

Erstellung toxikologischer  
Zusammenfassungen in IUCLID und  
Ableitung von DNEL-Werten  
**Praxisanleitungen 14**

ABC



**RECHTLICHER HINWEIS**

Dieses Dokument enthält Praxisanleitungen zu REACH, in denen die Verpflichtungen gemäß REACH erläutert und Empfehlungen zur Erfüllung dieser Verpflichtungen gegeben werden. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass der Text der REACH-Verordnung die einzig rechtlich verbindliche Referenz ist und die Informationen in diesem Dokument keinerlei Rechtsmeinung darstellen. Die Europäische Chemikalienagentur übernimmt keinerlei Haftung in Bezug auf den Inhalt dieses Dokuments.

Version	Änderungen
Version 1	Erste Ausgabe - Juli 2012

**Praxisanleitungen 14:  
Erstellung toxikologischer Zusammenfassungen in IUCLID und Ableitung von DNEL-  
Werten**

**Referenz:** ECHA-12-B-15-EN  
**ISBN-13:** 978-92-9217-729-4  
**ISSN:** 1831-6743  
**Veröffentlichungsdatum:** Juli 2012  
**Sprache:** DE

© Europäische Chemikalienagentur, 2012  
 Deckblatt © Europäische Chemikalienagentur

Haftungsausschluss: Hierbei handelt es sich um die Arbeitsübersetzung eines ursprünglich in Englisch veröffentlichten Dokuments. Das Originaldokument ist auf der ECHA-Website verfügbar.

Die Wiedergabe ist gestattet, wenn die Quellenangabe in der Form „Quelle: Europäische Chemikalienagentur, <http://echa.europa.eu/>“, vollständig angegeben und das Referat Kommunikation der ECHA darüber schriftlich in Kenntnis gesetzt wird ([publications@echa.europa.eu](mailto:publications@echa.europa.eu)).

Dieses Dokument wird in folgenden 22 Sprachen verfügbar sein:

*Bulgarisch, Dänisch, Deutsch, Englisch, Estnisch, Finnisch, Französisch, Griechisch, Italienisch, Lettisch, Litauisch, Maltesisch, Niederländisch, Polnisch, Portugiesisch, Rumänisch, Slowakisch, Slowenisch, Spanisch und Schwedisch, Tschechisch und Ungarisch*

Fragen oder Anmerkungen zu diesem Dokument können über das Informationsanfrage-Formular unter Angabe der Referenz und des Ausgabedatums vorgebracht werden. Das Informationsanfrage-Formular kann auf der Seite „Kontakt mit der ECHA“ aufgerufen werden: [http://echa.europa.eu/about/contact\\_en.asp](http://echa.europa.eu/about/contact_en.asp)

**Europäische Chemikalienagentur**

Postanschrift: Postfach 400, FI-00121 Helsinki, Finnland  
 Anschrift für Besucher: Annankatu 18, Helsinki, Finnland

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINFÜHRUNG</b> .....	<b>7</b>
<b>2. ZUSAMMENFASSUNG DER ANFORDERUNGEN GEMÄSS ANHANG I VON REACH</b> ...	<b>8</b>
<b>3. ARBEITSABLAUF</b> .....	<b>9</b>
<b>4. VON QUALIFIZIERTEN STUDIENZUSAMMENFASSUNGEN BIS ZUR ENDPUNKTZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>11</b>
<b>4.1 Toxikokinetik, Stoffwechsel und Verteilung (7.1)</b> .....	<b>11</b>
4.1.1 Kurzbeschreibung der Schlüsselinformationen .....	11
4.1.2 Schlüsselwert zur Stoffsicherheitsbeurteilung .....	12
4.1.2.1 Bioakkumulationspotenzial .....	12
4.1.2.2 Resorptionsraten .....	12
4.1.3 Erörterung .....	12
<b>4.2 Akute Toxizität (7.2)</b> .....	<b>12</b>
4.2.1 Endpunktschlussfolgerung .....	14
4.2.2 Endpunktauswahl (Auswahl der qualifizierten Studienzusammenfassung) .....	14
4.2.3 Begründung für die Auswahl .....	15
4.2.4 Effekt-Konzentration .....	15
4.2.5 Qualität der gesamten Datenbasis .....	15
4.2.6 Kurzbeschreibung der Schlüsselinformationen .....	15
4.2.7 Erörterung .....	16
4.2.8 Begründung für die Einstufung oder Nichteinstufung .....	16
<b>4.3 Reizwirkung/Ätzwirkung (7.3)</b> .....	<b>16</b>
4.3.1 Endpunktschlussfolgerung .....	17
4.3.2 Endpunktauswahl (Auswahl der qualifizierten Studienzusammenfassung) .....	18
4.3.3 Begründung für die Auswahl .....	18
4.3.4 Effekt-Konzentration .....	19
4.3.5 Kurzbeschreibung der Schlüsselinformationen .....	19
4.3.6 Erörterung .....	19
4.3.7 Begründung für die Einstufung oder Nichteinstufung .....	19
<b>4.4 Sensibilisierung (7.4)</b> .....	<b>20</b>
4.4.1 Endpunktschlussfolgerung .....	21
4.4.2 Endpunktauswahl (Auswahl der qualifizierten Studienzusammenfassung) .....	21
4.4.3 Begründung für die Auswahl .....	21
4.4.4 Kurzbeschreibung der Schlüsselinformationen .....	22
4.4.5 Erörterung .....	22
4.4.6 Begründung für die Einstufung oder Nichteinstufung .....	22
<b>4.5 Toxizität bei wiederholter Aufnahme (7.5)</b> .....	<b>22</b>
4.5.1 Endpunktschlussfolgerung .....	23
4.5.2 Endpunktauswahl (Auswahl der qualifizierten Studienzusammenfassung) .....	24
4.5.3 Begründung für die Auswahl .....	24
4.5.4 Effekt-Konzentration .....	25

4.5.5 Versuchstyp.....	25
4.5.6 Tierarten .....	26
4.5.7 Qualität der gesamten Datenbasis .....	26
4.5.8 Zielorgan.....	26
4.5.9 Kurzbeschreibung der Schlüsselinformationen.....	26
4.5.10 Erörterung .....	26
4.5.11 Begründung für die Einstufung oder Nichteinstufung .....	27
<b>4.6 Genotoxizität (7.6) .....</b>	<b>27</b>
4.6.1 Endpunktschlussfolgerung .....	28
4.6.2 Endpunktauswahl (Auswahl der qualifizierten Studienzusammenfassung) .....	28
4.6.3 Begründung für die Auswahl .....	28
4.6.4 Kurzbeschreibung der Schlüsselinformationen.....	28
4.6.5 Erörterung.....	29
4.6.6 Begründung für die Einstufung oder Nichteinstufung .....	29
<b>4.7 Karzinogenität (7.7) .....</b>	<b>29</b>
4.7.1 Endpunktschlussfolgerung .....	30
4.7.2 Endpunktauswahl (Auswahl der qualifizierten Studienzusammenfassung) .....	31
4.7.3 Begründung für die Auswahl .....	31
4.7.4 Effekt-Konzentration.....	31
4.7.5 Versuchstyp.....	32
4.7.6 Tierarten .....	32
4.7.7 Qualität der gesamten Datenbasis .....	32
4.7.8 Zielorgan.....	32
4.7.9 Kurzbeschreibung der Schlüsselinformationen.....	32
4.7.10 Erörterung .....	32
4.7.11 Begründung für die Einstufung oder Nichteinstufung .....	32
<b>4.8 Reproduktionstoxizität (7.8) .....</b>	<b>33</b>
4.8.1 Endpunktschlussfolgerung .....	34
4.8.2 Auswahl des Endpunkts.....	34
4.8.3 Begründung für die Auswahl .....	34
4.8.4 Effekt-Konzentration.....	34
4.8.5 Versuchstyp.....	34
4.8.6 Tierarten .....	34
4.8.7 Qualität der gesamten Datenbasis .....	35
4.8.8 Kurzbeschreibung der Schlüsselinformationen.....	35
4.8.9 Erörterung.....	35
4.8.10 Begründung für die Einstufung oder Nichteinstufung .....	35
<b>5. VON ENDPUNKTZUSAMMENFASSUNGEN BIS ZUR ZUSAMMENFASSUNG DER TOXIKOLOGISCHEN INFORMATIONEN.....</b>	<b>36</b>
<b>5.1 Empfindlichster Endpunkt.....</b>	<b>37</b>
<b>5.2 DNEL-Ableitung .....</b>	<b>38</b>

5.2.1 Endpunkte, die zur Ableitung der DNEL-Werte beitragen .....	38
5.2.2 Übersicht über die in IUCLID zu meldenden DNEL-Informationen.....	39
5.2.3 DNEL-Ableitungsverfahren .....	40
5.2.3.1 Ausgangspunkt des Dosisdeskriptors.....	40
5.2.4 Melden der Extrapolationsfaktoren.....	41
<b>6. VON DER TOXIKOLOGISCHEN ZUSAMMENFASSUNG BIS ZUR EXPOSITIONS- UND RISIKOBEURTEILUNG .....</b>	<b>45</b>
<b>6.1 Übersicht über die Arten der Stoffsicherheitsbeurteilung .....</b>	<b>45</b>
<b>6.2 Keine Risikobeschreibung erforderlich .....</b>	<b>46</b>
<b>6.3 Quantitative Risikobeschreibung .....</b>	<b>46</b>
<b>6.4 Semiquantitative Risikobeschreibung .....</b>	<b>46</b>
<b>6.5 Qualitative Risikobeschreibung .....</b>	<b>46</b>

## Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Arbeitsablauf für toxikologische Zusammenfassungen .....	9
Abbildung 2: Beispiel für IUCLID-Endpunktzusammenfassungen für Toxikokinetik .....	11
Abbildung 3: IUCLID-Auswahlliste für die Bioakkumulation .....	12
Abbildung 4: Beispiel für eine IUCLID-Endpunktzusammenfassung für die akute Toxizität .....	13
Abbildung 5: IUCLID für die Endpunktschlussfolgerung zur akuten Toxizität.....	14
Abbildung 6: IUCLID-Auswahlliste für die Effekt-Konzentration zur akuten Toxizität.....	15
Abbildung 7: Beispiel für eine IUCLID-Endpunktzusammenfassung für Reizwirkung .....	17
Abbildung 8: IUCLID-Auswahlliste für die Endpunktschlussfolgerung.....	17
Abbildung 9: IUCLID-Auswahlliste für die Effekt-Konzentration von Haut- /Augenreizung/Ätzwirkung.....	19
Abbildung 10: Beispiel für die IUCLID-Endpunktzusammenfassung für die Sensibilisierung durch Hautkontakt.....	20
Abbildung 11: IUCLID-Auswahlliste für die Endpunktschlussfolgerung zur Sensibilisierung.....	21
Abbildung 12: Beispiel für eine IUCLID-Endpunktzusammenfassung für Toxizität bei wiederholter Aufnahme.....	23
Abbildung 13: IUCLID-Auswahlliste für die Endpunktschlussfolgerung zur Toxizität bei wiederholter Aufnahme.....	23
Abbildung 14: IUCLID-Auswahlliste für die Effekt-Konzentration zur Toxizität bei wiederholter Aufnahme.....	25
Abbildung 15: IUCLID-Auswahlliste für den Versuchstyp zur Toxizität bei wiederholter Aufnahme .....	25
Abbildung 16: IUCLID-Auswahlliste für Tierarten zur Toxizität bei wiederholter Aufnahme .....	26
Abbildung 17: Beispiel für eine IUCLID-Endpunktzusammenfassung für die Genotoxizität.....	27
Abbildung 18: IUCLID-Auswahlliste für die Endpunktschlussfolgerung zur Genotoxizität .....	28
Abbildung 19: Beispiel aus einer IUCLID-Endpunktzusammenfassung für die Karzinogenität, wenn keine Studie verfügbar ist.....	30
Abbildung 20: IUCLID-Auswahlliste für die Endpunktschlussfolgerung zur Karzinogenität .....	30
Abbildung 21: IUCLID-Auswahlliste für die Effekt-Konzentration zur Karzinogenität.....	31
Abbildung 22: Beispiel für eine IUCLID-Endpunktzusammenfassung für Reproduktionstoxizität .....	33
Abbildung 23: IUCLID-Auswahlliste für die Schlussfolgerung zur Ermittlung schädlicher Wirkungen .....	37
Abbildung 24: IUCLID-Auswahlliste für den empfindlichsten Endpunkt .....	38
Abbildung 25: Beispiel für eine toxikologische IUCLID-Zusammenfassung („toxikologische Informationen“) zur DNEL-Ableitung .....	40

## 1. EINFÜHRUNG

Um die sichere Anwendung von Stoffen zu demonstrieren, müssen Registranten die Informationsanforderungen erfüllen, die in den Artikeln 10 und 12 der REACH-Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 in Verbindung mit den Anhängen I, VI, VII-X und XI dieser Verordnung vereinbart sind.

In diesem Dokument wird erläutert, wie die toxikologischen Zusammenfassungen in Abschnitt 7 von IUCLID auszufüllen sind und wie DNELs abgeleitet werden. Die DNEL (abgeleitete Expositionshöhe ohne Beeinträchtigung) ist der Grenzwert der Expositionshöhe für den Menschen. In IUCLID sind zwei Stufen toxikologischer Zusammenfassungen angegeben:

- Zusammenfassung der individuellen Endpunkte: Eine IUCLID-Endpunktzusammenfassung (EPS) zeigt für einen toxikologischen Endpunkt die Informationen an, die zur Übernahme in die Ermittlung schädlicher Wirkungen ausgewählt wurden. Sie basieren auf den (qualifizierten) Studienzusammenfassungen, die für diesen Endpunkt gemeldet wurden (siehe Abschnitte 7.1 bis 7.12).
- Zusammenfassung der toxikologischen Informationen: Die Zusammenfassung der toxikologischen Informationen (IUCLID-Endpunktzusammenfassung „Toxikologische Informationen“) in Abschnitt 7 integriert die endpunktspezifischen Zusammenfassungen und stellt die Schlussfolgerung aus der Ermittlung schädlicher Wirkungen für jede Zielgruppe (Arbeitnehmer, allgemeine Bevölkerung), jeden Expositionsweg (oral, Inhalation, Haut, Augen) und jede Art der Wirkung (langfristig oder kurzfristig, lokal oder systemisch) dar. Die Schlussfolgerung kann als quantitativer Schwellenwert (z. B. DNEL oder DMEL) oder als qualitativer Risikoindikator ausgedrückt werden.

Dieses Dokument erläutert zudem, wie die Schlussfolgerungen aus der Ermittlung schädlicher Wirkungen den Umfang der Expositionsbeurteilung und den Typ der Risikobeschreibung beeinflussen.

Es sei darauf hingewiesen, dass diese Praxisanleitungen die Erstellung qualifizierter Studienzusammenfassungen und Studienzusammenfassungen in IUCLID nicht abdecken. Weitere Informationen siehe Praxisanleitungen 3: Vorlegen von qualifizierten Studienzusammenfassungen.

Diese Praxisanleitungen decken folgende Beurteilungen nicht ab:

- Ableitung des lokalen dermalen DNEL-Werts
- DMEL-Ableitung
- Melden von Humandaten und Verwendung von Humandaten für Endpunktschlussfolgerungen
- Endpunktzusammenfassung für die Sensibilisierung der Atemwege
- Ableitung von DNEL-Werten für akute systemische Toxizität

Weiterführende Informationen zur DNEL-Ableitung siehe die **Leitlinien zu Informationsanforderungen und Stoffsicherheitsbeurteilung, Kapitel R.8: Beschreibung der Dosis-(Konzentration)/Wirkungsbeziehung für die menschliche Gesundheit**

## 2. ZUSAMMENFASSUNG DER ANFORDERUNGEN GEMÄSS ANHANG I VON REACH

Anhang I der REACH-Verordnung legt fest, wie die Ermittlung schädlicher Wirkungen auf die Gesundheit des Menschen durchzuführen ist. Es sind vier Stufen vorgesehen: 1) Bewertung von Informationen, die nicht am Menschen gewonnen wurden 2) Bewertung von Humaninformationen 3) Einstufung und Kennzeichnung sowie 4) Ableitung der DNEL-Werte.

Die Bewertung von Informationen, die nicht am Menschen gewonnen wurden, umfasst:

- Die Ermittlung der schädlichen Wirkung(en), ausgehend von allen verfügbaren, nicht am Menschen gewonnenen Informationen.
- Die Ermittlung der quantitativen Dosis-(Konzentration)/Wirkungsbeziehung.

Wenn die quantitative Dosis-(Konzentration)/Wirkungsbeziehung nicht ermittelt werden kann, ist eine qualitative Bewertung vorzulegen.

Die Auswahl der Studie und des Dosisdeskriptors, die in die Ermittlung schädlicher Wirkungen zu übernehmen sind, sollte auf folgenden Regeln basieren:

- Üblicherweise wird die Studie mit dem niedrigsten Dosisdeskriptor ausgewählt. Es sind jedoch mehrere andere Faktoren zu berücksichtigen, z. B. die Durchführung der Studie, Angemessenheit, Eignung der Versuchstierarten, Qualität der Ergebnisse, Gültigkeit des Versuchs.
- Wenn die Studie mit dem niedrigsten Dosisdeskriptor nicht ausgewählt wird, ist dies vollständig zu begründen.

