

Как да изготвяме резюмета с
токсикологична информация за IUCLID
и как да определяме DNEL
Практическо ръководство 14

ABC

ПРАВНА ИНФОРМАЦИЯ

Настоящият документ съдържа указания относно задълженията по REACH и начина на тяхното изпълнение. Въпреки това напомняме на потребителите, че текстът на регламента REACH е единственият автентичен нормативен акт и информацията в настоящия документ не представлява юридически съвет. Европейската агенция по химикали не носи отговорност по отношение на съдържанието на този документ.

Версия	Промени
Версия 1	Първо издание – юли 2012 г.

Практическо ръководство 14:

Как да изготвяме резюмета с токсикологична информация за IUCLID и как да определяме DNEL

Справочно обозначение: ED-AE-12-014-BG-N

ISBN-13: 978-92-9217-726-3

ISSN: 1831-6700

Дата на публикуване: Юли 2012 г.

Език: BG

© Европейска агенция по химикали, 2012 г.

Заглавна страница © Европейска агенция по химикали

Отказ от отговорност: Текстът представлява работен превод на документ, публикуван първоначално на английски език. Оригиналният документ може да се намери на интернет страницата на ECHA.

Възпроизвеждането се разрешава при посочване на източника по следния начин:

„Източник: Европейска агенция по химикали, <http://echa.europa.eu/>“ и изпращане на писмено уведомление до отдел „Комуникации“ на ECHA (publications@echa.europa.eu).

Настоящият документ ще бъде достъпен на следните 22 езика:

български, чешки, датски, нидерландски, английски, естонски, фински, френски, немски, гръцки, унгарски, италиански, латвийски, литовски, малтийски, полски, португалски, румънски, словашки, словенски, испански и шведски

Ако имате въпроси или коментари във връзка с настоящия документ, изпратете ги (цитирайте номера на документа и датата на публикуване), като използвате формуляра за искане на информация. Формулярът за искане на информация може да се намери на страницата за контакти на ECHA на адрес:

http://echa.europa.eu/about/contact_en.asp

Европейска агенция по химикали

Пощенски адрес: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Финландия

Адрес за посещения: Annankatu 18, Helsinki, Финландия

Съдържание

1. ПРЕДГОВОР	8
2. ОБОБЩЕНИЕ НА ИЗИСКВАНИЯТА НА ПРИЛОЖЕНИЕ 1 КЪМ REACH	9
3. РАБОТЕН ПРОЦЕС	10
4. ОТ ПОДРОБНИТЕ РЕЗЮМЕТА НА ИЗСЛЕДВАНИЯ ДО РЕЗЮМЕТО ЗА КРАЙНА ТОЧКА	12
4.1 Токсикокинетика, метаболизъм и разпространение (7.1)	12
4.1.1 Кратко описание на ключовата информация	12
4.1.2 Ключова стойност за оценка на безопасността на химично вещество.....	13
4.1.2.1 Потенциал за биоакмулиране	13
4.1.2.2 Степени на абсорбция	13
4.1.3 Дискусия	13
4.2 Остра токсичност (7.2)	13
4.2.1 Заключение за крайната точка.....	14
4.2.2 Избор на крайната точка (подробно резюме на изследването)	15
4.2.3 Обосновка на избора	16
4.2.4 Ниво, при което се наблюдава ефект.....	16
4.2.5 Качество на цялата база данни	16
4.2.6 Кратко описание на ключовата информация	16
4.2.7 Дискусия	16
4.2.8 Обосновка на класифициране или неклассифициране.....	17
4.3 Дразнене/корозия (7.3)	17
4.3.1 Заключение за крайната точка.....	19
4.3.2 Избор на крайната точка (избор на подробното резюме на изследването)	19
4.3.3 Обосновка на избора	20
4.3.4 Ниво, при което се наблюдава ефект.....	20
4.3.5 Кратко описание на ключовата информация	20
4.3.6 Дискусия	20
4.3.7 Обосновка на класифициране или неклассифициране.....	20
4.4 Сенсibiliзация (7.4)	21
4.4.1 Заключение за крайната точка.....	22
4.4.2 Избор на крайната точка (избор на подробното резюме на изследването)	23
4.4.3 Обосновка на избора	23
4.4.4 Кратко описание на ключовата информация	23
4.4.5 Дискусия	23
4.4.6 Обосновка на класифициране или неклассифициране.....	23
4.5 Токсичност при многократно излагане (7.5)	24
4.5.1 Заключение за крайната точка.....	25
4.5.2 Избор на крайната точка (избор на подробното резюме на изследването)	26
4.5.3 Обосновка на избора	26
4.5.4 Ниво, при което се наблюдава ефект.....	27