Folgendes ist zur Ermittlung von DNEL-Werten zu berücksichtigen:

- Der DNEL-Wert soll den/die wahrscheinlichen Weg(e), Dauer und Häufigkeit der Exposition widerspiegeln.
- Die verfügbaren Informationen reichen bei einigen Endpunkten (z. B. Mutagenität) möglicherweise nicht für eine DNEL-Ableitung aus.
- Je nach ermittelten Verwendungen (und der zu erwartenden Exposition) ist es eventuell erforderlich, unterschiedliche DNEL-Werte für jede relevante Bevölkerungsgruppe zu ermitteln.

Folgende Faktoren sind bei der Ableitung von DNEL-Werten zu berücksichtigen:

- Die Unsicherheit, die sich aus experimentellen Daten und den Unterschieden innerhalb einer Tierart und zwischen verschiedenen Tierarten ergibt.
- Die Art und Schwere der Wirkungen.
- Die Empfindlichkeit der Bevölkerungsgruppe, auf die sich die Angaben zur Exposition beziehen.

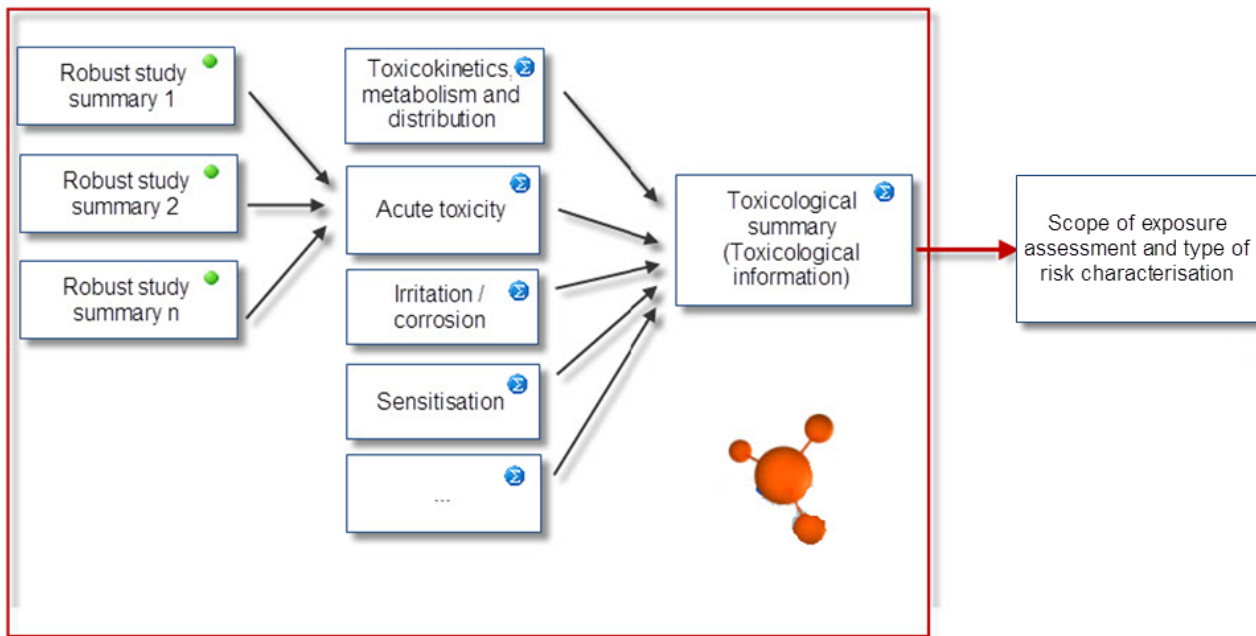
Falls kein DNEL-Wert abgeleitet werden kann, ist dies eindeutig anzugeben und vollständig zu begründen.



### 3. ARBEITSABLAUF

Abbildung 1 zeigt den wesentlichen Arbeitsablauf von der Meldung der verfügbaren Studien Endpunkt für Endpunkt bis zur Ableitung der toxikologischen Zusammenfassung in IUCLID für Stoffe im Umfang von 10 Tonnen oder mehr pro Jahr, die dann zur Expositionsbeurteilung und Risikobeschreibung weitergeführt wird.

**Abbildung 1: Arbeitsablauf für toxikologische Zusammenfassungen**



Robust study summary 1	Qualifizierte Studienzusammenfassung 1
Robust study summary 2	Qualifizierte Studienzusammenfassung 2
Robust study summary n	Qualifizierte Studienzusammenfassung n
Toxicokinetics metabolism and distribution	Toxikokinetik, Stoffwechsel und Verteilung
Acute toxicity	Akute Toxizität
Irritation/corrosion	Reizwirkung/Ätzwirkung
Sensitisation	Sensibilisierung
...	...
Toxicological summary (Toxicological information)	Toxikologische Zusammenfassung (toxikologische Informationen)
Scope of exposure assessment and type of risk characterisation	Umfang der Expositionsbeurteilung und Art der Risikobeschreibung

1. Der Prozess beginnt mit der Meldung der qualifizierten Studienzusammenfassungen in den IUCLID-Endpunktstudienberichten. Dieser Schritt ist in den Praxisanleitungen 3: Vorlegen von qualifizierten Studienzusammenfassungen beschrieben.
2. Dann wird wenn möglich eine qualifizierte Studienzusammenfassung ausgewählt (d. h. ein IUCLID-Endpunktstudienbericht), die als Referenz in der Endpunktzusammenfassung zu verwenden ist. Es können jedoch bei Bedarf alle qualifizierten Studienzusammenfassungen für einen bestimmten Endpunkt berücksichtigt und als Referenz in der Endpunktzusammenfassung verwendet werden. Die Endpunktzusammenfassung sollte auch eine Bewertung der gesamten Datenbasis, eine Erörterung der Befunde und eine Begründung für die Einstufung/Nichteinstufung einschließen.
3. Informationen aus allen Endpunktzusammenfassungen laufen schließlich in der (gesamten) toxikologischen Zusammenfassung zusammen. Die Schlussfolgerungen zur schädlichen Wirkung erfolgen unter Berücksichtigung von DNEL- oder DMEL-Ableitungen oder qualitativen Schlussfolgerungen zur schädlichen Wirkung. Der Umfang

der Expositionsbeurteilung und die Art der Risikobeschreibung werden in Abhängigkeit von den Schlussfolgerungen zur schädlichen Wirkung ermittelt.

## 4. VON QUALIFIZIERTEN STUDIENZUSAMMENFASSUNGEN BIS ZUR ENDPUNKTZUSAMMENFASSUNG

In den folgenden Abschnitten wird erläutert, wie die Felder zu jeder toxikologischen Endpunktzusammenfassung auszufüllen sind, die zur Ableitung von Schlussfolgerungen zur schädlichen Wirkung verwendet werden können.

### 4.1 Toxikokinetik, Stoffwechsel und Verteilung (7.1)

Diese IUCLID-Endpunktzusammenfassung enthält:

- ein Freitextfeld für eine Kurzbeschreibung der verfügbaren Schlüsselinformationen;
- Schlüsselwerte zur Höhe der möglichen Bioakkumulation und Schlüsselwerte zur Resorption für die Stoffsicherheitsbeurteilung (CSA);
- ein Erörterungsfeld für nähere Erläuterungen und Begründungen zur Auswahl der Schlüsselwerte.

**Abbildung 2: Beispiel für IUCLID-Endpunktzusammenfassungen für Toxikokinetik**

the test server - only non confidential data can be uploaded

Endpoint summary: Toxicokinetics, metabolism and distribution

Detail level: Administrative Data Short description of key information Key value for chemical safety assessment Discussion

all fields

**Short description of key information**

No studies are available. Based on molecular structure, molecular weight, water solubility, and octanol-water partition coefficient it can be expected that at both oral and dermal absorption rates are moderate, distribution in the body is not wide and that elimination occurs mainly by metabolism. The adverse effects seen in the oral 90-day study confirm that the substance has at least moderate oral absorption rate.

**Key value for chemical safety assessment**

Bioaccumulation potential: high bioaccumulation potential

Absorption rate - oral (%): 50

Absorption rate - dermal (%): 50

Absorption rate - inhalation (%): 100

**Discussion**

**ABSORPTION**

The physico-chemical characteristics of ECHA Substance (log Pow 4.7), molecular structure and the molecular mass are in a range suggestive of absorption from the gastro-intestinal tract subsequent to oral ingestion. This assumption of an oral absorption is confirmed by the data on subchronic oral toxicity. N-octanol/water partition coefficient and molecular weight of ECHA Substance are in ranges which do not favour high dermal absorption.

Untenstehend werden die verschiedenen Felder in der Endpunktzusammenfassung, nämlich Toxikokinetik, Stoffwechsel und Verteilung, beschrieben:

#### 4.1.1 Kurzbeschreibung der Schlüsselinformationen

In diesem Textfeld sollten die wesentlichen Studieninformationen zur Resorption, Verteilung, zum Stoffwechsel und zur Ausscheidung oder Beobachtungen auf Grundlage von physikalisch-chemischen Eigenschaften beschrieben werden.

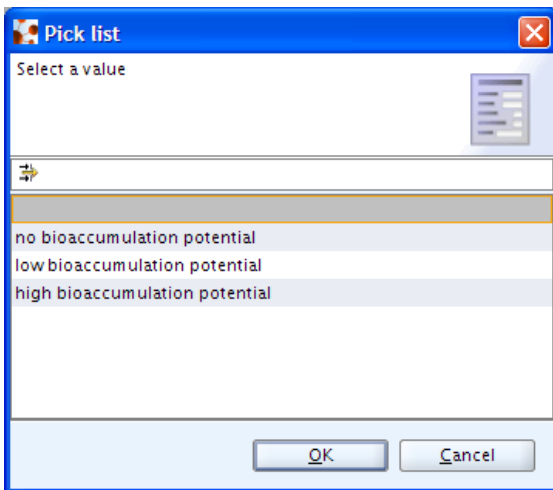
### 4.1.2 Schlüsselwert zur Stoffsicherheitsbeurteilung

Die Schlüsselwerte zur Bioakkumulation und zu Resorptionraten sind in diesem Abschnitt anzugeben. Diese Informationen werden beispielsweise im Kontext der Extrapolation von einem anderen Applikationsweg oder zur Erörterung der möglichen internen Dosis in der Stoffsicherheitsbeurteilung (CSA) verwendet.

#### 4.1.2.1 Bioakkumulationspotenzial

Die abschließende Information zum Bioakkumulationspotenzial kann eingegeben werden, indem einer der Einträge aus der Auswahlliste ausgewählt wird (siehe Abbildung unten).

**Abbildung 3: IUCLID-Auswahlliste für die Bioakkumulation**



Die Informationen basieren üblicherweise auf physikalisch-chemischen Eigenschaften (log K<sub>ow</sub>, molekulare Struktur und Molekulargewicht) und auf dem Stoffwechsel (falls Informationen verfügbar sind).

Die Begründung für den angegebenen Wert kann im folgenden Erörterungsfeld näher ausgeführt werden.

#### 4.1.2.2 Resorptionsraten

Die Informationen basieren üblicherweise auf physikalisch-chemischen Eigenschaften (log K<sub>ow</sub>, molekulare Struktur und Molekulargewicht)

### 4.1.3 Erörterung

In diesem Abschnitt sollte die Interpretation der Ergebnisse erfolgen. Hierzu gehören beispielsweise:

- die Erörterung möglicher Datenlücken;
- die Relevanz der Ergebnisse für die Risikobeurteilung, beispielsweise das Ausmaß, in dem die Ergebnisse aus einem Tierversuch für die menschliche Gesundheit relevant sind.

## 4.2 Akute Toxizität (7.2)

Diese IUCLID-Endpunktzusammenfassung enthält die folgenden Elemente für jeden Expositionsweg:

- eine Auswahlliste zur Meldung der Schlussfolgerung für diesen Endpunkt;

- einen Link zu den ausgewählten Studienberichten (qualifizierten Studienzusammenfassungen), die die Schlussfolgerung stützen;
- ein Freitextfeld zur Begründung für die Auswahl dieser Studie;
- den Typ eines Dosisdeskriptors (aus einer Auswahlliste) und einen Wert für die in dieser Studie ermittelte Effekt-Konzentration;
- ein Freitextfeld zur Beschreibung der Qualität der gesamten Datenbasis für diesen Endpunkt.

Folgende Textfelder stehen zur Verfügung, um konsolidierte Informationen über die drei Wege anzugeben:

- ein Freitextfeld zur Beschreibung der Schlüsselinformationen, die aus den qualifizierten Studienzusammenfassungen hervorgehen;
- ein Freitextfeld, um den Schlussfolgerungen, die für diesen Endpunkt gezogen wurden, weitere Erklärungen und Argumente hinzuzufügen (Erörterung);
- ein Freitextfeld, um die Endpunktzusammenfassung mit den Einstufungs- und Kennzeichnungskriterien zu vergleichen und die Einstufung oder Nichteinstufung zu begründen.

**Abbildung 4: Beispiel für eine IUCLID-Endpunktzusammenfassung für die akute Toxizität**

The screenshot displays the IUCLID software interface for an endpoint summary. The main window is titled "Endpoint summary: Acute Toxicity". On the left, a navigation tree shows a hierarchy of categories: REACH Registration above 1000, Toxicological info, Toxicokinetics, and Acute Toxicity. The "Acute Toxicity" category is expanded, showing sub-categories like 7.2.1 Acute to, 7.2.2 Acute to, 7.2.3 Acute to, 7.2.4 Acute to, 7.3 Irritation / cor, Irritation / cor, 7.3.1 Skin irriti, 7.3.2 Eye irrita, 7.4 Sensitisation, and 7.5 Repeated dose. The main content area has a "Detail level" dropdown set to "all fields". Below this, there are tabs for "Administrative Data", "Acute toxicity: via oral route", and "Acute toxicity: via inhalation route". The "Acute toxicity: via oral route" tab is selected, showing the following information:

- Endpoint conclusion:** No adverse effect observed
- Endpoint selection:** Acute toxicity: oral.001 Smith & Jones 2005
- Justification for selection:** Only one study available
- Effect level:** discriminating dose, 2000 mg/kg bw
- Quality of whole database:** The study is a GLP compliant and has Klimisch score 1.

The "Acute toxicity: via inhalation route" tab is also visible, showing:

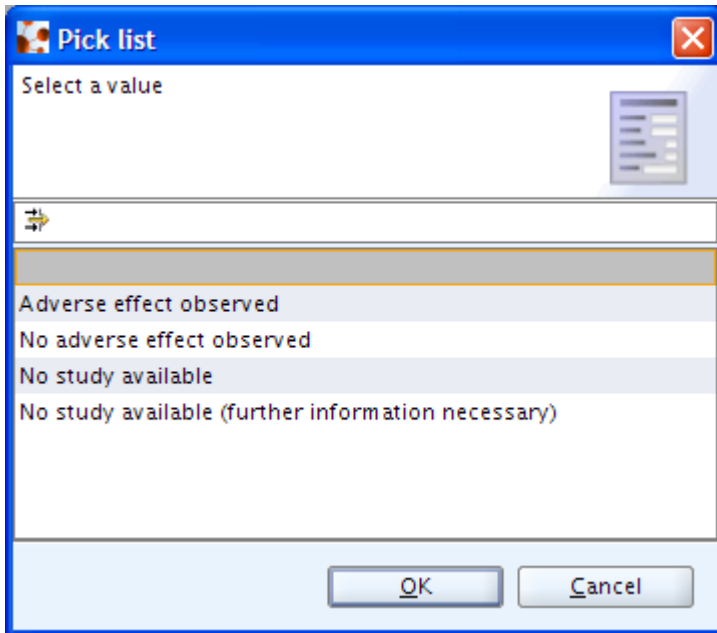
- Endpoint conclusion:** No adverse effect observed
- Endpoint selection:** Acute toxicity: inhalation.001; Baker et al. 2006
- Justification for selection:** Only one study available.

Es sollte eine „Endpunktschlussfolgerung“ für alle drei Endpunkte (orale, inhalative und dermale akute Toxizität) ausgewählt werden. Die Endpunktschlussfolgerung sollte auf der Mortalität der Versuchstiere basieren. Die Art und Reversibilität von anderen schwerwiegenden Wirkungen als der Mortalität sind zu berücksichtigen.

### 4.2.1 Endpunktschlussfolgerung

Die folgende Auswahlliste steht für die Endpunktschlussfolgerung zur Verfügung:

**Abbildung 5: IUCLID für die Endpunktschlussfolgerung zur akuten Toxizität**



Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht der verschiedenen Optionen, die in IUCLID zur Verfügung stehen.

Optionen für die Endpunktschlussfolgerung	Wann ist die Option geeignet
Schädliche Wirkungen beobachtet	Falls Mortalität oder schwerwiegende Wirkungen in einer der Studien beobachtet wurden. (Es sei darauf hingewiesen, dass Versuchstiere, die aufgrund von stoffverbindungsbedingten Leiden und Schmerzen auf humane Weise getötet werden, als stoffverbindungsbedingte Todesfälle zu registrieren sind).
Keine schädlichen Wirkungen beobachtet	Wenn eine Studie verfügbar ist und kein(e) Versuchstier(e) starb(en) oder keine schwerwiegenden Wirkungen bei der Grenzdosiskonzentration beobachtet wurden.
Keine Studie verfügbar	Begründung angeben
Keine Studie verfügbar (weitere Informationen erforderlich)	Nicht relevant für akute Toxizität, da keine Versuchsvorschläge erforderlich sind, um Studien nach Anhang VII oder VIII durchzuführen.

### 4.2.2 Endpunktauswahl (Auswahl der qualifizierten Studienzusammenfassung)

Hier kann ein Link zu der qualifizierten Studienzusammenfassung ausgewählt werden, auf der die Schlussfolgerung der Endpunktzusammenfassung basiert. Über diesen Link bleibt die ursprüngliche Informationsquelle für die anschließenden Beurteilungs- und Berichtstufen nachverfolgbar. Auszuwählen ist die Studie, die am meisten Anlass zur Besorgnis gibt. Falls verfügbar, sollten prinzipiell Humandaten verwendet werden. Es steht jedoch nur selten ein verlässlicher Dosisdeskriptor auf Basis von Humandaten zur Verfügung.

Folgende Faktoren müssen bei der Auswahl der qualifizierten Studienzusammenfassung unter anderem berücksichtigt werden: 1) Qualität der Studie, z. B. Klimisch-Score, 2) Dauer der

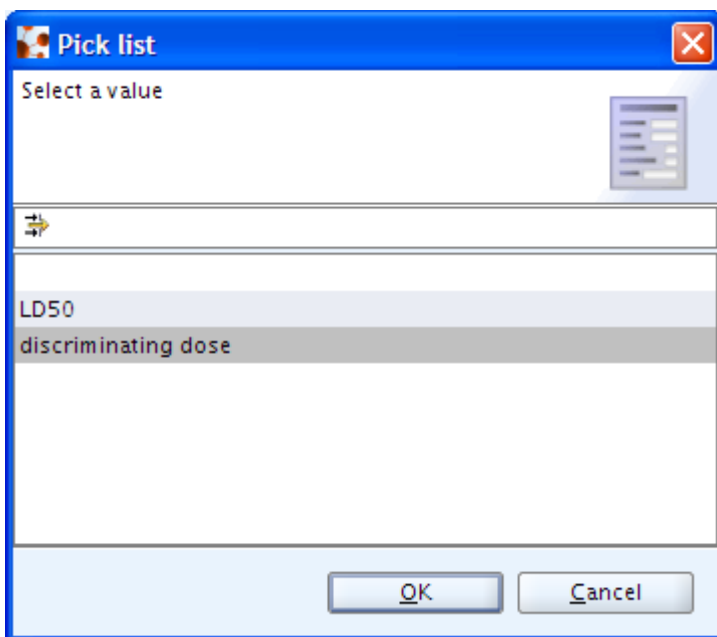
Studie, 3) ob die Studie GLP-konform ist oder nicht. Es werden verfügbare epidemiologische Daten bevorzugt, sofern sie zuverlässig und relevant sind.

### 4.2.3 Begründung für die Auswahl

Die Begründung für die Auswahl ist erforderlich, insbesondere wenn nicht die Studie (qualifizierte Studienzusammenfassung) mit dem niedrigsten Dosisdeskriptor ausgewählt wird. Die Begründung kann beispielsweise enthalten, dass die Studie mit dem niedrigsten Dosisdeskriptor geringwertig ist oder dass die beobachtete Wirkung für Menschen nicht relevant ist. Es sollte immer eine Begründung gegeben werden, falls keine qualifizierte Studienzusammenfassung für eine Endpunktzusammenfassung gewählt wird.

### 4.2.4 Effekt-Konzentration

Abbildung 6: IUCLID-Auswahlliste für die Effekt-Konzentration zur akuten Toxizität



Üblicherweise sollte der LD50-Wert (LC50 für Inhalation) gewählt werden. Falls keine schädlichen Wirkungen beobachtet wurden, ist die Effekt-Konzentration gleich der Grenzdosis.

### 4.2.5 Qualität der gesamten Datenbasis

Die folgenden Faktoren sind zu berücksichtigen, da sie einen Einfluss auf die Ermittlung schädlicher Wirkungen haben können:

- Ausmaß, in dem die verfügbaren Informationen als Ganzes der mengenabhängigen Datenanforderung von REACH (Vollständigkeit der Datenbasis) entsprechen;
- Zuverlässigkeit und Kohärenz über verschiedene Studien: Hier sind die Qualität des Prüfverfahrens, die Größe und statistische Bedeutung des Studiendesigns, die biologische Plausibilität, Dosis-Wirkungsbeziehungen und statistische Tests zu berücksichtigen.

### 4.2.6 Kurzbeschreibung der Schlüsselinformationen

Hier sind die wichtigsten Erkenntnisse anzugeben.

#### 4.2.7 Erörterung

In diesem Abschnitt sollte die Interpretation der Ergebnisse erfolgen. Hierzu gehören beispielsweise:

- die Erörterung möglicher Datenlücken;
- die Relevanz der Ergebnisse für die Risikobeurteilung, beispielsweise das Ausmaß, in dem die Ergebnisse aus einem Tierversuch für die menschliche Gesundheit relevant sind.

#### 4.2.8 Begründung für die Einstufung oder Nichteinstufung

Die Endpunktzusammenfassung ist mit den Einstufungskriterien zu vergleichen. Die Gründe für die Erfüllung oder Nichterfüllung der Einstufungskriterien sind darzulegen.

Bitte beachten Sie, dass die Einstufung selbst in Abschnitt 2 von IUCLID gemeldet wird.

### 4.3 Reizwirkung/Ätzwirkung (7.3)

Diese IUCLID-Endpunktzusammenfassung enthält die folgenden Elemente für jeden Expositionsweg:

- eine Auswahlliste zur Meldung der Schlussfolgerung für diesen Endpunkt;
- eine Auswahlliste, um die Effekt-Konzentration qualitativ anzugeben;
- Zur Haut- und Augenreizung/Ätzwirkung stehen darüber hinaus die folgenden Elemente zur Verfügung:
- einen Link zu den ausgewählten Studienberichten (qualifizierten Studienzusammenfassungen), die die Schlussfolgerung stützen;
- ein Freitextfeld zur Begründung für die Auswahl der Studie.

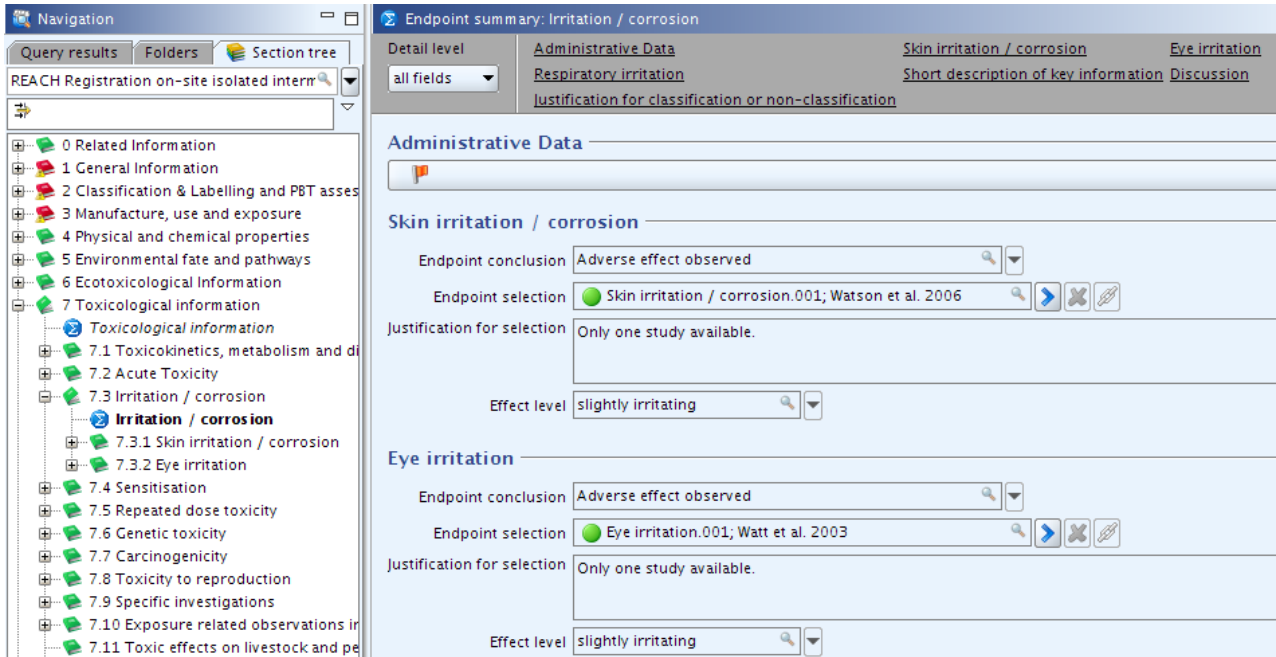
Folgende Textfelder stehen zur Verfügung, um konsolidierte Informationen über die drei Wege anzugeben:

- ein Freitextfeld zur Beschreibung von Schlüsselinformationen, die aus den qualifizierten Studienzusammenfassungen hervorgehen;
- ein Freitextfeld, um den Schlussfolgerungen, die für diesen Endpunkt gezogen wurden, weitere Erklärungen und Argumente hinzuzufügen (Erörterung);
- ein Freitextfeld, um die Endpunktzusammenfassung mit den Einstufungs- und Kennzeichnungskriterien zu vergleichen und die Einstufung oder Nichteinstufung zu begründen.

**Bitte beachten Sie: In diesem Abschnitt wird keine Reizwirkung auf die Atemwege behandelt.**



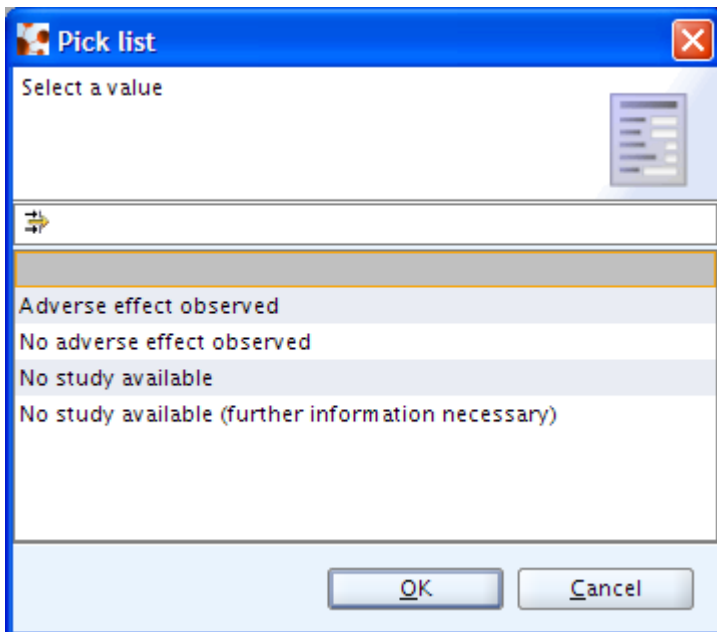
**Abbildung 7: Beispiel für eine IUCLID-Endpunktzusammenfassung für Reizwirkung**



### 4.3.1 Endpunktschlussfolgerung

Die folgende Auswahlliste steht für die Endpunktschlussfolgerung zur Verfügung:

**Abbildung 8: IUCLID-Auswahlliste für die Endpunktschlussfolgerung**



Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht der verschiedenen verfügbaren Optionen.

Optionen für die Endpunktschlussfolgerung	Wann ist die Option geeignet
Schädliche Wirkungen beobachtet	Der Stoff erfüllt die Einstufungskriterien für Reizwirkung/Ätzwirkung/schwere Augenschädigung
Keine schädlichen Wirkungen beobachtet	Der Stoff erfüllt nicht die Einstufungskriterien für den jeweiligen Endpunkt
Keine Studie verfügbar	Begründung angeben
Keine Studie verfügbar (weitere Informationen erforderlich)	Nicht relevant für Haut-/Augenreizung/Ätzwirkung, da keine Versuchsvorschläge erforderlich sind, um Studien nach Anhang VII oder VIII durchzuführen

#### 4.3.2 Endpunktauswahl (Auswahl der qualifizierten Studienzusammenfassung)

Hier kann ein Link zu der qualifizierten Studienzusammenfassung ausgewählt werden, auf der die Schlussfolgerung der Endpunktzusammenfassung basiert. Über diesen Link bleibt die ursprüngliche Informationsquelle für die anschließenden Beurteilungs- und Berichtstufen nachverfolgbar. Auszuwählen ist die Studie, die am meisten Anlass zur Besorgnis gibt. Falls verfügbar, sollten prinzipiell Humandaten verwendet werden. Es steht jedoch nur selten ein verlässlicher Dosisdeskriptor auf Basis von Humandaten zur Verfügung.

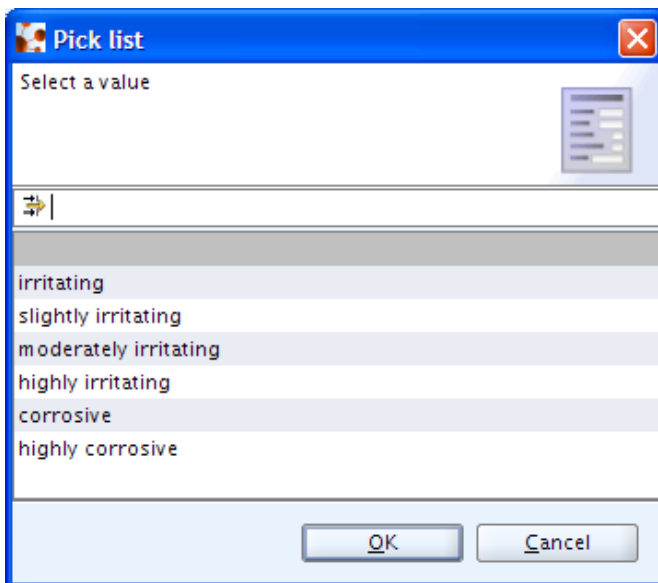
Folgende Faktoren müssen bei der Auswahl der qualifizierten Studienzusammenfassung unter anderem berücksichtigt werden: 1) Qualität der Studie, z. B. Klimisch-Score, 2) Dauer der Studie, 3) ob die Studie GLP-konform ist oder nicht. Es werden verfügbare epidemiologische Daten bevorzugt, sofern sie zuverlässig und relevant sind.

#### 4.3.3 Begründung für die Auswahl

Die Begründung für die Auswahl ist erforderlich, insbesondere wenn nicht die Studie (qualifizierte Studienzusammenfassung) mit dem niedrigsten Dosisdeskriptor ausgewählt wird. Die Begründung kann beispielsweise enthalten, dass die Studie mit dem niedrigsten Dosisdeskriptor geringwertig ist oder dass die beobachtete Wirkung für Menschen nicht relevant ist. Es sollte immer eine Begründung gegeben werden, falls keine qualifizierte Studienzusammenfassung für eine Endpunktzusammenfassung gewählt wird.

### 4.3.4 Effekt-Konzentration

Abbildung 9: IUCLID-Auswahlliste für die Effekt-Konzentration von Haut-/Augenreizung/Ätzwirkung



Die Effekt-Konzentration sollte nur ausgewählt werden, wenn der Stoff die Einstufungskriterien für Ätzwirkung/Reizwirkung erfüllt. Wenn der Stoff in die Kategorie 1A, 1B oder 1C für die Haut oder Kategorie 1 für die Augen eingestuft werden soll, ist die Effekt-Konzentration „ätzend“ auszuwählen. Wenn der Stoff in Kategorie 2 (sowohl Haut als auch Augen) eingestuft werden soll, ist die Effekt-Konzentration „reizend“ auszuwählen.

### 4.3.5 Kurzbeschreibung der Schlüsselinformationen

Hier sind die wichtigsten Erkenntnisse aus den ausgewählten Studien anzugeben.

### 4.3.6 Erörterung

In diesem Abschnitt sollte die Interpretation der Ergebnisse erfolgen. Hierzu gehören beispielsweise:

- die Erörterung möglicher Datenlücken;
- die Relevanz der Ergebnisse für die Risikobeurteilung, beispielsweise das Ausmaß, in dem die Ergebnisse aus einem Tierversuch für die menschliche Gesundheit relevant sind.

### 4.3.7 Begründung für die Einstufung oder Nichteinstufung

Die Endpunktschlussfolgerungen sind hier mit den Einstufungskriterien zu vergleichen. Die Gründe für die Erfüllung oder Nichterfüllung der Kriterien sind darzulegen. Bitte beachten Sie, dass die Einstufung selbst in Abschnitt 2 von IUCLID gemeldet wird. Bitte beachten Sie auch, dass die Schlussfolgerungen für den Endpunkt Reizwirkung/Ätzwirkung einstufigsabhängig sind. Die Gründe, warum in qualifizierten Studienzusammenfassungen gemeldete schädliche Wirkungen nicht zur Einstufung des Stoffes (und somit „keine schädlichen Wirkungen ermittelt“) führen, sind gegebenenfalls zu erläutern.