4.5.5 Тип на изпитването	28
4.5.6 Опитни животински видове	28
4.5.7 Качество на цялата база данни	28
4.5.8 Целеви орган	29
4.5.9 Кратко описание на ключовата информация	29
4.5.10 Дискусия	29
4.5.11 Обосновка на класифициране или неклассифициране	29
4.6 Генотоксичност (7.6)	29
4.6.1 Заключение за крайната точка	30
4.6.2 Избор на крайната точка (избор на подробното резюме на изследването)	31
4.6.3 Обосновка на избора	32
4.6.4 Кратко описание на ключовата информация	32
4.6.5 Дискусия	32
4.6.6 Обосновка на класифициране или неклассифициране	32
4.7 Канцерогенност (7.7)	32
4.7.1 Заключение за крайната точка	33
4.7.2 Избор на крайната точка (избор на подробното резюме на изследването)	34
4.7.3 Обосновка на избора	34
4.7.4 Ниво, при което се наблюдава ефект	35
4.7.5 Тип на изпитването	35
4.7.6 Опитни животински видове	35
4.7.7 Качество на цялата база данни	35
4.7.8 Целеви орган	36
4.7.9 Кратко описание на ключовата информация	36
4.7.10 Дискусия	36
4.7.11 Обосновка на класифициране или неклассифициране	36
4.8 Репродуктивна токсичност (7.8)	36
4.8.1 Заключение за крайната точка	37
4.8.2 Избор на крайната точка	37
4.8.3 Обосновка на избора	38
4.8.4 Ниво, при което се наблюдава ефект	38
4.8.5 Тип на изпитването	38
4.8.6 Опитни животински видове	38
4.8.7 Качество на цялата база данни	38
4.8.8 Кратко описание на ключовата информация	38
4.8.9 Дискусия	38
4.8.10 Обосновка на класифициране или неклассифициране	39
5. ОТ РЕЗЮМЕТА ЗА КРАЙНИ ТОЧКИ ДО РЕЗЮМЕ С ТОКСИКОЛОГИЧНА ИНФОРМАЦИЯ	40
5.1 Най-чувствителна крайна точка	41
5.2 Определяне на DNEL	41

5.2.1 Крайни точки, допринасящи за определянето на стойностите на DNEL	42
5.2.2 Преглед на информацията за DNEL, която трябва да се докладва в IUCLID	43
5.2.3 Метод за определяне на DNEL	44
5.2.3.1 Начална точка на дескриптора на доза	44
5.2.4 Докладване на факторите за оценка на безопасността	45
6. ОТ РЕЗЮМЕ С ТОКСИКОЛОГИЧНА ИНФОРМАЦИЯ ДО ОЦЕНКА НА ЕКСПОЗИЦИЯТА И РИСКА	50
6.1 Преглед на типовете оценки на безопасността на химично вещество	50
6.2 Не е необходимо характеризиране на риска	52
6.3 Количествено характеризиране на риска	52
6.4 Полуколичествено характеризиране на риска	52
6.5 Качествено характеризиране на риска	52

Списък на фигурите

Фигура 1: Работен процес за изготвяне на резюмета с токсикологична информация	10
Фигура 2: Пример за резюме за крайна точка в IUCLID за токсикокинетика	12
Фигура 3: Списък за избор в IUCLID за биоакumulация	13
Фигура 4: Пример за резюме в IUCLID за крайна точка за остра токсичност	14
Фигура 5: Заключение в IUCLID за крайна точка за остра токсичност	15
Фигура 6: Списък за избор в IUCLID за ниво, при което се наблюдава ефект на остра токсичност	16
Фигура 7: Пример за резюме в IUCLID за крайна точка за дразнене	18
Фигура 8: Списък за избор в IUCLID за заключение за крайна точка	19
Фигура 9: Списък за избор в IUCLID за ниво, при което се наблюдава ефект на дразнене/корозия на кожата/очите	20
Фигура 10: Пример за резюме в IUCLID за крайна точка за кожна сенсibiliзация	22
Фигура 11: Списък за избор в IUCLID за заключение за крайна точка за сенсibiliзация	22
Фигура 12: Пример за резюме в IUCLID за крайна точка за токсичност при многократно излагане	25
Фигура 13: Списък за избор в IUCLID за заключение за крайна точка за токсичност при многократно излагане	25
Фигура 14: Списък за избор в IUCLID за ниво, при което се наблюдава ефект на токсичност при многократно излагане	27
Фигура 15: Списък за избор в IUCLID на типа на изпитването за токсичност при многократно излагане	28
Фигура 16: Списък за избор в IUCLID на животинските видове за изпитване на токсичност при многократно излагане	28
Фигура 17: Пример за резюме в IUCLID за крайна точка за генотоксичност	30
Фигура 18: Списък за избор в IUCLID за заключение за крайна точка за генотоксичност	30
Фигура 19: Пример за резюме в IUCLID за крайна точка за канцерогенност, когато няма налично изследване	33
Фигура 20: Списък за избор в IUCLID за заключение за крайна точка за канцерогенност	33

Фигура 21: Списък за избор в IUCLID на ниво, при което се наблюдава канцерогенен ефект	35
Фигура 22: Пример за резюме в IUCLID за крайната точка на репродуктивната токсичност	37
Фигура 23: Списък за избор в IUCLID за заключение за оценка на опасността	40
Фигура 24: Списък за избор в IUCLID за най-чувствителна крайна точка	41
Фигура 25: Пример за резюме в IUCLID с токсикологична информация („Токсикологична информация“) за определяне на DNEL	44

1. ПРЕДГОВОР

За да демонстрират безопасната употреба на веществата, регистрантите трябва да изпълнят изискванията за предоставяне на информация, предписани в членове 10 и 12 на Регламент № 1907/2006/ЕО (REACH) заедно с приложения I, VI, VII-X и XI към този регламент.

В настоящия документ са дадени указания как да се въвеждат резюметата с токсикологична информация в раздел 7 на IUCLID и как да се определят DNEL. DNEL (получената недействаща доза/концентрация) е нивото на експозиция, над което хората не бива да бъдат излагани. В IUCLID се съдържат две нива на резюмета с токсикологична информация:

- Резюмета за отделни крайни точки: резюмето за крайна точка (EPS) в IUCLID представя за една токсикологична крайна точка информацията, която е подбрана за извършване на оценката на опасността. Тя се основава на (подробните) резюмета на изследванията, докладвани за тази крайна точка (вж. раздели от 7.1 до 7.12).
- Резюме с токсикологична информация: резюмето с токсикологична информация (Резюме в IUCLID за крайна точка „Токсикологична информация“) в раздел 7 обединява специфичните за крайната точка резюмета и представя заключението от оценката на опасността за всяка целева група (работници, население), пътя на експозицията (през устата, чрез вдишване, през кожата, при контакт с очите) и типа на ефекта (дългосрочен или краткосрочен, локален или системен). Заключение може да се изрази като количествена прагова стойност (напр. DNEL или DMEL) или като качествен фактор на опасността.