## 4.4 Sensibilisierung (7.4)

Diese IUCLID-Endpunktzusammenfassung enthält die folgenden Elemente für jeden Expositionsweg:

- eine Auswahlliste zur Meldung der Schlussfolgerung für diesen Endpunkt;
- einen Link zu dem ausgewählten Studienbericht (qualifizierte Studienzusammenfassung), der die Schlussfolgerung stützt;
- ein Freitextfeld zur Begründung für die Auswahl der Studie;
- ein Freitextfeld für eine Kurzbeschreibung der Schlüsselinformationen, die aus den qualifizierten Studienzusammenfassungen hervorgehen;
- ein Freitextfeld, um den Schlussfolgerungen, die für diesen Endpunkt gezogen wurden, weitere Erklärungen und Argumente hinzuzufügen (Erörterung).

Die folgenden Textfelder stehen zur Verfügung, um konsolidierte Informationen über die beiden Wege anzugeben:

- ein Freitextfeld, um die Endpunktzusammenfassung mit den Einstufungs- und Kennzeichnungskriterien zu vergleichen und die Einstufung oder Nichteinstufung zu begründen.

**Bitte beachten Sie: Dieser Abschnitt behandelt nicht die Sensibilisierung der Atemwege**

**Abbildung 10: Beispiel für die IUCLID-Endpunktzusammenfassung für die Sensibilisierung durch Hautkontakt**

The screenshot displays the IUCLID software interface for an endpoint summary. The main content area is titled "Endpoint summary: Sensitisation" and is divided into several sections:

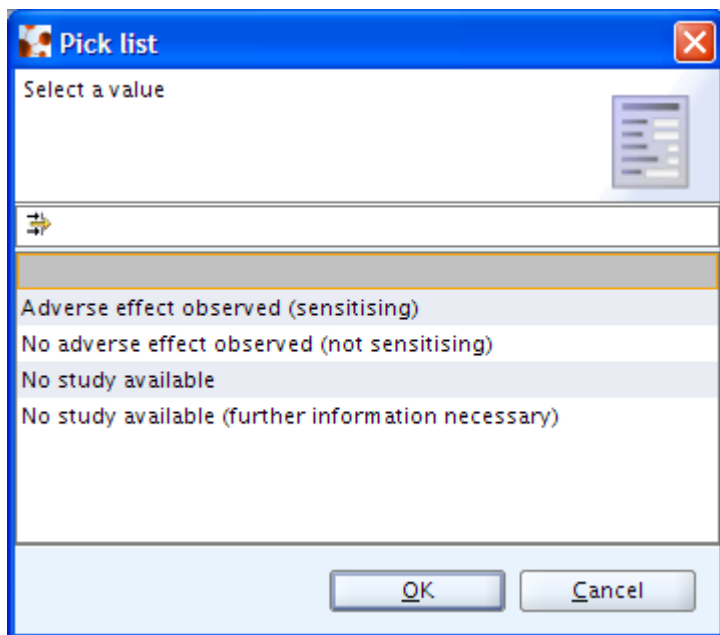
- Administrative Data:** This section is currently empty.
- Skin sensitisation:** This section contains:
  - Endpoint conclusion:** A dropdown menu showing "No adverse effect observed (not sensitising)".
  - Endpoint selection:** A dropdown menu showing "Skin sensitisation.001; Smith & Jones 2004".
  - Justification for selection:** A text field containing "Only one study available".
- Short description of key information:** A text field containing "No positive reactions were observed in the Guinea pig maximisation test for the test substance."
- Discussion:** A text field containing "Guinea pig maximisation test is probably not as sensitive test for skin sensitisation as the local lymph node assay. Therefore, the results should be cautiously. However, no further testing is needed."

The interface also features a navigation tree on the left side, a search bar at the top right, and a toolbar at the bottom of the main content area.

#### 4.4.1 Endpunktschlussfolgerung

Die folgende Auswahlliste steht für die Endpunktschlussfolgerung zur Verfügung:

**Abbildung 11: IUCLID-Auswahlliste für die Endpunktschlussfolgerung zur Sensibilisierung**



Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht der verschiedenen verfügbaren Optionen.

Optionen für die Endpunktschlussfolgerung	Wann ist die Option geeignet
Schädliche Wirkungen beobachtet	Der Stoff wird aufgrund von Sensibilisierung eingestuft
Keine schädlichen Wirkungen beobachtet	Der Stoff wird nicht aufgrund von Sensibilisierung eingestuft
Keine Studie verfügbar	Begründung angeben
Keine Studie verfügbar (weitere Informationen erforderlich)	Nicht relevant für die Sensibilisierung, da keine Versuchsvorschläge erforderlich sind, um Studien nach Anhang VII oder VIII durchzuführen

#### 4.4.2 Endpunktauswahl (Auswahl der qualifizierten Studienzusammenfassung)

Hier kann ein Link zu der qualifizierten Studienzusammenfassung ausgewählt werden, auf der die Schlussfolgerung der Endpunktzusammenfassung basiert. Über diesen Link bleibt die ursprüngliche Informationsquelle für die anschließenden Beurteilungs- und Berichtstufen nachverfolgbar. Auszuwählen ist die Studie, die am meisten Anlass zur Besorgnis gibt. Falls verfügbar, sollten prinzipiell Humandaten verwendet werden. Es steht jedoch nur selten ein verlässlicher Dosisdeskriptor auf Basis von Humandaten zur Verfügung.

Folgende Faktoren müssen bei der Auswahl der qualifizierten Studienzusammenfassung unter anderem berücksichtigt werden: 1) Qualität der Studie, z. B. Klimisch-Score, 2) Dauer der Studie, 3) ob die Studie GLP-konform ist oder nicht. Es werden verfügbare epidemiologische Daten oder andere Humandaten bevorzugt, sofern sie zuverlässig und relevant sind.

#### 4.4.3 Begründung für die Auswahl

Die Begründung für die Auswahl ist erforderlich, insbesondere wenn nicht die Studie (qualifizierte Studienzusammenfassung) mit dem niedrigsten Dosisdeskriptor ausgewählt wird.

Die Begründung kann beispielsweise enthalten, dass die Studie mit dem niedrigsten Dosisdeskriptor geringwertig ist oder dass die beobachtete Wirkung für Menschen nicht relevant ist. Es sollte immer eine Begründung gegeben werden, falls keine qualifizierte Studienzusammenfassung für eine Endpunktzusammenfassung gewählt wird.

#### **4.4.4 Kurzbeschreibung der Schlüsselinformationen**

Hier sind die wichtigsten Erkenntnisse anzugeben.

#### **4.4.5 Erörterung**

In diesem Abschnitt sollte die Interpretation der Ergebnisse erfolgen. Hierzu gehören beispielsweise:

- die Erörterung möglicher Datenlücken;
- die Relevanz der Ergebnisse für die Risikobeurteilung, beispielsweise das Ausmaß, in dem die Ergebnisse aus einem Tierversuch für die menschliche Gesundheit relevant sind.

#### **4.4.6 Begründung für die Einstufung oder Nichteinstufung**

Die Endpunktschlussfolgerungen sind in diesem Abschnitt mit den Einstufungskriterien zu vergleichen. Die Gründe für die Erfüllung oder Nichterfüllung der Kriterien sind darzulegen. Bitte beachten Sie, dass die Einstufung selbst in Abschnitt 2 von IUCLID gemeldet wird.

### **4.5 Toxizität bei wiederholter Aufnahme (7.5)**

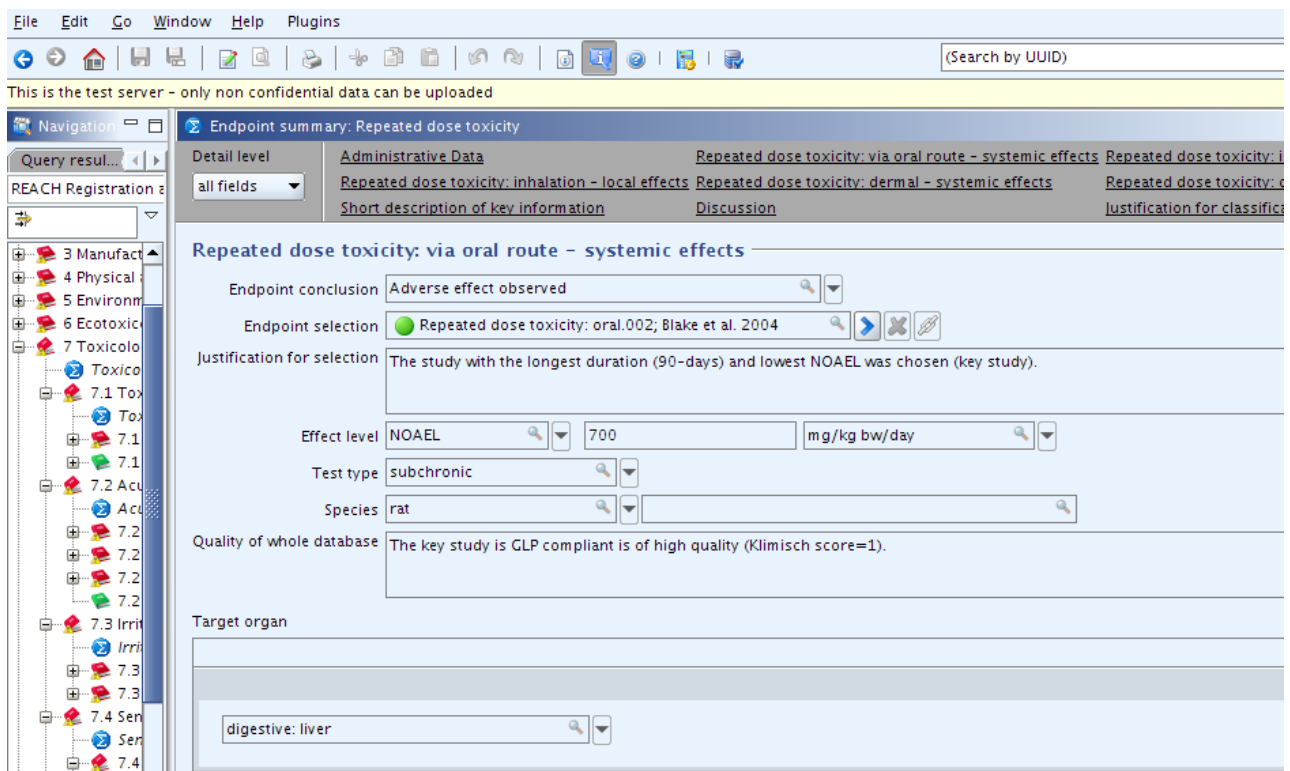
Dieser Abschnitt gilt auch für die Endpunkte 7.9.1 Neurotoxizität und 7.9.2 Immuntoxizität. Diese IUCLID-Endpunktzusammenfassung enthält die folgenden Elemente für jeden Expositionsweg:

- eine Auswahlliste zur Meldung der Schlussfolgerung für diesen Endpunkt;
- einen Link zu den ausgewählten Studienberichten (qualifizierten Studienzusammenfassungen), die die Schlussfolgerung stützen;
- ein Freitextfeld zur Begründung für die Auswahl der Studie;
- den Typ eines Dosisdeskriptors (aus einer Auswahlliste) und einen Wert für die in dieser Studie ermittelten Effekt-Konzentration;
- eine Auswahlliste für den Versuchstyp und eine Auswahlliste für die Tierarten in dieser Studie;
- ein Freitextfeld zur Beschreibung der Qualität der gesamten Datenbasis für diesen Endpunkt;
- eine Auswahlliste zur Kennzeichnung des Zielorgans, das am meisten Anlass zur Besorgnis gibt.

Die folgenden Textfelder stehen zur Verfügung, um konsolidierte Informationen über die drei Wege (oral, dermal und Inhalation) anzugeben:

- ein Freitextfeld zur Kurzbeschreibung der Schlüsselinformationen, die aus den qualifizierten Studienzusammenfassungen hervorgehen;
- ein Freitextfeld, um den Schlussfolgerungen, die für diesen Endpunkt gezogen wurden, weitere Erklärungen und Argumente hinzuzufügen (Erörterung);
- ein Freitextfeld, um die Endpunktzusammenfassung mit den Einstufungs- und Kennzeichnungskriterien zu vergleichen und die Einstufung oder Nichteinstufung zu begründen.

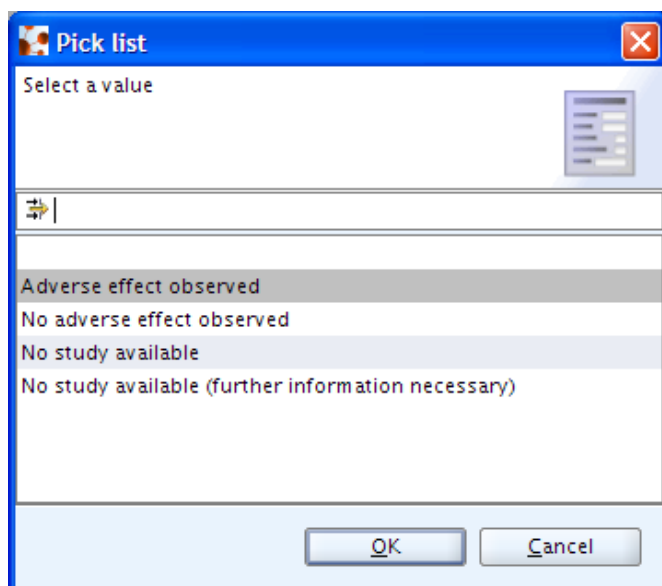
**Abbildung 12: Beispiel für eine IUCLID-Endpunktzusammenfassung für Toxizität bei wiederholter Aufnahme**



### 4.5.1 Endpunktschlussfolgerung

Die folgende Auswahlliste steht für die Endpunktschlussfolgerung zur Verfügung:

**Abbildung 13: IUCLID-Auswahlliste für die Endpunktschlussfolgerung zur Toxizität bei wiederholter Aufnahme**



Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht der verschiedenen verfügbaren Optionen.

Optionen für die Endpunktschlussfolgerung	Wann ist die Option geeignet
Schädliche Wirkungen beobachtet	Schädliche Wirkungen, die an oder unterhalb der Grenzdosiskonzentration beobachtet wurden
Keine schädlichen Wirkungen beobachtet	Keine schädlichen Wirkungen, die an oder unterhalb der Grenzdosiskonzentration beobachtet wurden
Keine Studie verfügbar	Begründung angeben
Keine Studie verfügbar (weitere Informationen erforderlich)	Das Dossier enthält einen Versuchsvorschlag für Toxizität bei wiederholter Aufnahme (90-Tage-Studie)

#### 4.5.2 Endpunktauswahl (Auswahl der qualifizierten Studienzusammenfassung)

Hier kann ein Link zu der qualifizierten Studienzusammenfassung ausgewählt werden, auf der die Schlussfolgerung der Endpunktzusammenfassung basiert. Über diesen Link bleibt die ursprüngliche Informationsquelle für die anschließenden Beurteilungs- und Berichtstufen nachverfolgbar. Auszuwählen ist die Studie, die am meisten Anlass zur Besorgnis gibt. Falls verfügbar, sollten prinzipiell Humandaten verwendet werden. Es steht jedoch nur selten ein verlässlicher Dosisdeskriptor auf Basis von Humandaten zur Verfügung.

Folgende Faktoren müssen bei der Auswahl der qualifizierten Studienzusammenfassung unter anderem berücksichtigt werden: 1) Qualität der Studie, z. B. Klimisch-Score, 2) Dauer der Studie, 3) ob die Studie GLP-konform ist oder nicht. Es werden verfügbare epidemiologische Daten oder andere Humandaten bevorzugt, sofern sie zuverlässig und relevant sind.

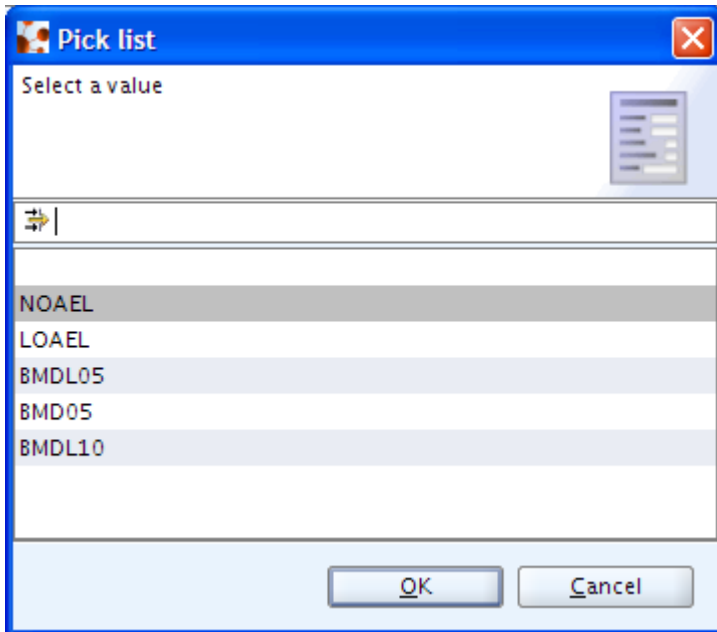
#### 4.5.3 Begründung für die Auswahl

Eine besondere Begründung für die Auswahl ist erforderlich, wenn eine Kurzzeitstudie (z. B. 28-Tage-Studie) anstatt einer Langzeitstudie (z. B. 90-Tage-Studie), eine geringwertige Studie anstelle einer hochwertigen Studie oder eine Nicht-GLP-Studie anstelle einer GLP-konformen Studie ausgewählt wird.