Освен това в този документ се обяснява как заключенията от оценката на опасността оказват влияние на обхвата на оценката на експозицията и типа на характеризирането на риска.

Трябва да се отбележи, че в това практическо ръководство не е описано изготвянето на подробни резюмета на изследвания и резюмета на изследвания за IUCLID. За повече информация вж. Практическо ръководство 3: Как да докладваме подробни резюмета на изследване.

Практическото ръководство не разглежда следните оценки:

- Определяне на локалното дермално DNEL
- Определяне на DMEL
- Докладване на данни за хора и използване на данните за хора за заключения за крайна точка
- Резюме за крайна точка за респираторна сенсибилизация
- Определяне на стойностите за DNEL за остра системна токсичност

За по-подробни указания за определянето на DNEL, вж. **Ръководство относно изискванията за информация и оценката на безопасността на химичните вещества, глава R.8: Характеризиране на доза [концентрация]-отговор за здравето на човека**

2. ОБОБЩЕНИЕ НА ИЗИСКВАНИЯТА НА ПРИЛОЖЕНИЕ 1 КЪМ REACH

Приложение I към регламента REACH определя как трябва да се извършва оценката на опасността за здравето на човека. Тя включва четири стъпки: 1) Оценка на информацията, която не се отнася за човека 2) Оценка на информацията, която се отнася за човека 3) Класификация и етикетиране и 4) Определяне на стойностите на DNEL.

Оценката на информацията, която не се отнася за човека, включва:

- Идентификация на опасността от ефект въз основа на цялата налична информация, която не се отнася за човека.
- Установяване на количествената зависимост доза (концентрация)-отговор (ефект).

Когато не е възможно да се установи количествената зависимост доза (концентрация)-отговор (ефект), трябва да се включи качествена оценка.

Изборът на изпитването и на дескриптора на дозата, които ще бъдат използвани за оценката на опасността, трябва да се основава на следните правила:

- Обикновено трябва да бъде избран най-ниският дескриптор на доза. Трябва обаче да се вземат предвид и няколко други фактора, например провеждането на изпитването, адекватността, значимостта на използваните животински видове, качеството на резултатите, валидността на изпитването.
- Ако не е избрано изследването с най-ниския дескриптор на доза, за това трябва да се даде пълна обосновка.

За идентификацията на DNEL трябва да се вземе предвид следното:

- DNEL ще отразява евентуалния(ите) път(ища), продължителността и честотата на експозицията.
- За някои крайни точки (напр. мутагенност) наличната информация може да не позволява получаването на стойностите за DNEL.
- Може да е необходимо, в зависимост от идентифицираните употреби (и очакваната експозиция), да бъдат идентифицирани различни стойности на DNEL за всяко значимо човешко население.

При определянето на стойностите за DNEL трябва да се вземат предвид следните фактори:

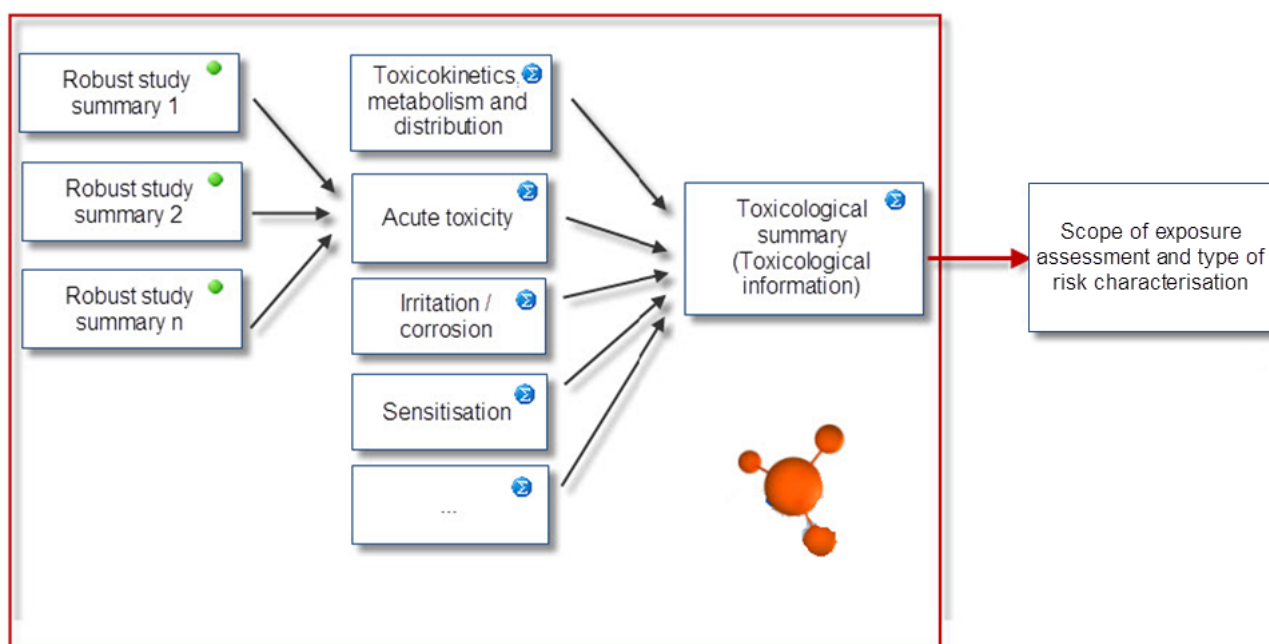
- Несигурността, произтичаща от експерименталните данни и вариациите в рамките на един или между различните опитни животински видове.
- Естеството и тежестта на ефектите.
- Чувствителността на човешкото население, за което се отнася информацията за експозицията.