#### 4.5.4 Effekt-Konzentration

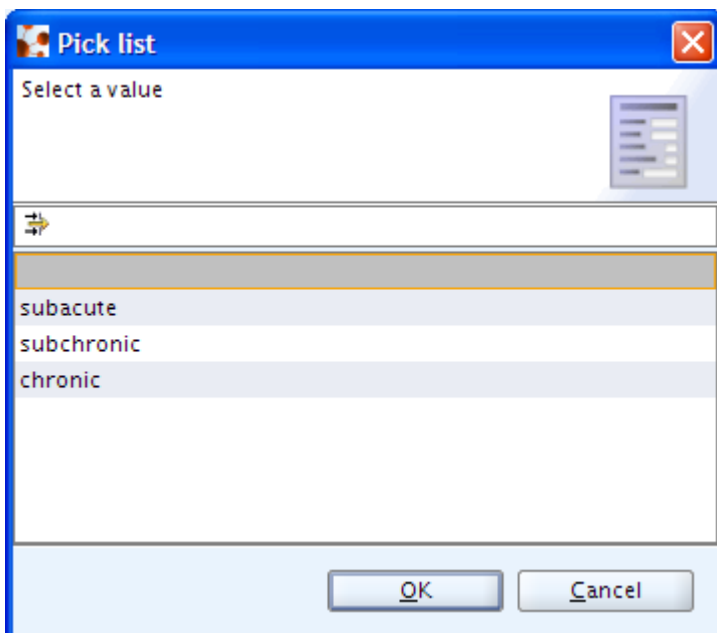
Abbildung 14: IUCLID-Auswahlliste für die Effekt-Konzentration zur Toxizität bei wiederholter Aufnahme



Der primäre Dosisdeskriptor in dieser Endpunktzusammenfassung ist die NOAEL oder NOAEC - in einigen Studien auch die BMDL (Benchmark-Dosiskonzentration). Die LOAEL oder LOAEC sollte nur verwendet werden, wenn keine NOAEL oder NOAEC zur Verfügung steht. Wenn der Dosisdeskriptor in der qualifizierten Studienzusammenfassung in ppm/ppb angegeben wird, sollte er zuerst in ng/m<sup>3</sup> oder µg/m<sup>3</sup> oder mg/m<sup>3</sup> umgewandelt werden. Es ist bei Inhalations- und dermalen Wegen auch möglich, Ergebnisse bezogen auf lokale Wirkungen zu melden.

#### 4.5.5 Versuchstyp

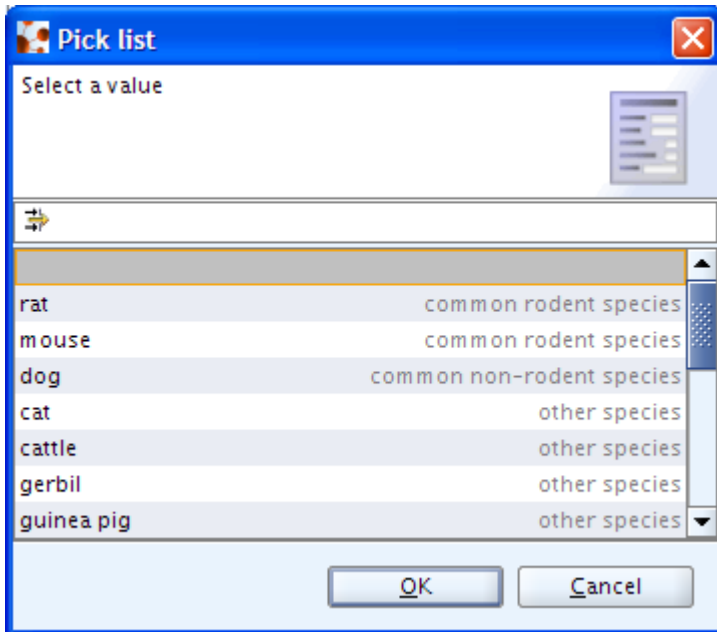
Abbildung 15: IUCLID-Auswahlliste für den Versuchstyp zur Toxizität bei wiederholter Aufnahme



Der Versuchstyp sollte der gleiche wie in der ausgewählten qualifizierten Studienzusammenfassung sein. Diese Information wird in der DNEL-Ableitung verwendet.

#### 4.5.6 Tierarten

Abbildung 16: IUCLID-Auswahlliste für Tierarten zur Toxizität bei wiederholter Aufnahme



Die ausgewählten Tierarten sollten die gleichen wie in der ausgewählten qualifizierten Studienzusammenfassung sein.

#### 4.5.7 Qualität der gesamten Datenbasis

Die folgenden Faktoren sind zu berücksichtigen, da sie einen Einfluss auf die Ermittlung schädlicher Wirkungen haben können:

- Ausmaß, in dem die verfügbaren Informationen als Ganzes der mengenabhängigen Datenanforderung von REACH (Vollständigkeit der Datenbasis) entsprechen.
- Zuverlässigkeit und Kohärenz über verschiedene Studien. Hier sind die Qualität des Prüfverfahrens, die Größe und statistische Bedeutung des Studiendesigns, die biologische Plausibilität, Dosis-Wirkungsbeziehungen und statistische Tests zu berücksichtigen.

#### 4.5.8 Zielorgan

Wenn es mehrere Zielorgane gibt, sollte das Zielorgan ausgewählt werden, bei dem die schädlichen Wirkungen am meisten Anlass zur Besorgnis geben, d. h. das Organ, welches mit dem Dosisdeskriptor verbunden ist.

#### 4.5.9 Kurzbeschreibung der Schlüsselinformationen

Hier sind die wichtigsten Erkenntnisse anzugeben.

#### 4.5.10 Erörterung

In diesem Abschnitt sollte die Interpretation der Ergebnisse erfolgen. Hierzu gehören beispielsweise:

- die Erörterung möglicher Datenlücken;

- die Relevanz der Ergebnisse für die Risikobeurteilung, beispielsweise das Ausmaß, in dem die Ergebnisse aus einem Tierversuch für die menschliche Gesundheit relevant sind.

#### 4.5.11 Begründung für die Einstufung oder Nichteinstufung

Die Endpunktschlussfolgerungen sind in diesem Abschnitt mit den Einstufungskriterien zu vergleichen. Die Gründe für die Erfüllung oder Nichterfüllung der Kriterien sind darzulegen. Bitte beachten Sie, dass die Einstufung selbst in Abschnitt 2 von IUCLID gemeldet wird.

### 4.6 Genotoxizität (7.6)

Diese IUCLID-Endpunktzusammenfassung enthält folgende Elemente:

- eine Auswahlliste zur Meldung der Schlussfolgerung für diesen Endpunkt;
- einen Link zu den ausgewählten Studienberichten (qualifizierten Studienzusammenfassungen), die die Schlussfolgerung stützen;
- ein Freitextfeld zur Begründung für die Auswahl der Studie;
- ein Freitextfeld für eine Kurzbeschreibung der Schlüsselinformationen, die aus den qualifizierten Studienzusammenfassungen hervorgehen;
- ein Freitextfeld, um den Schlussfolgerungen, die für diesen Endpunkt gezogen wurden, weitere Erklärungen und Argumente hinzuzufügen (Erörterung);
- ein Freitextfeld, um die Endpunktzusammenfassung mit den Einstufungs- und Kennzeichnungskriterien zu vergleichen und die Einstufung oder Nichteinstufung zu begründen.

**Abbildung 17: Beispiel für eine IUCLID-Endpunktzusammenfassung für die Genotoxizität**

The screenshot displays the IUCLID software interface for an endpoint summary. The main content area is titled "Endpoint summary: Genetic toxicity" and includes the following sections:

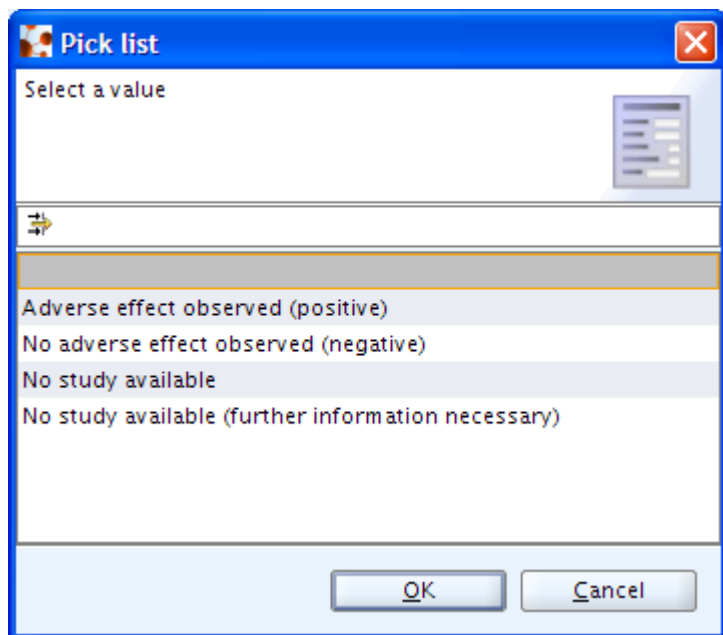
- Administrative Data:**
  - Endpoint conclusion: No adverse effect observed (negative)
  - Endpoint selection: [Empty field]
  - Justification for selection: No study was selected, since all three in vitro studies were negative.
- Short description of key information:**
  - Clearly negative in vitro studies - both with and without metabolic activation.
- Discussion:**
  - The substance has no structural alerts for mutagenicity. Furthermore, in vitro studies were GLP compliant and of high quality (Klimisch score=1). Therefore, there is no reason to believe that these results would not be applicable to humans.

The interface also features a navigation pane on the left with a tree view of REACH Registrations (7.2 Ac, 7.3 Irr, 7.4 Set, 7.5 Re, 7.6 Ce) and a search bar at the top right labeled "(Search by UUID)".

### 4.6.1 Endpunktschlussfolgerung

Die folgende Auswahlliste steht für die Endpunktschlussfolgerung zur Verfügung:

Abbildung 18: IUCLID-Auswahlliste für die Endpunktschlussfolgerung zur Genotoxizität



Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht der verschiedenen verfügbaren Optionen:

Optionen für die Endpunktschlussfolgerung	Wann ist die Option geeignet
Schädliche Wirkungen beobachtet	Der Stoff ist mutagen, z. B. positive <i>in vivo</i> -Studie für einen der Endpunkte (Genmutation/Chromosomenveränderung).
Keine schädlichen Wirkungen beobachtet	Der Stoff ist nicht mutagen. Gesamtschlussfolgerung: Der Stoff ist nicht mutagen.
Keine Studie verfügbar	Begründung angeben
Keine Studie verfügbar (weitere Informationen erforderlich)	Das Dossier enthält einen Versuchsvorschlag für die <i>in vivo</i> -Genotoxizität

### 4.6.2 Endpunktauswahl (Auswahl der qualifizierten Studienzusammenfassung)

Es sollte in Situationen, in denen nur eine *in vitro*-Studie verfügbar ist (Stoffe gemäß Anhang VII), oder wenn im Dossier nur eine positive Studie (*in vitro* oder *in vivo*) enthalten ist, eine qualifizierte Studienzusammenfassung ausgewählt werden. In allen anderen Fällen ist es nicht notwendig, eine qualifizierte Studienzusammenfassung auszuwählen.

### 4.6.3 Begründung für die Auswahl

Eine Begründung für die Auswahl ist erforderlich, wenn die Kurzzeitstudie anstelle der Langzeitstudie, eine geringwertige Studie anstelle einer hochwertigen Studie oder eine Nicht-GLP-Studie anstelle einer GLP-konformen Studie ausgewählt wird.

### 4.6.4 Kurzbeschreibung der Schlüsselinformationen

Hier sind die wichtigsten Erkenntnisse anzugeben.

#### 4.6.5 Erörterung

In diesem Abschnitt sollte die Interpretation der Ergebnisse erfolgen. Hierzu gehören beispielsweise:

- die Erörterung möglicher Datenlücken;
- die Relevanz der Ergebnisse für die Risikobeurteilung, beispielsweise das Ausmaß, in dem die Ergebnisse aus einem Tierversuch für die menschliche Gesundheit relevant sind.

#### 4.6.6 Begründung für die Einstufung oder Nichteinstufung

Die Endpunktschlussfolgerungen sind in diesem Abschnitt mit den Einstufungskriterien zu vergleichen. Die Gründe für die Erfüllung oder Nichterfüllung der Kriterien sind darzulegen. Bitte beachten Sie, dass die Einstufung als solche in Abschnitt 2 von IUCLID dargestellt werden sollte.

### 4.7 Karzinogenität (7.7)

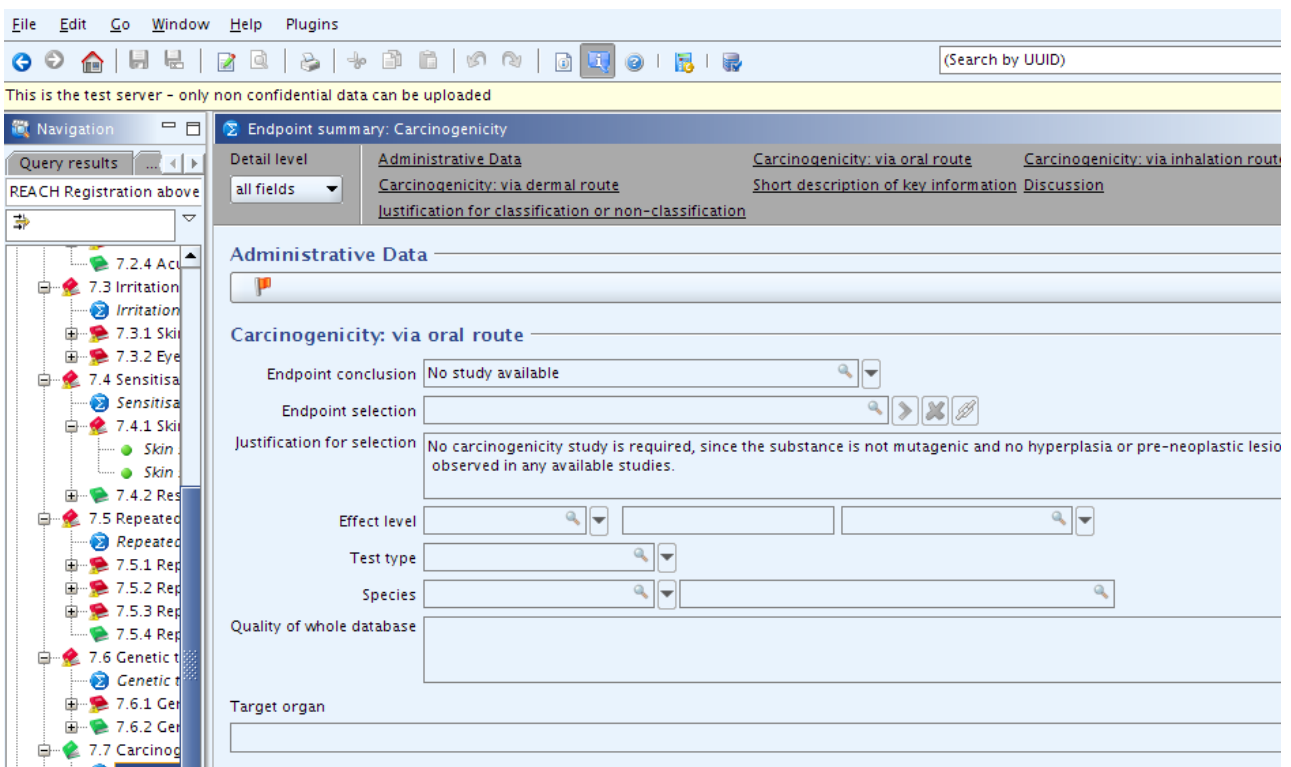
Diese IUCLID-Endpunktzusammenfassung enthält die folgenden Elemente für jeden Expositionsweg:

- eine Auswahlliste zur Meldung der Schlussfolgerung für diesen Endpunkt;
- einen Link zu den ausgewählten Studienberichten (qualifizierten Studienzusammenfassungen), die die Schlussfolgerung stützen;
- ein Freitextfeld zur Begründung für die Auswahl der Studie;
- den Typ eines Dosisdeskriptors (aus einer Auswahlliste) und einen Wert für die in dieser Studie ermittelten Effekt-Konzentration;
- eine Auswahlliste für den Versuchstyp und eine Auswahlliste für die Tierarten in dieser Studie;
- ein Freitextfeld zur Beschreibung der Qualität der gesamten Datenbasis für diesen Endpunkt;
- eine Auswahlliste zur Kennzeichnung des Zielorgans, das am meisten Anlass zur Besorgnis gibt.

Die folgenden Textfelder stehen zur Verfügung, um konsolidierte Informationen über die drei Wege (oral, dermal und Inhalation) anzugeben:

- ein Freitextfeld zur Beschreibung der Schlüsselinformationen, die aus den qualifizierten Studienzusammenfassungen hervorgehen;
- ein Freitextfeld, um den Schlussfolgerungen, die für diesen Endpunkt gezogen wurden, weitere Erklärungen und Argumente hinzuzufügen (Erörterung);
- ein Freitextfeld, um die Endpunktzusammenfassung mit den Einstufungs- und Kennzeichnungskriterien zu vergleichen und die Einstufung oder Nichteinstufung zu begründen.

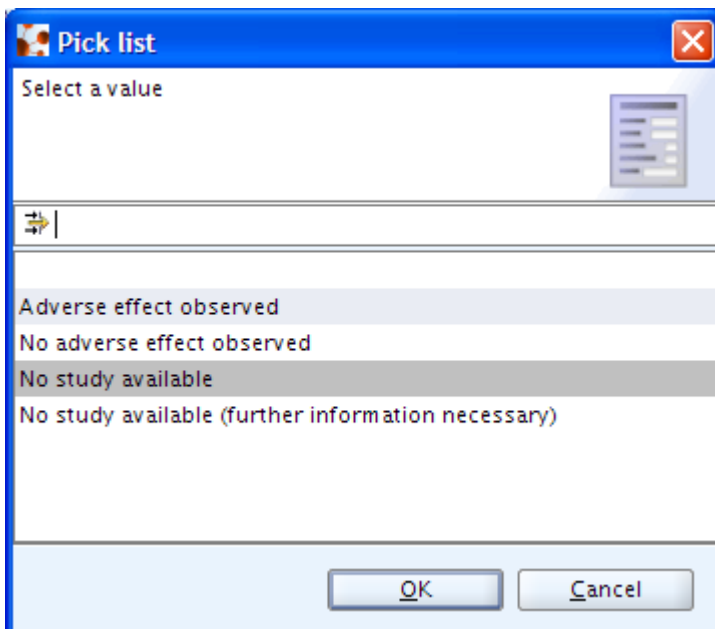
**Abbildung 19: Beispiel aus einer IUCLID-Endpunktzusammenfassung für die Karzinogenität, wenn keine Studie verfügbar ist**



#### 4.7.1 Endpunktschlussfolgerung

Die folgende Auswahlliste steht für die Endpunktschlussfolgerung zur Verfügung:

**Abbildung 20: IUCLID-Auswahlliste für die Endpunktschlussfolgerung zur Karzinogenität**



In der folgenden Tabelle werden die verschiedenen verfügbaren Optionen erläutert.

Optionen für die Endpunktschlussfolgerung	Wann ist die Option geeignet
Schädliche Wirkungen beobachtet	Der Stoff ist karzinogen
Keine schädlichen Wirkungen beobachtet	Es wurde in der/den verfügbaren Studie(n) nicht gefunden, dass der Stoff karzinogen ist
Keine Studie verfügbar	Begründung angeben
Keine Studie verfügbar (weitere Informationen erforderlich)	Das Dossier enthält einen Versuchsvorschlag zur Karzinogenität

#### 4.7.2 Endpunktauswahl (Auswahl der qualifizierten Studienzusammenfassung)

Hier kann ein Link zu der qualifizierten Studienzusammenfassung ausgewählt werden, auf der die Schlussfolgerung der Endpunktzusammenfassung basiert. Über diesen Link bleibt die ursprüngliche Informationsquelle für die anschließenden Beurteilungs- und Berichtstufen nachverfolgbar. Auszuwählen ist die Studie, die am meisten Anlass zur Besorgnis gibt. Falls verfügbar, sollten prinzipiell Humandaten verwendet werden. Es steht jedoch nur selten ein verlässlicher Dosisdeskriptor auf Basis von Humandaten zur Verfügung.

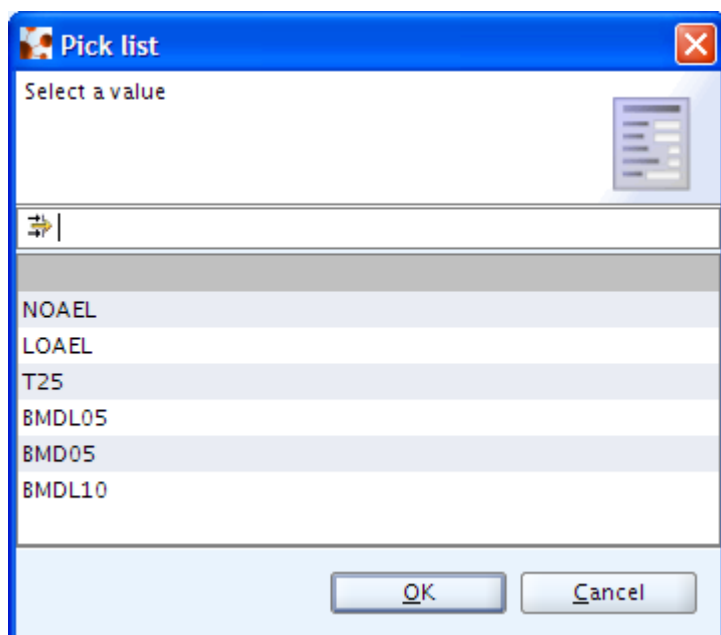
Folgende Faktoren müssen bei der Auswahl der qualifizierten Studienzusammenfassung unter anderem berücksichtigt werden: 1) Qualität der Studie, z. B. Klimisch-Score, 2) Dauer der Studie, 3) ob die Studie GLP-konform ist oder nicht. Es werden verfügbare epidemiologische Daten oder andere Humandaten bevorzugt, sofern sie zuverlässig und relevant sind.

#### 4.7.3 Begründung für die Auswahl

Eine Begründung für die Auswahl ist erforderlich, wenn eine Kurzzeitstudie anstelle einer Langzeitstudie, eine geringwertige Studie anstelle einer hochwertigen Studie oder eine Nicht-GLP-Studie anstelle einer GLP-konformen Studie ausgewählt wird.

#### 4.7.4 Effekt-Konzentration

Abbildung 21: IUCLID-Auswahlliste für die Effekt-Konzentration zur Karzinogenität



Die Auswahl des Dosisdeskriptors sollte sich lediglich auf karzinogene Wirkungen beziehen. Andere Wirkungen und Sonstiges sind im Abschnitt „Kurzbeschreibung der Schlüsselinformationen“ zu beschreiben.

T25 sollte ausgewählt werden, wenn anzunehmen ist, dass es keine Schwelle für die Karzinogenität gibt. Andere Dosisdeskriptoren sind auszuwählen, wenn eine Schwelle für die Karzinogenität bestimmt wurde.

#### **4.7.5 Versuchstyp**

Die meisten der *in vivo*-Karzinogenitätsstudien sind chronische Studien.

#### **4.7.6 Tierarten**

Die Tierarten sollten die gleichen wie diejenigen sein, über die in der ausgewählten qualifizierten Studienzusammenfassung berichtet wurde.

#### **4.7.7 Qualität der gesamten Datenbasis**

Die folgenden Faktoren sind zu berücksichtigen, da sie einen Einfluss auf die Ermittlung schädlicher Wirkungen haben können:

- Ausmaß, in dem die verfügbaren Informationen als Ganzes den mengenabhängigen Datenanforderung von REACH (Vollständigkeit der Datenbasis) entsprechen.
- Zuverlässigkeit und Kohärenz über verschiedene Studien. Hier sind die Qualität des Prüfverfahrens, die Größe und statistische Bedeutung des Studiendesigns, die biologische Plausibilität, Dosis-Wirkungsbeziehungen und statistische Tests zu berücksichtigen.

#### **4.7.8 Zielorgan**

Es ist das Organ anzugeben, in dem Krebs beobachtet wurde. Wenn in mehreren Organen Krebs beobachtet wurde, sollte das Zielorgan ausgewählt werden, bei dem die schädlichen Wirkungen am meisten Anlass zur Besorgnis geben, d. h. das Organ, welches mit dem Dosisdeskriptor verbunden ist.

#### **4.7.9 Kurzbeschreibung der Schlüsselinformationen**

Hier sind die wichtigsten Erkenntnisse anzugeben.

#### **4.7.10 Erörterung**

In diesem Abschnitt sollte die Interpretation der Ergebnisse erfolgen. Hierzu gehören beispielsweise:

- die Erörterung möglicher Datenlücken;
- die Relevanz der Ergebnisse für die Risikobeurteilung, beispielsweise das Ausmaß, in dem die Ergebnisse aus einem Tierversuch für die menschliche Gesundheit relevant sind.

#### **4.7.11 Begründung für die Einstufung oder Nichteinstufung**

Die Endpunktschlussfolgerungen sind in diesem Abschnitt mit den Einstufungskriterien zu vergleichen. Die Gründe für die Erfüllung oder Nichterfüllung der Einstufungskriterien sind darzulegen. Bitte beachten Sie, dass die Einstufung selbst in Abschnitt 2 von IUCLID gemeldet wird.



## 4.8 Reproduktionstoxizität (7.8)

Diese IUCLID-Endpunktzusammenfassung umfasst die folgenden Elemente für jeden Expositionsweg und separat für Fruchtbarkeit und Entwicklungstoxizität:

- eine Auswahlliste zur Meldung der Schlussfolgerung für diesen Endpunkt;
- einen Link zu den ausgewählten Studienberichten (qualifizierten Studienzusammenfassungen), die die Schlussfolgerung stützen;
- ein Freitextfeld zur Begründung für die Auswahl der Studie;
- den Typ eines Dosisdeskriptors (aus einer Auswahlliste) und einen Wert für die in dieser Studie ermittelten Effekt-Konzentration;
- eine Auswahlliste für den Versuchstyp und eine Auswahlliste für die Tierarten in dieser Studie;
- ein Freitextfeld zur Beschreibung der Qualität der gesamten Datenbasis für diesen Endpunkt.

Die folgenden Textfelder stehen separat für Fruchtbarkeit und Entwicklungstoxizität zur Verfügung, um konsolidierte Informationen über die drei Wege bereitzustellen:

- ein Freitextfeld für eine Beschreibung der Schlüsselinformationen, die aus den qualifizierten Studienzusammenfassungen hervorgehen;
- ein Freitextfeld, um den Schlussfolgerungen, die für diesen Endpunkt gezogen wurden, weitere Erklärungen und Argumente hinzuzufügen (Erörterung);
- ein Freitextfeld, um die Endpunktzusammenfassung mit den Einstufungs- und Kennzeichnungskriterien zu vergleichen und die Einstufung oder Nichteinstufung zu begründen.

**Abbildung 22: Beispiel für eine IUCLID-Endpunktzusammenfassung für Reproduktionstoxizität**

The screenshot displays the IUCLID software interface for an endpoint summary. The main window title is "Endpoint summary: Toxicity to reproduction". The interface includes a menu bar (File, Edit, Go, Window, Help, Plugins), a toolbar, and a search bar labeled "(Search by UUID)". Below the menu is a yellow banner with the text "Second test message".

The main content area is divided into several sections:

- Administrative Data:** This section is currently empty.
- Effects on fertility:** This section is expanded to show "Effect on fertility: via oral route". It contains the following fields:
  - Endpoint conclusion:** A dropdown menu with "Adverse effect observed" selected.
  - Endpoint selection:** A dropdown menu with "Two-generation study in rats; Smith et al. 2006" selected.
  - Justification for selection:** A text field containing "Only one two-generation study available".
  - Effect level:** A dropdown menu with "NOAEL" selected, followed by a text input field containing "700" and a unit dropdown menu with "mg/kg bw/day" selected.
  - Test type:** A dropdown menu with "subchronic" selected.
  - Species:** A dropdown menu with "rat" selected.
- Quality of whole database:** A text field containing the text: "Two studies available (screening study and two-generation study), of which screening study has Klimisch score=2 and the two-gensch score=1. The overall quality of the database is therefor high."

On the left side of the interface, there is a vertical navigation pane with a tree view showing the structure of the data, including a "REACH Regis" section.

### 4.8.1 Endpunktschlussfolgerung

Die folgende Auswahlliste steht für die Endpunktschlussfolgerung zur Verfügung.

In der folgenden Tabelle werden die verschiedenen verfügbaren Optionen erläutert.

Optionen für die Endpunktschlussfolgerung	Wann ist die Option geeignet
Schädliche Wirkungen beobachtet	Schädliche Wirkungen auf die Fruchtbarkeit, die an oder unterhalb der Grenzdosiskonzentration beobachtet wurden
Keine schädlichen Wirkungen beobachtet	Keine schädlichen Wirkungen auf die Fruchtbarkeit, die an oder unterhalb der Grenzdosis beobachtet wurden
Keine Studie verfügbar	Begründung angeben
Keine Studie verfügbar (weitere Informationen erforderlich)	Das Dossier enthält einen Versuchsvorschlag für die Reproduktionstoxizität (nur für Studien gemäß Anhang IX und X)

### 4.8.2 Auswahl des Endpunkts

Hier kann ein Link zu der qualifizierten Studienzusammenfassung ausgewählt werden, auf der die Schlussfolgerung der Endpunktzusammenfassung basiert. Über diesen Link bleibt die ursprüngliche Informationsquelle für die anschließenden Beurteilungs- und Berichtstufen nachverfolgbar. Auszuwählen ist die Studie, die am meisten Anlass zur Besorgnis gibt. Falls verfügbar, sollten prinzipiell Humandaten verwendet werden. Es steht jedoch nur selten ein verlässlicher Dosisdeskriptor auf Basis von Humandaten zur Verfügung.

Die folgenden Faktoren müssen unter anderem berücksichtigt werden, wenn eine qualifizierte Studienzusammenfassung ausgewählt wird: 1) Qualität der Studie, z. B. Klimisch-Score, 2) Dauer der Studie, 3) ob die Studie GLP-konform ist oder nicht. Verfügbare epidemiologische Daten werden bevorzugt, sofern sie zuverlässig und relevant sind.

### 4.8.3 Begründung für die Auswahl

Eine Begründung für die Auswahl ist erforderlich, wenn eine Kurzzeitstudie anstelle einer Langzeitstudie, eine geringwertige Studie anstelle einer hochwertigen Studie oder eine Nicht-GLP-Studie anstelle einer GLP-konformen Studie ausgewählt wird.

### 4.8.4 Effekt-Konzentration

Hier ist der Dosisdeskriptor für die spezifische Wirkung auf die Fruchtbarkeit anzugeben. Der Dosisdeskriptor für andere Wirkungen (z. B. maternale Toxizität) sollte im Abschnitt „Kurzbeschreibung der Schlüsselinformationen“ angegeben werden.

### 4.8.5 Versuchstyp

Die Zwei-Generationen-Studie (OECD 416) und die erweiterte Ein-Generationen-Studie (OECD 443) sind als „subchronische“ Studien anzugeben. Die pränatale Entwicklungstoxizitätsstudie und die Screening-Studie zur Reproduktionstoxizität (OECD 421/422) sind als subakute Studien anzugeben.

### 4.8.6 Tierarten

Die Tierarten sollten die gleichen wie diejenigen sein, über die in der ausgewählten qualifizierten Studienzusammenfassung berichtet wurde.

#### 4.8.7 Qualität der gesamten Datenbasis

Die folgenden Faktoren sind hier zu berücksichtigen, da sie einen Einfluss auf die Ermittlung schädlicher Wirkungen haben können:

- Ausmaß, in dem die verfügbaren Informationen als Ganzes der mengenabhängigen Datenanforderung von REACH (Vollständigkeit der Datenbasis) entsprechen.
- Zuverlässigkeit und Kohärenz über verschiedene Studien. Hier sind die Qualität des Prüfverfahrens, die Größe und statistische Bedeutung des Studiendesigns, die biologische Plausibilität, Dosis-Wirkungsbeziehungen und statistische Tests zu berücksichtigen.

#### 4.8.8 Kurzbeschreibung der Schlüsselinformationen

Da für diese Effekt-Konzentration keine eigenen Felder für Dosisdeskriptoren in Bezug auf Eltern und Nachkommen zur Verfügung stehen, sind in diesem Abschnitt beide Dosisdeskriptoren anzugeben. Dies gilt sowohl für Fruchtbarkeits- als auch für Entwicklungsendpunkte.

#### 4.8.9 Erörterung

In diesem Abschnitt sollte die Interpretation der Ergebnisse erfolgen. Hierzu gehören beispielsweise:

- die Erörterung möglicher Datenlücken;
- die Relevanz der Ergebnisse für die Risikobeurteilung, beispielsweise das Ausmaß, in dem die Ergebnisse aus einem Tierversuch für die menschliche Gesundheit relevant sind.