Ако не може да се получи стойност за DNEL, това трябва да бъде ясно заявено и напълно обосновано.

3. РАБОТЕН ПРОЦЕС

На фигура 1 е представен принципният работен процес от докладването на наличните изследвания за всяка крайна точка поотделно до изработването на резюме с токсикологична информация в IUCLID за веществата с годишен тонаж 10 или по-висок, което после се използва за извършването на оценката на експозицията и характеризирането на риска.

Фигура 1: Работен процес за изготвяне на резюмета с токсикологична информация



EN	BG
Robust study summary 1	Подробно резюме на изследване 1
Robust study summary 2	Подробно резюме на изследване 2
Robust study summary n	Подробно резюме на изследване n
Toxicokinetics, metabolism and distribution	Токсикокинетика, метаболизъм и разпространение
Acute toxicity	Остра токсичност
Irritation/corrosion	Дразнене/корозия
Sensitisation	Сенсибилизация
Toxicological summary (Toxicological information)	Резюме с токсикологична информация (Токсикологична информация)
Scope of exposure assessment and type of risk characterisation	Обхват на оценката на експозицията и типа на характеризирането на риска

1. Процесът започва с докладването на подробните резюмета на изследванията в записите на IUCLID за проучвания на крайни точки. Тази стъпка трябва да се

опише в Практическо ръководство 3: Как да докладваме подробни резюмета на изследване.

2. След това, ако е възможно, се избира едно подробно резюме на изследване (напр. запис в IUCLID на проучване на крайна точка), което да се използва като препратка в резюмето за крайната точка. И все пак, ако е необходимо, в резюмето за крайната точка могат да се вземат предвид и да се реферират всички подробни резюмета на изследванията за конкретна крайна точка. Резюмето за крайната точка трябва да включва също така и оценка на цялата база данни, обсъждане на констатациите и обосновка на причините за класифициране/некласифициране.
3. Накрая информацията от всички резюмета за крайни точки се обединява в (общото) резюме с токсикологична информация. Заключениета за риска се правят, като се включат определените DNEL или DMEL, или качествените заключения за опасността. В зависимост от заключенията за опасността се определят обхватът на оценката на експозицията и типът на характеризирането на риска.

4. ОТ ПОДРОБНИТЕ РЕЗЮМЕТА НА ИЗСЛЕДВАНИЯ ДО РЕЗЮМЕТО ЗА КРАЙНА ТОЧКА

В разделите по-долу регистрантът получава указания как да попълни полетата, свързани с всяко резюме за токсикологична крайна точка, което може да се използва за изготвяне на заключенията за опасността.

4.1 Токсикокинетика, метаболизъм и разпространение (7.1)

Това резюме в IUCLID за крайна точка включва:

- поле за свободен текст за кратко описание на наличната ключова информация;
- ключови стойности за нивото на потенциалната биоаккумуляция и ключови стойности за абсорбцията за осъществяване на оценката за безопасността на химичното вещество (CSA);
- поле за дискусия за представяне на допълнителни обяснения и обосновки за избора на ключовите стойности.

Фигура 2: Пример за резюме за крайна точка в IUCLID за токсикокинетика

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 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.

Описание на различните полета, които са налични в резюмето за крайната точка Токсикокинетика, метаболизъм и разпространение, е дадено по-долу:

4.1.1 Кратко описание на ключовата информация

В това поле трябва да се описва основната информация от изследването на абсорбцията, разпространението, метаболизма и елиминиранието или наблюденията въз основа на физико-химичните свойства.

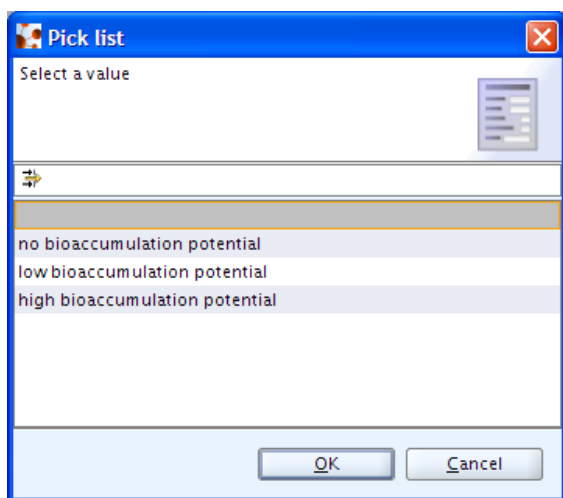
4.1.2 Ключова стойност за оценка на безопасността на химично вещество

В този раздел ще бъдат дадени ключовите стойности за биоаккумуляцията и степените на абсорбция. Тази информация се използва например за екстраполацията на резултатите от един път на експозиция към друг път на експозиция или за коментиране на потенциалната вътрешна доза в CSA.

4.1.2.1 Потенциал за биоакмулиране

Заклучителният запис за потенциала за биоакмулиране може да бъде въведен чрез избор на един от наличните списъци за избор (вж. фигурата по-долу).

Фигура 3: Списък за избор в IUCLID за биоаккумуляция



Информацията обикновено се основава на физико-химични свойства ($\log K_{ow}$, молекулната структура и молекулната маса) и на метаболизма (ако е налице такава).

Обосновката на посочената стойност може да бъде дадена по-долу в полето „Дискусия“.