#### 4.8.10 Begründung für die Einstufung oder Nichteinstufung

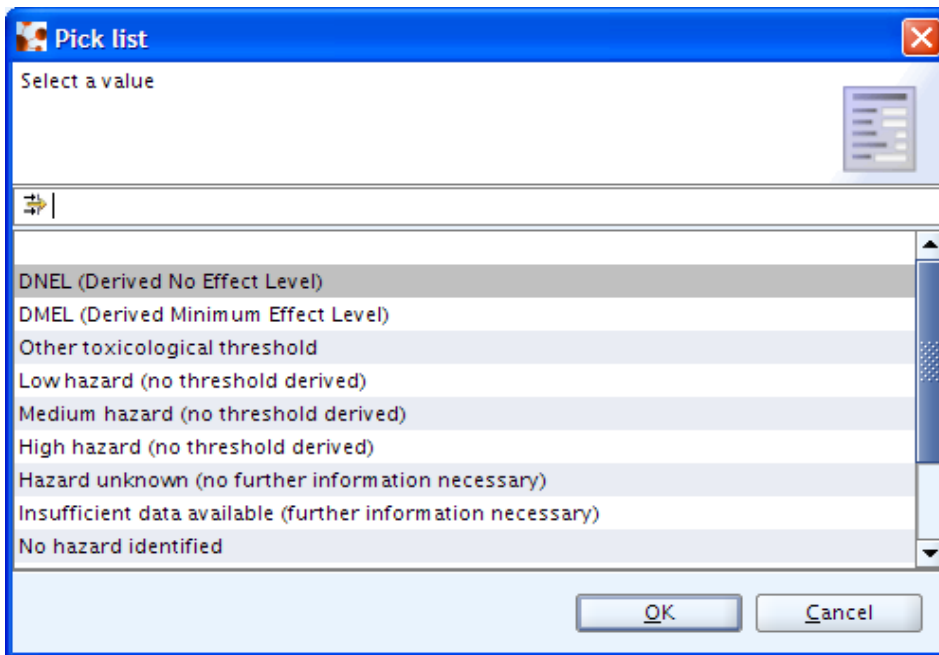
Endpunktschlussfolgerungen sind hier mit den Einstufungskriterien zu vergleichen. Die Gründe für die Erfüllung oder Nichterfüllung der Kriterien sind darzulegen. Bitte beachten Sie, dass die Einstufung selbst in Abschnitt 2 gemeldet wird.

## 5. VON ENDPUNKTZUSAMMENFASSUNGEN BIS ZUR ZUSAMMENFASSUNG DER TOXIKOLOGISCHEN INFORMATIONEN

In der Zusammenfassung der „toxikologischen Informationen“ in Abschnitt 7 von IUCLID werden alle Informationen aus den Endpunktzusammenfassungen zusammengetragen, um Schlussfolgerungen über alle Endpunkte abzuleiten. Diese Schlussfolgerungen betreffen die schädlichen Wirkungen für die speziellen Zielgruppen (Arbeitnehmer und allgemeine Bevölkerung), die Expositionswege (oral, Inhalation, dermal, Augen) und die Art der Wirkungen (akut, chronisch, lokal, systemisch). Die Schlussfolgerungen beinhalten:

- Ableitung der **DNEL- oder DMEL-Werte** aus den Dosisdeskriptoren, die am meisten Anlass zur Besorgnis geben (üblicherweise die niedrigste NOAEL/LOAEL), pro Expositionsweg und Art der Wirkung.
- Ableitung einer qualitativen Beschreibung von Höhe und Typ der schädlichen Wirkung (**niedriges, mittleres oder hohes Risiko**) für Schwellenwirkungen, wie Reizung oder Sensibilisierung, wenn kein Dosisdeskriptor zur Verfügung steht. Dies gilt auch für Nicht-Schwellenwirkungen, für die kein DMEL-Wert abgeleitet werden kann (z. B. Mutagenität).
- Die Angabe „**keine schädlichen Wirkungen ermittelt**“ für einen Expositionsweg und eine Art der Wirkung, wenn in den gemeldeten Studien keine schädlichen Wirkungen bei der Grenzdosis beobachtet wurden.
- Aussagen zu der Schlussfolgerung, dass die verfügbaren Informationen keine Schlussfolgerungen zu den schädlichen Wirkungen des Stoffs für einen bestimmten Expositionsweg oder eine bestimmte Art der Wirkung unterstützen. Dies kann zwei Beurteilungsfälle umfassen:
  - **Schädliche Wirkungen nicht bekannt (keine weiteren Informationen erforderlich)**: ist zu begründen, z. B. Tests technisch nicht möglich und Expositionsbeurteilung beschreibt die Verwendungsbedingungen, unter denen die Exposition verhindert wird;
  - **Verfügbare Daten unzureichend (weitere Informationen erforderlich)**: z. B. Versuchsvorschläge.

**Abbildung 23: IUCLID-Auswahlliste für die Schlussfolgerung zur Ermittlung schädlicher Wirkungen**

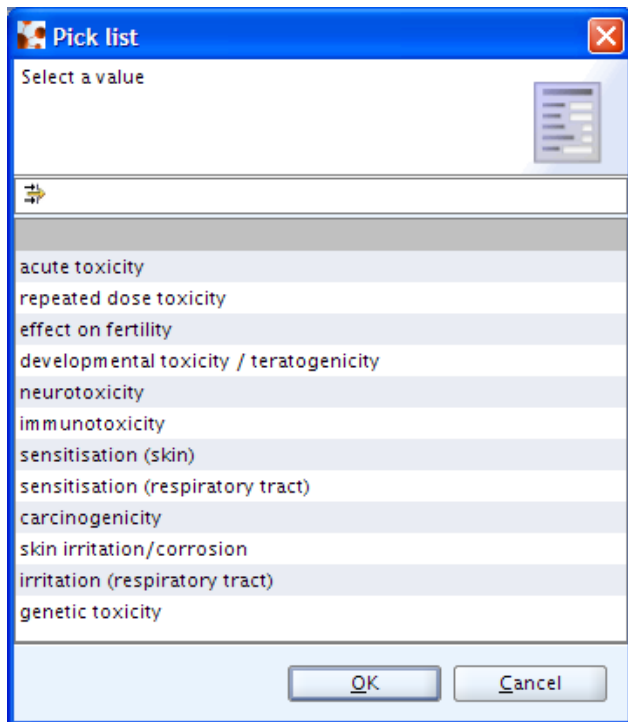


## 5.1 Empfindlichster Endpunkt

Es kann Fälle geben, bei denen für denselben Weg (und dieselbe Art der Wirkung) sowohl quantitative als auch qualitative Endpunktschlussfolgerungen für die schädlichen Wirkungen verfügbar sind. Die Auswahl des empfindlichsten Endpunkts ist möglicherweise nicht offensichtlich. Um Kohärenz zwischen der Ermittlung der schädlichen Wirkungen und der Expositionsbeurteilung (einschließlich Maßnahmen zum Risikomanagement) zu gewährleisten, sollte der Sachverständige transparent belegen, ob die Schlussfolgerung zur qualitativen schädlichen Wirkung oder die Schlussfolgerung zur quantitativen Wirkung in das Risikomanagement eingehen sollte.

Anschließend wird ein Beispiel für die in IUCLID verfügbare Auswahlliste gezeigt:

Abbildung 24: IUCLID-Auswahlliste für den empfindlichsten Endpunkt



## 5.2 DNEL-Ableitung

Die DNEL (abgeleitete Expositionshöhe ohne Beeinträchtigung) ist der Grenzwert der Expositionshöhe für den Menschen. Das Risiko für Menschen kann als angemessen beherrscht angesehen werden, wenn die geschätzten Expositionshöhen die entsprechende DNEL nicht überschreiten. Weiterführende Informationen zur DNEL-Ableitung, siehe die **Leitlinien zu Informationsanforderungen und Stoffsicherheitsbeurteilung, Kapitel R.8: Beschreibung der Dosis-(Konzentration)/Wirkungsbeziehung für die menschliche Gesundheit**.

In diesem Abschnitt finden Sie Empfehlungen und Beispiele, wie DNEL-Werte in den üblichsten Fällen anzugeben sind (bekannter Dosisdeskriptor in Studien zur Toxizität bei wiederholter Aufnahme oder Reproduktionstoxizität). Die folgenden Fälle werden nicht speziell behandelt:

- Meldung von DNEL-Werten auf Grundlage von Humandaten
- Ableitung von DNEL-Werten für akute systemische Toxizität
- Ableitung der lokalen dermalen DNEL-Werte

### 5.2.1 Endpunkte, die zur Ableitung der DNEL-Werte beitragen

Gemäß den Leitlinien R.8 ist zu erwarten, dass die folgenden DNEL-Werte (standardgemäß) bei einer Ermittlung schädlicher Wirkungen abgeleitet werden, es sei denn, die Nichtverfügbarkeit eines DNEL-Werts wird begründet. Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht über mögliche zu ermittelnde DNEL-Werte:

**Tabelle 1: DNEL-Werte, die möglicherweise abgeleitet werden müssen**

Expositionsmuster	Arbeitnehmer	Allgemeine Bevölkerung
Akut - Inhalation, systemische Wirkungen	X	X
Akut - dermal, lokale Wirkungen	X	X
Akut - Inhalation, lokale Wirkungen	X	X
Langfristig - dermal, systemische Wirkungen	X	X
Langfristig - Inhalation, systemische Wirkungen	X	X
Langfristig - oral, systemische Wirkungen	Nicht relevant	X
Langfristig - dermal, lokale Wirkungen	X	X
Langfristig - Inhalation, lokale Wirkungen	X	X

DNEL-Werte für systemische Wirkungen werden für dermale und orale Wege in mg/kg Körpergewicht angegeben. Die Wirkungen werden für die Inhalationswege (sowohl systemisch als auch lokal) in mg/m<sup>3</sup> angegeben.

Für Toxizität bei wiederholter Aufnahme und für Reproduktionstoxizität ist zu erwarten, dass ein DNEL-Wert abgeleitet werden kann, wenn die Informationsanforderungen in Anhang VIII bis XI erfüllt sind. Wenn für keinen dieser Endpunkte in der Grenzdosiskonzentration schädliche Wirkungen beobachtet wurden, kann „keine schädlichen Wirkungen ermittelt“ gewählt werden.

Wenn in der Studie zur Toxizität bei wiederholter Aufnahme lokale Wirkungen auf die Atemwege nach dem Inhalationsweg beobachtet werden, ist ein lokaler DNEL-Wert abzuleiten.

Die Bestimmung eines DNEL-Werts für die Karzinogenität wird erwartet, wenn die schädlichen Wirkungen keinen Schwellenwert aufweisen (gentoxische Karzinogene). Für Schwellenwirkungen (nicht-gentoxische Karzinogene) sollten DNEL-Werte abgeleitet werden.

Für die Gentoxizität ist es üblicherweise nicht möglich, einen DNEL-Wert abzuleiten.

Für die akute Toxizität (systemisch) ist es eventuell nur in einigen Fällen möglich, aus akuten Studien einen DNEL-Wert abzuleiten.

### 5.2.2 Übersicht über die in IUCLID zu meldenden DNEL-Informationen

Um Transparenz in der DNEL-Ableitung zu gewährleisten, ermöglicht IUCLID die Meldung eines Informationssatzes zusammen mit den DNEL-Werten für jeden Expositionsweg und jeden Art der Wirkung. Hierzu gehören:

- eine Auswahlliste für das DNEL-Ableitungsverfahren und ein Freitextfeld für die Begründung, wenn es von dem in den ECHA-Leitlinien niedergelegten Verfahren abweicht;
- ein Wert für den Gesamtextrapolationsfaktor, Werte für die spezifischen Extrapolationsfaktoren und Freitextfelder zur Begründung der angewendeten Extrapolationsfaktoren;
- Werte für den Ausgangspunkt des Dosisdeskriptors (gegebenenfalls nach Extrapolation von einem Applikationsweg auf den anderen, siehe 5.2.3.1) und ein Freitextfeld für Erläuterungen zur Extrapolation von einem Applikationsweg auf den anderen;
- ein Freitextfeld für weitere Begründungen und Kommentare.

**Abbildung 25: Beispiel für eine toxikologische IUCLID-Zusammenfassung („toxikologische Informationen“) zur DNEL-Ableitung**

**Workers - Hazard via inhalation route**

**Systemic effects**

**Long term exposure**

Hazard assessment conclusion: DNEL (Derived No Effect Level) 24.7 mg/m<sup>3</sup>

Most sensitive endpoint: repeated dose toxicity Route of original study: Oral

**DN(M)EL related information**

DNEL derivation method: ECHA REACH Guidance

Overall assessment factor (AF): 25

Dose descriptor starting point (after route to route extrapolation): NOAEC 617 mg/m<sup>3</sup>

Justification for route to route extrapolation: No route-to-route-extrapolation needed

AF for dose response relationship	1	Justification	
AF for differences in duration of exposure	2	Justification	DNEL is based on oral 90-day study.
AF for interspecies differences (allometric scaling)	1	Justification	AF not used for inhalation route
AF for other interspecies differences	2.5	Justification	
AF for intraspecies differences	5	Justification	
AF for the quality of the whole database	1	Justification	

### 5.2.3 DNEL-Ableitungsverfahren

Wenn ein anderer Ansatz als das Verfahren verwendet wird, das in den ECHA-Leitlinien zu REACH verwendet wird, ist dies im Abschnitt „Begründung und Kommentare“ anzugeben.

#### 5.2.3.1 Ausgangspunkt des Dosisdeskriptors

Die DNEL-Ableitung für einen Endpunkt geht von dem Dosisdeskriptor aus, der am meisten Anlass zur Besorgnis gibt. Möglicherweise muss der ursprüngliche Dosisdeskriptor geändert werden, um den korrekten Ausgangspunkt für einen Weg abzuleiten, für den keine Studie durchgeführt wurde (Extrapolation von einem Applikationsweg auf einen anderen). Dieser Ansatz kann verwendet werden, um langfristige systemische Inhalations-/dermale DNEL-Werte von der NOAEL einer oralen Studie abzuleiten. Die Extrapolation von einem Applikationsweg auf einen anderen wird für lokale Wirkungen nicht verwendet.

Die Extrapolation von einem Applikationsweg auf einen anderen basiert normalerweise auf den in Tabelle 2 wiedergegebenen Gleichungen.



**Tabelle 2: Die am häufigsten verwendeten Gleichungen für die Extrapolation von einem Applikationsweg auf einen anderen**

<b>Allgemeine Bevölkerung</b>	Oral auf Inhalation	Inhalation N(L)OAEC= orale N(L)OAEL * (1/1,15 m <sup>3</sup> /kg/d) * (ABS <sub>oral</sub> /ABS <sub>Inh.</sub> )
	Oral auf dermal	Dermale N(L)OAEC=orale (N(L)OAEL * (ABS <sub>oral</sub> /ABS <sub>dermal</sub> ))
	Inhalation auf oral	Orale NOAEL= Inhalatorische N(L)OAEC/((1/1,15 m <sup>3</sup> /kg/d) * (ABS <sub>oral</sub> /ABS <sub>Inh.</sub> ))
	Inhalation auf dermal	Orale NOAEL= Inhalatorische N(L)OAEC/((1/1,15 m <sup>3</sup> /kg/d) * (ABS <sub>dermal</sub> /ABS <sub>Inh.</sub> ))
<b>Arbeitnehmer</b>	Oral auf Inhalation	Inhalatorische N(L)OAEC= orale N(L)OAEL * (1/0,38 m <sup>3</sup> /kg/d) * 0,67 * (ABS <sub>oral</sub> /ABS <sub>Inh.</sub> )

<b>Oral zu dermal</b>	Dermale N(L)OAEC=orale (N(L)OAEL * (ABS <sub>oral</sub> /ABS <sub>dermal</sub> ))
-----------------------	---

<b>Inhalation zu dermal</b>	Dermale N(L)OAEL= Inhalatorische N(L)OAEC/((1/0,38 m <sup>3</sup> /kg/d) * 0,67 * (ABS <sub>dermal</sub> /ABS <sub>Inh.</sub> ))
-----------------------------	--

ABS=Resorptionsrate

**Arbeitsbeispiel: Die NOAEL aus einer oralen 90-Tage-Studie beträgt 700 mg/kg Körpergewicht/Tag →**

**Inhalations-NOAEC für Arbeitnehmer:**  $NOAEC_{korrr} = NOAEL_{oral} * (1/0,38 \text{ m}^3/\text{kg/d}) * (ABS_{oral-Ratte}/ABS_{Inh-Mensch}) * (6,7 \text{ m}^3 (8 \text{ h})/10 \text{ m}^3 (8 \text{ h})) = 700 \text{ mg/kg/d} * (1/0,38 \text{ m}^3/\text{kg/d}) * (0,5 * 1) * 0,67 = 617 \text{ mg/m}^3$

Es wird angenommen, dass die orale Resorptionsrate 50 % der Inhalationsresorptionsrate beträgt.  $ABS_{oral/Ratte}$  = orale Resorptionsrate bei Ratten,  $ABS_{Inh./Mensch}$  = Inhalationsresorptionsrate bei Menschen.

**Inhalations-NOAEC für die allgemeine Bevölkerung:**  $NOAEC_{korrr} = NOAEL_{oral} * (1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg/d}) * (ABS_{oral-Ratte}/ABS_{Inh-Mensch}) = 700 \text{ mg/kg/d} * (1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg/d}) * (0,5 * 1) = 304 \text{ mg/m}^3$

Es wird angenommen, dass die orale Resorptionsrate 50 % der Inhalationsresorptionsrate beträgt.  $ABS_{oral/Ratte}$  = orale Resorptionsrate bei Ratten,  $ABS_{Inh./Mensch}$  = Inhalationsresorptionsrate bei Menschen.

### **Begründung für die Extrapolation von einem Applikationsweg auf einen anderen**

In Ausnahmefällen ist eine Begründung erforderlich, es ist z. B. ein wegspezifischer Dosisdeskriptor verfügbar (z. B. NOAEC aus einer 90-Tage-Studie gemäß Inhalationsweg ist für den Inhalations-DNEL-Wert verfügbar), der Registrant entscheidet sich jedoch dafür, Extrapolation von einem Applikationsweg auf einen anderen zu verwenden, oder wenn nicht der Dosisdeskriptor gewählt wird, der den niedrigsten DNEL-Wert ergibt.

### **5.2.4 Melden der Extrapolationsfaktoren**

Es ist ein Satz von Extrapolationsfaktoren anzuwenden, um den Dosisdeskriptor in einen DNEL-Wert umzuwandeln. Eine Erläuterung zu dem Hintergrund dieser Extrapolationsfaktoren finden Sie in den ECHA-Leitlinien R.8. Die folgende Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung der Standardextrapolationsfaktoren auf Grundlage der ECHA-Methodik.

**Tabelle 3: Standardextrapolationsfaktoren für die DNEL-Ableitung**

Art des Extrapolationsfaktors		Standardwert	Standardwert
		Systemische Wirkungen	Lokale Wirkungen
Tierartübergreifend	Unterschiede in Stoffwechselrate/Körpergewicht	Allometrische Skalierung <sup>1</sup>	-
	Verbleibende Unterschiede	2.5	2.5
Innerhalb derselben Tierart	Arbeitnehmer	5	5
	Allgemeine Bevölkerung	10	10
Dauer der Exposition	Subakut bis chronisch	6	6
	Subchronisch bis chronisch	2	2
Dosis-Wirkung	Ausgangspunkt LOAEL/LOAEC	≥3	≥3
	Ausgangspunkt NOAEL/NOAEC	≥1	≥1

**Bitte beachten Sie:** In der Ableitung des Inhalations-DNEL-Werts wird normalerweise keine allometrische Skalierung angewendet. In diesem Fall wird davon ausgegangen, dass Unterschiede in der Allometrie durch Unterschiede in der Atemgeschwindigkeit kompensiert werden.

Im Folgenden werden die verschiedenen Arten von Extrapolationsfaktoren erläutert:

- Um die tierartübergreifenden Unterschiede zu berücksichtigen, sind in den meisten Fällen (Ausnahmen: DNEL-Werte für Inhalation und für lokale Inhalationswirkungen) Extrapolationsfaktoren sowohl für allometrische Skalierung als auch für den verbleibenden Unterschied zu verwenden. Der mit der allometrischen Skalierung zusammenhängende Extrapolationsfaktor hängt von den für die Versuche verwendeten Tierarten ab. Für die Inhalation wird üblicherweise keine allometrische Skalierung von DNEL-Werten verwendet.
- Um Schwankungen innerhalb der Tierart (zwischen Menschen) für DNEL-Werte für Arbeitnehmer zu berücksichtigen, ist der Extrapolationsfaktor für Arbeitnehmer 5 und für die allgemeine Bevölkerung 10.
- Die Expositionsdauer des Versuchs, von dem der Dosisdeskriptor genommen wird, führt zu einem Extrapolationsfaktor von 2 oder 6.
- Wenn eine LOAEL/LOAEC als Ausgangspunkt für die DNEL-Ableitung verwendet wird, sollte ein Extrapolationsfaktor von mindestens 3 verwendet werden. Wenn die in dieser Dosiskonzentration gezeigten schädlichen Wirkungen schwerwiegend waren, sollte jedoch ein höherer Extrapolationsfaktor verwendet werden.
- Wenn eine NOAEL/NOAEC als Ausgangspunkt für die DNEL-Ableitung verwendet wird, ist der Standardextrapolationsfaktor für diesen Parameter 1. Wenn die in einer höheren Dosiskonzentration (LOAEL/LOAEC) gezeigte Wirkung jedoch schwerwiegend ist, dann sollte ein höherer Extrapolationsfaktor verwendet werden. Es können zudem zusätzliche Extrapolationsfaktoren verwendet werden, z. B. für von anderen Stoffen extrapolierte Daten.
- Der Gesamtextrapolationsfaktor ist das Produkt aller Extrapolationsfaktoren (siehe Beispiel unten).

**Arbeitsbeispiel:** Die Basis für den DNEL-Wert ist eine orale NOAEL (700 mg/kg Körpergewicht/Tag) aus einer oralen 90-Tage-Studie (subchronisch) an der Ratte. Die

<sup>1</sup> Ratte: 4, Maus: 7, Hamster: 5, Meerschweinchen: 3, Kaninchen: 2,4, Affe: 2, Hund: 1.4

NOAEC<sub>korrt</sub> für den Inhalationsweg für Arbeitnehmer beträgt 617 mg/m<sup>3</sup> und für die allgemeine Bevölkerung 304 mg/m<sup>3</sup> (Extrapolation von einem Applikationsweg auf einen anderen siehe oben).

Tabelle 4a und 4b zeigen beispielhaft die Extrapolationsfaktoren, die nach der ECHA-Methodik anzuwenden sind:

**Tabelle 4a: Beispiele zur Verwendung von Extrapolationsfaktoren in der DNEL-Ableitung (Arbeitnehmer)**

<b>Weg und Art der Arbeitnehmer Wirkung</b>	
Inhalation Langfristig systemisch	<p>AF für Unterschiede in der Dauer der Exposition: 2 (DNEL-Wert basiert auf einer 90-Tage-Studie)</p> <p>AF für andere tierartübergreifende Unterschiede (für die Inhalation wird keine allometrische Skalierung verwendet): 2,5</p> <p>AF für Unterschiede innerhalb der Tierart: 5 (für Arbeitnehmer)</p> <p>Gesamtextrapulationsfaktor: <math>2 \cdot 2,5 \cdot 5 = 25</math></p> <p><b>DNEL-Wert beträgt:</b> <math>616 \text{ mg/m}^3 / 25 = 24,6 \text{ mg/m}^3</math></p>
Dermal Langfristig systemisch	<p>AF für Unterschiede in der Dauer der Exposition: 2 (basiert auf einer 90-Tage-Studie)</p> <p>AF für Unterschiede zwischen den Tierarten: 4 (Ratte)</p> <p>AF für andere Unterschiede zwischen den Tierarten: 2,5</p> <p>AF für Unterschiede innerhalb der Tierart: 5 (für Arbeitnehmer)</p> <p>Gesamtextrapulationsfaktor: <math>2 \cdot 4 \cdot 2,5 \cdot 5 = 100</math></p> <p><b>DNEL-Wert beträgt:</b> <math>700 \text{ mg/kg Körpergewicht/Tag} / 100 = 7 \text{ mg/kg Körpergewicht/Tag}</math></p>
Oral Langfristig systemisch	<b>Nicht relevant</b>

**Tabelle 4b: Beispiele zur Verwendung von Extrapolationsfaktoren in der DNEL-Ableitung (Verbraucher)**

Weg und Art der Allgemeine Bevölkerung Wirkung	
Inhalation Langfristig systemisch	<p>AF für Unterschiede in der Dauer der Exposition: 2 (DNEL-Wert basiert auf einer 90-Tage-Studie)</p> <p>AF für andere tierartübergreifende Unterschiede (für die Inhalation wird keine allometrische Skalierung verwendet): 2,5</p> <p>AF für Unterschiede innerhalb der Tierart: 10 (für allgemeine Bevölkerung)</p> <p>Gesamtextrapulationsfaktor: <math>2 \cdot 2,5 \cdot 10 = 50</math></p> <p>DNEL-Wert ist: <math>304 \text{ mg/m}^3 / 50 = 6,08 \text{ mg/m}^3</math></p>
Dermal Langfristig systemisch	<p>AF für Unterschiede in der Dauer der Exposition: 2 (basiert auf einer 90-Tage-Studie)</p> <p>AF für Unterschiede zwischen den Tierarten: 4 (Ratte)</p> <p>AF für andere Unterschiede zwischen den Tierarten: 2,5</p> <p>AF für Unterschiede innerhalb der Tierart: 10 (für allgemeine Bevölkerung)</p> <p>Gesamtextrapulationsfaktor: <math>2 \cdot 4 \cdot 2,5 \cdot 10 = 200</math></p> <p>DNEL-Wert ist: <math>700 \text{ mg/kg Körpergewicht/Tag} / 200 = 3,5 \text{ mg/kg Körpergewicht/Tag}</math></p>
Oral Langfristig systemisch	<p>AF für Unterschiede in der Dauer der Exposition: 2 (basiert auf einer oralen 90-Tage-Studie)</p> <p>AF für Unterschiede zwischen den Tierarten: 4 (Ratte)</p> <p>AF für andere Unterschiede zwischen den Tierarten: 2,5</p> <p>AF für Unterschiede innerhalb der Tierart: 10 (allgemeine Bevölkerung)</p> <p>AF für verbleibende Unsicherheiten:</p> <p>Gesamtextrapulationsfaktor: <math>2 \cdot 4 \cdot 2,5 \cdot 10 = 200</math></p> <p>DNEL-Wert ist: <math>700 \text{ mg/kg Körpergewicht/Tag} / 200 = 3,5 \text{ mg/kg Körpergewicht/Tag}</math></p>

## 6. VON DER TOXIKOLOGISCHEN ZUSAMMENFASSUNG BIS ZUR EXPOSITIONS- UND RISIKOBEURTEILUNG

Im folgenden Abschnitt wird kurz erklärt, wie die Schlussfolgerungen der Ermittlung schädlicher Wirkungen, die in Abschnitt 7 von IUCLID angegeben wird, den Umfang der Expositionsbeurteilung und die Art der Risikobeschreibung beeinflussen.

### 6.1 Übersicht über die Arten der Stoffsicherheitsbeurteilung

Der Aufbau eines Expositionsszenarios ist erforderlich, wenn für einen der toxikologischen Endpunkte schädliche Wirkungen festgestellt wurden. Je nach den Schlussfolgerungen der Ermittlung schädlicher Wirkungen können drei Arten der Risikobeschreibung und entsprechenden Expositionsabschätzung unterschieden werden.

Tabelle 5 fasst die Elemente der drei Arten von Sicherheitsbeurteilungen zusammen. Die entsprechenden Informationen zur Exposition und zum Risiko sind in den Kapiteln 9 und 10 des Stoffsicherheitsberichts (CSR) anzugeben.

**Tabelle 5: Arten der Sicherheitsbeurteilung**

Art der Risikobeschreibung	Expositionsszenario (Verwendungsbedingungen)	Expositionsabschätzung	Risikobeschreibung
Quantitativ	Ja	Ja	RCR < 1
Semiquantitativ	Ja	Ja	Exposition < Schwellenwert + weitere Argumente, um zu begründen, dass die Exposition ausreichend niedrig ist
Qualitativ	Ja	kann erforderlich sein, um die Minimierung zu demonstrieren	Kontrollstrategie entsprechend der schädlichen Wirkung

Tabelle 6 differenziert weiterhin eine Reihe von Hauptbeurteilungsfällen für die drei Arten von Beurteilung.

**Tabelle 6: Schlussfolgerung für die Art der Ermittlung schädlicher Wirkungen und die entsprechende Art der Risikobeschreibung**

Art der Ermittlung schädlicher Wirkungen, die in IUCLID gemeldet werden	Damit verbundene Art der Risikobeschreibung
DNEL (abgeleitete Expositionshöhe ohne Beeinträchtigung)	Quantitativ
DMEL (abgeleitete Expositionshöhe mit minimaler Beeinträchtigung)	Semiquantitativ
Anderer toxikologischer Schwellenwert	Semiquantitativ
Niedriges Risiko (kein Schwellenwert abgeleitet)	Qualitativ
Mittleres Risiko (kein Schwellenwert abgeleitet)	Qualitativ
Hohes Risiko (kein Schwellenwert abgeleitet)	Qualitativ
Schädliche Wirkungen nicht bekannt (keine weiteren Informationen erforderlich):	Qualitativ
Verfügbare Daten unzureichend: weitere Informationen erforderlich	Qualitativ - Versuchsvorschlag
Keine schädlichen Wirkungen ermittelt	Nicht erforderlich
Kein DNEL-Wert erforderlich; Kurzzeitexposition wird durch Bedingungen für Langzeitexposition kontrolliert	Nicht erforderlich

## 6.2 Keine Risikobeschreibung erforderlich

Es kann basierend auf den entsprechenden Endpunktzusammenfassungen gefolgert werden, dass für einen speziellen Expositionsweg und eine spezielle Wirkungsart keine schädlichen Wirkungen ermittelt wurden und somit keine Expositionsbeurteilung erforderlich ist. Beispielsweise legen für akute systemische Toxizität alle verfügbaren Informationen nahe, dass in den relevanten Versuchen keine schädlichen Wirkungen beobachtet wurden. Demzufolge ist keine spezielle Beurteilung der Spitzenexposition erforderlich.

Das gleiche Ergebnis kann beispielsweise für Fälle gelten, in denen nach kurzzeitiger Exposition lokale Wirkungen beobachtet wurden und auch die DNEL-Werte für lokale Wirkungen nach langfristiger (oder wiederholter) Exposition verfügbar sind. Es wird in einem derartigen Fall angenommen, dass die akuten Wirkungen verhindert werden, wenn die Exposition unter den Langzeit-DNEL-Werten bleibt. Daher ist für die lokalen Kurzzeitwirkungen keine Risikobeschreibung erforderlich.

## 6.3 Quantitative Risikobeschreibung

Wenn ein DNEL-Wert abgeleitet werden kann, ist in der Stoffsicherheitsbeurteilung (CSA) eine quantitative Risikobeschreibung erforderlich. Die entsprechenden Expositionsschätzwerte sind bezogen auf die in den Expositionsszenarien beschriebenen Bedingungen für die relevanten Expositionswege abzuleiten. Diese Schätzwerte sind dann mit den DNELs zu vergleichen. Expositionswerte müssen möglicherweise abgeleitet werden für I) einmalig vorkommende Exposition oder Spitzenexposition (falls relevant) oder II) für Langzeitexposition (z. B. tägliche durchschnittliche Exposition). Risikobeherrschung wird demonstriert, wenn das Risikobeschreibungsverhältnis unter 1 liegt.

## 6.4 Semiquantitative Risikobeschreibung

Wenn anstelle eines DNEL-Werts ein DMEL-Wert abgeleitet wurde, ist in der Stoffsicherheitsbeurteilung eine semiquantitative Risikobeschreibung erforderlich. Die entsprechenden Expositionsschätzwerte sind bezogen auf die in den Expositionsszenarien beschriebenen Bedingungen abzuleiten und mit dem DMEL-Wert zu vergleichen. Das Demonstrieren der Risikobeherrschung enthält zwei Elemente: (I) die prognostizierte Exposition liegt unter dem DMEL-Wert, und (II) es werden zusätzliche Argumente bereitgestellt, dass die in den Expositionsszenarien beschriebenen Kontrollmaßnahmen geeignet sind, die Exposition zu minimieren.

Die gleiche Art der Risikobeschreibung gilt, wenn andere toxikologische Schwellenwerte abgeleitet wurden, beispielsweise DNELs gemäß Weg a) von Anhang XI.3 (expositionsbegleitende Anpassung). In diesen Fällen ist auch ein Vergleich mit der geschätzten Exposition zusammen mit einer fallbezogenen Argumentation erforderlich, warum die Exposition ausreichend niedrig ist, um Risikobeherrschung zu demonstrieren.

## 6.5 Qualitative Risikobeschreibung

Wenn kein quantitativer Schwellenwert verfügbar ist, ist in der Stoffsicherheitsbeurteilung eine qualitative Risikobeschreibung erforderlich. Diese besteht aus Argumenten, warum die Betriebsbedingungen und die Maßnahmen im Risikomanagement, die in den Expositionsszenarien beschrieben sind, ausreichen, um die Wahrscheinlichkeit der Wirkungen zu vermeiden. Möglicherweise sind Expositionsabschätzungen erforderlich, um die Expositionshöhe zu zeigen, die unter den im Expositionsszenario beschriebenen Bedingungen erwartet wird.

Es lassen sich drei Hauptbeurteilungssituationen unterscheiden:

- Der Stoff erfüllt die Kriterien für die Einstufung für lokale Wirkungen, und bezogen auf die Einstufung können das Risikoniveau und die entsprechende Expositionskontrollstrategie basierend auf den Leitlinien zur Informationsanforderung und Stoffsicherheitsbeurteilung, Teil E, Tabelle E-3.1, abgeleitet werden.
- Die verfügbaren Informationen reichen nicht aus, um Schlussfolgerungen zu den schädlichen Wirkungen zu ziehen. Es sind jedoch keine weiteren Informationen zu Stoffeigenschaften erforderlich, da die Exposition wahrscheinlich nicht erfolgt, wenn die in den Expositionsszenarien gemeldeten Bedingungen implementiert werden. Dieser Beurteilungstyp wird beispielsweise angewendet,
  - wenn die Informationsanforderungen gemäß Anhang XI.3 (Weg b und c) angepasst werden, oder
  - wenn aufgrund des niedrigen Dampfdrucks des Stoffs oder der Abwesenheit von Staub unter den Verwendungsbedingungen eine fehlende Exposition über den Inhalationsweg angenommen wird.
- Weitere Informationen zur Ermittlung schädlicher Wirkungen sind erforderlich, und es werden Versuche vorgeschlagen. Die in den Expositionsszenarien beschriebenen vorläufigen Maßnahmen reichen erwartungsgemäß zur ausreichenden Kontrolle der Exposition in Abwesenheit von Ergebnissen aus den vorgeschlagenen Versuchen aus. Dies sollte in der Risikobeschreibung begründet werden.

EUROPÄISCHE CHEMIKALIENAGENTUR  
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,  
FI-00121 HELSINKI, FINNLAND  
ECHA.EUROPA.EU