4.1.2.2 Степени на абсорбция

Информацията обикновено се основава на физико-химични свойства ($\log K_{ow}$, молекулната структура и молекулната маса).

4.1.3 Дискусия

Интерпретацията на резултатите трябва да бъде дадена в този раздел. Тя включва например:

- обсъждане на евентуалните пропуски в данните;
- значимостта на резултатите за оценката на риска. Например до каква степен резултатите от едно изследване върху животни са значими за здравето на човека.

4.2 Остра токсичност (7.2)

Това резюме в IUCLID за крайна точка включва за всеки път на експозицията следните елементи:

- списък за избор за докладване на заключението за тази крайна точка;

- връзка към избраните записи за изследвания (подробните резюмета на изследвания), които подкрепят заключението;
- поле за свободен текст за обосновка на избора на това изследване;
- типа на дескриптора на доза (от списък за избор) и стойност на нивото, на което се наблюдава ефект, идентифицирано в това изследване;
- поле за свободен текст за характеризиране на качеството на цялата база данни за тази крайна точка.

Следните текстови полета са налични за консолидирана информация за трите пътя на експозиция:

- поле за свободен текст, в което да се опише ключовата информация, извлечена от подробните резюмета на изследвания;
- поле за свободен текст за добавяне на допълнителна информация и аргументация за направените за тази крайна точка заключения (Дискусия);
- поле за свободен текст за сравняване на резюмето за крайната точка с класифицирането и етикетирването с цел да се обоснове класифицирането или неклассифицирането.

Фигура 4: Пример за резюме в IUCLID за крайна точка за остра токсичност

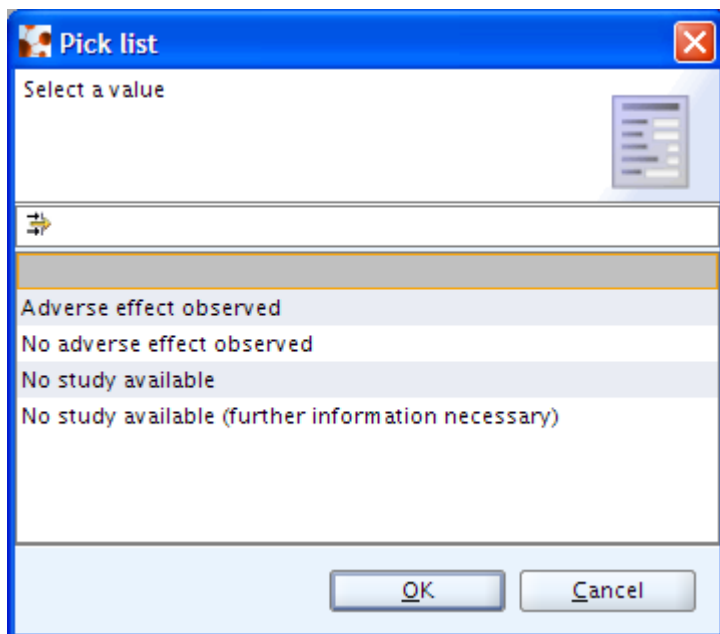
The screenshot displays the IUCLID software interface. The main window is titled "Endpoint summary: Acute Toxicity". It shows a navigation pane on the left with a tree view of the data structure, including sections like "Toxicological information" and "Acute Toxicity". The main content area is divided into several sections:

- Administrative Data:** Contains a search bar and a list of administrative data items.
- Acute toxicity: via oral route:**
 - 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.
- Acute toxicity: via inhalation route:**
 - Endpoint conclusion: No adverse effect observed
 - Endpoint selection: Acute toxicity: inhalation.001; Baker et al. 2006
 - Justification for selection: Only one study available.

За всички три крайни точки (орална, инхалаторна и дермална остра токсичност) трябва да бъде избрано „заключение за крайна точка“. Заключението за крайна точка трябва да се основава на смъртността при животните. Трябва да се вземат предвид естеството и обратимостта на тежките ефекти, различни от смъртността.

4.2.1 Заключение за крайната точка

Наличният списък за избор на заключението за крайната точка е:

Фигура 5: Заключение в IUCLID за крайна точка за остра токсичност

В таблицата по-долу е даден преглед на различните опции, налични в IUCLID.

Опции за заключения за крайна точка	Кога опцията е подходяща
Наблюдавани са неблагоприятни ефекти	Когато при което и да е от изследванията са наблюдавани смъртност или тежки ефекти. (Следва да се отбележи, че животните, които се умъртвяват по хуманен начин поради свързани с въздействието на съединението страдание и болка, трябва да се регистрират като смъртни случаи, свързани със съединението).
Не са наблюдавани неблагоприятни ефекти	Ако е налице изследване и ако нито едно животно или животни не са загинали или не са наблюдавани тежки ефекти при нивото на пределната доза.
Няма налично изследване	Да се даде обосновка
Няма налично изследване (необходима е допълнителна информация)	Не е значима за острата токсичност, тъй като не е необходимо предложение за провеждане на изпитвания съгласно Приложение VII или VIII

4.2.2 Избор на крайната точка (подробно резюме на изследването)

Тук може да бъде избрана връзка към подробното резюме на изследване, на което се основава заключението за резюмето за крайната точка. Благодарение на тази връзка източникът на оригиналната информация остава проследим при последващата оценка и стъпките на докладването. Трябва да бъде избрано изследването, което поражда най-голямо безпокойство. По принцип, ако са налични, трябва да се използват данните за хора. Рядко обаче е налице надежден дескриптор на доза, който се основава на данни за хора.

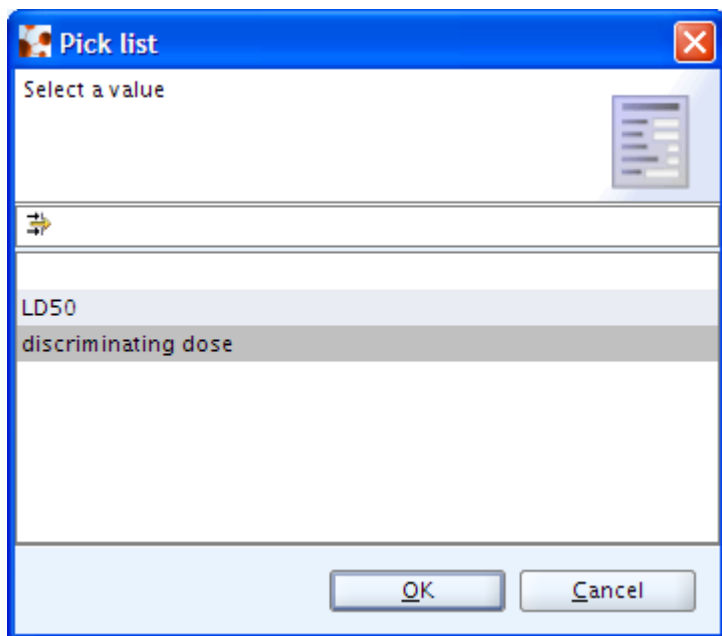
Когато се избира подробно резюме на изследване, наред с другите, трябва да се вземат предвид следните фактори: 1) качеството на изследването, например оценката по Климиш, 2) продължителността на изследването, 3) дали изследването съответства на изискванията за добрата лабораторна практика (GLP), или не. За предпочитане са налични епидемиологични данни, при условие че са надеждни и значими.

4.2.3 Обосновка на избора

Обосновка на избора е необходима особено ако не е избрано изследването (подробно резюме на изследването) с най-нисък дескриптор на дозата. Обосновката би могла да включва например, че изпитването с най-ниския дескриптор на дозата е от ниско качество или че наблюдаваният ефект не е значим за хората. Обосновка трябва да се дава винаги, ако за резюмето за крайна точка не е избрано подробно резюме на изследване.

4.2.4 Ниво, при което се наблюдава ефект

Фигура 6: Списък за избор в IUCLID за ниво, при което се наблюдава ефект на остра токсичност



Обикновено трябва да бъдат избрани LD50 (LC50 при инхалация). Ако не са наблюдавани неблагоприятни ефекти, нивото, при което се наблюдава ефект, е равно на пределната доза.

4.2.5 Качество на цялата база данни

Трябва да се имат предвид следните фактори, тъй като те могат да окажат влияние на оценката на опасността:

- До каква степен наличната информация като цяло отговаря на изискванията на REACH за необходимите според тонажа данни (пълнота на базата данни)?
- Надеждността и съгласуваността при различните изследвания: трябва да бъдат взети под внимание качеството на метода на изпитване, мащабът и статистическата сила на изследването, биологичната правдоподобност, зависимостите доза-отговор и статистическото изпитване.

4.2.6 Кратко описание на ключовата информация

Тук трябва да бъдат представени най-важните констатации.

4.2.7 Дискусия

Интерпретацията на резултатите трябва да бъде дадена в този раздел. Тя включва

например:

- обсъждане на евентуалните пропуски в данните;
- значимост на резултатите за оценката на риска. Например до каква степен резултатите от едно изследване върху животни са значими за здравето на човека.

4.2.8 Обосновка на класифициране или неклассифициране

Тук обобщението за крайната точка трябва да бъде сравнено с критериите за класифициране. Трябва да бъдат представени причините за изпълнение или за неизпълнение на критериите за класифициране.

Трябва да се има предвид, че самата класификация е докладвана в раздел 2 на IUCLID.

4.3 Дразнене/корозия (7.3)

Това резюме в IUCLID за крайна точка включва за всеки път на експозицията следните елементи:

- списък за избор за докладване на заключението за тази крайна точка;
- списък за избор за указване на нивото на ефекта в качествено изражение.
- За дразненето/корозията на кожата и очите допълнително са налице следните елементи:
- връзка към избраните записи на изследвания (подробните резюмета на изследванията), които подкрепят заключението;
- поле за свободен текст за обосновка на избора на изследване.

Следните текстови полета са налични за консолидирана информация за трите пътя на експозиция:

- поле за свободен текст за кратко описание на ключовата информация, извлечена от подробните резюмета на изследвания;
- поле за свободен текст за добавяне на допълнителна информация и аргументация за направените за тази крайна точка заключения (Дискусия);
- поле за свободен текст за сравняване на резюмето за крайната точка с критериите за класифициране и етикетиране, с цел да се обоснове класифицирането или неклассифицирането.

Да се има предвид: настоящият раздел не се отнася за респираторното дразнене.

Фигура 7: Пример за резюме в IUCLID за крайна точка за дразнене

The screenshot displays the IUCLID software interface for an endpoint summary. The left sidebar shows a navigation tree with categories like '0 Related Information', '1 General Information', '2 Classification & Labelling and PBT asses', '3 Manufacture, use and exposure', '4 Physical and chemical properties', '5 Environmental fate and pathways', '6 Ecotoxicological information', and '7 Toxicological information'. Under '7 Toxicological information', 'Irritation / corrosion' is selected, showing sub-items '7.3.1 Skin irritation / corrosion' and '7.3.2 Eye irritation'. The main window title is 'Endpoint summary: Irritation / corrosion'. The top menu bar includes 'Administrative Data', 'Skin irritation / corrosion', and 'Eye irritation'. Below the menu, there are tabs for 'Administrative Data', 'Skin irritation / corrosion', and 'Eye irritation'. The 'Administrative Data' section is currently active, showing a search bar and a list of fields. The 'Skin irritation / corrosion' section displays the following information:

- Endpoint conclusion: Adverse effect observed
- Endpoint selection: Skin irritation / corrosion.001; Watson et al. 2006
- Justification for selection: Only one study available.
- Effect level: slightly irritating

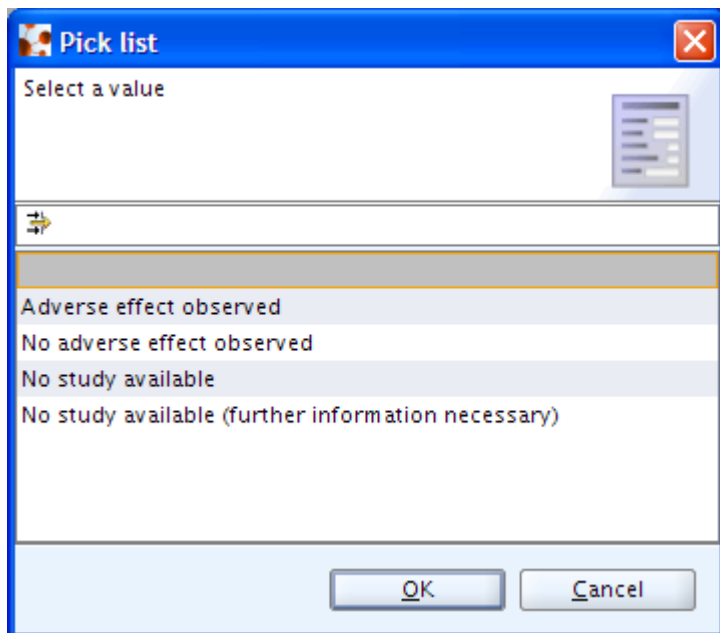
The 'Eye irritation' section displays the following information:

- Endpoint conclusion: Adverse effect observed
- Endpoint selection: Eye irritation.001; Watt et al. 2003
- Justification for selection: Only one study available.
- Effect level: slightly irritating

4.3.1 Заключение за крайната точка

Наличният списък за избор за заключението за крайната точка е:

Фигура 8: Списък за избор в IUCLID за заключение за крайна точка



В таблицата по-долу е даден преглед на различните налични опции.

Опции за заключения за крайна точка	Кога опцията е подходяща
Наблюдавани са неблагоприятни ефекти	Веществото отговаря на критериите за класифициране за дразнене/корозия/сериозно увреждане на очите
Не са наблюдавани неблагоприятни ефекти	Веществото не отговаря на критериите за класифициране за съответната крайна точка
Няма налично изследване	Да се даде обосновка
Няма налично изследване (необходима е допълнителна информация)	Не е значима за дразнене/корозия на кожата/очите, тъй като не е необходимо предложение за провеждане на изпитвания съгласно приложение VII или VIII

4.3.2 Избор на крайната точка (избор на подробното резюме на изследването)

Тук може да бъде избрана връзка към подробното резюме на изследване, на което се основава заключението за резюмето за крайната точка. Благодарение на тази връзка източникът на оригиналната информация остава проследим при последващата оценка и стъпките на докладването. Трябва да бъде избрано изследването, което поражда най-голямо безпокойство. По принцип, ако са налични, трябва да се използват данните за хора. Рядко обаче е налице надежден дескриптор на доза, който се основава на данни за хора.

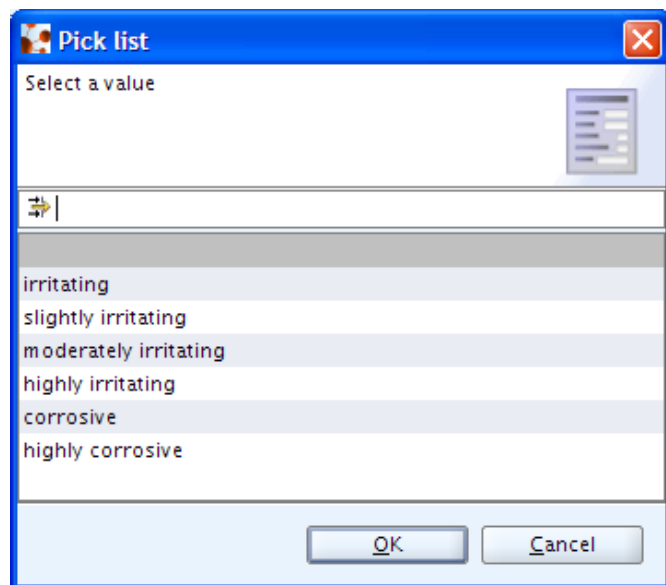
Когато се избира подробно резюме на изследването, наред с другото, трябва да се вземат предвид следните фактори: 1) качеството на изследването, например оценката по Климиш, 2) продължителността на изследването, 3) дали изследването съответства на изискванията за добрата лабораторна практика (GLP), или не. За предпочитане са налични епидемиологични данни, при условие че са надеждни и значими.

4.3.3 Обосновка на избора

Обосновка на избора е необходима особено ако не е избрано изследването (подробно резюме на изследването) с най-нисък дескриптор на дозата. Обосновката би могла да включва например, че изпитването с най-ниския дескриптор на дозата е от ниско качество или че наблюдаваният ефект не е значим за хората. Обосновка трябва да се дава винаги, ако за резюмето за крайна точка не е избрано подробно резюме на изследване.

4.3.4 Ниво, при което се наблюдава ефект

Фигура 9: Списък за избор в IUCLID за ниво, при което се наблюдава ефект на дразнене/корозия на кожата/очите



Нивото, при което се наблюдава ефект, трябва да се избира само тогава, когато веществото отговаря на критериите за класифициране за корозия/дразнене. Ако веществото трябва да бъде класифицирано в категория 1A, 1B или 1C по отношение на въздействие върху кожата и в категория 1 по отношение на въздействие върху очите, трябва да бъде избрано ниво, при което се наблюдава „корозивен“ ефект. Ако веществото е класифицирано в категория 2 (както за кожата, така и за очите), трябва да се избере нивото, при което се наблюдава ефект на „дразнене“.

4.3.5 Кратко описание на ключовата информация

Тук трябва да бъдат представени основните констатации.

4.3.6 Дискусия

Интерпретацията на резултатите трябва да бъде дадена в този раздел. Тя включва например:

- обсъждане на евентуалните пропуски в данните;
- значимост на резултатите за оценката на риска. Например до каква степен резултатите от едно изследване върху животни са значими за здравето на човека.

4.3.7 Обосновка на класифициране или неклассифициране

Тук заключенията за крайната точка трябва да бъдат сравнени с критериите за класифициране. Трябва да бъдат представени причините за изпълнение или за

неизпълнение на критериите за класифициране. Трябва да се има предвид, че самата класификация е докладвана в раздел 2 на IUCLID. Също така трябва да се има предвид, че за крайната точка на дразнене/корозия заключенията са направени чрез класифицирането. Ако е приложимо, трябва да бъдат обяснени причините, защо неблагоприятни ефекти, съобщени в подробните резюмета на изследванията, не водят до класифициране на веществото (следователно „не е идентифицирана опасност“).

4.4 Сенсibiliзация (7.4)

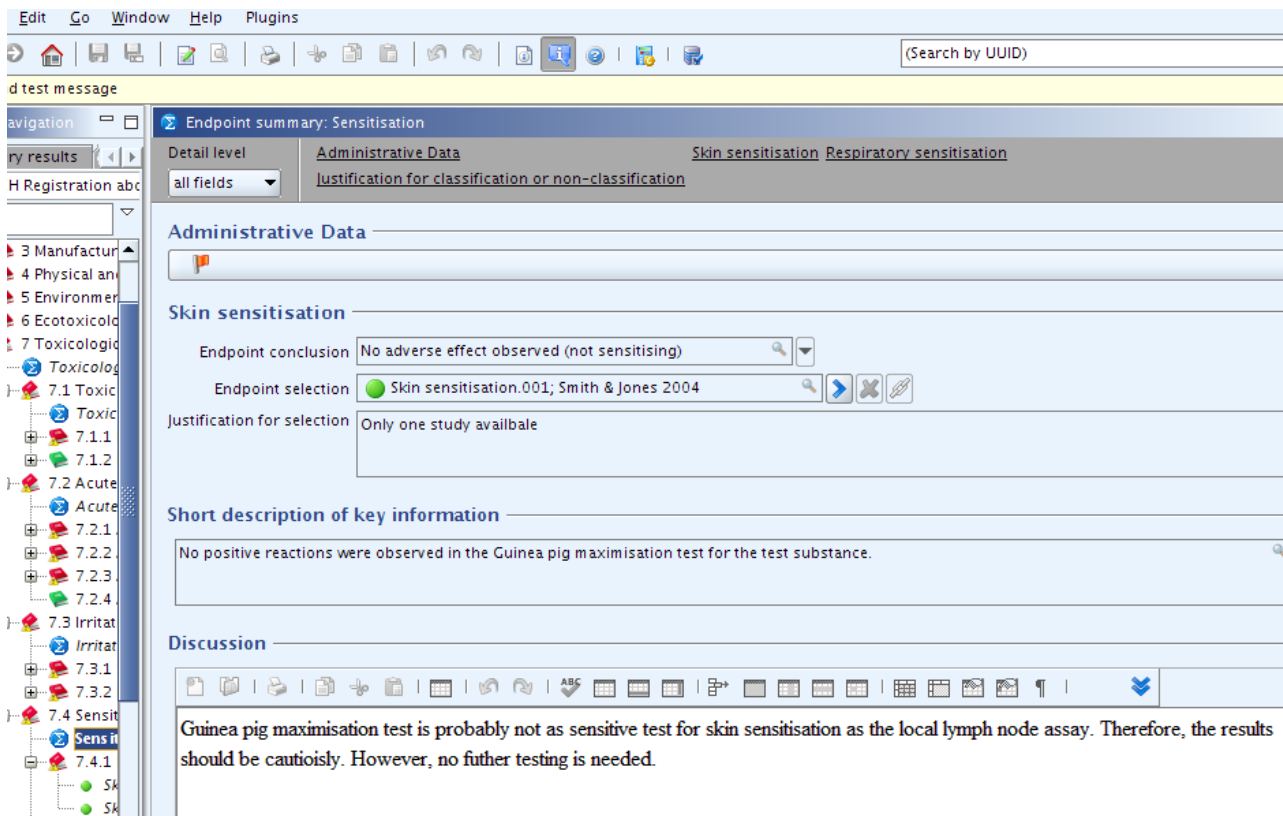
Това резюме в IUCLID за крайната точка включва за всеки път на експозицията следните елементи:

- списък за избор за докладване на заключението за тази крайна точка;
- връзка към избрания запис на изследване (подробното резюме на изследването), което подкрепя заключението;
- поле за свободен текст за обосновка на избора на изследването;
- поле за свободен текст за кратко описание на ключовата информация, извлечена от подробните резюмета на изследвания;
- поле за свободен текст за добавяне на допълнителна информация и аргументация за направените за тази крайна точка заключения (Дискусия).

Следните текстови полета са налични за консолидирана информация за двата пътя на експозиция:

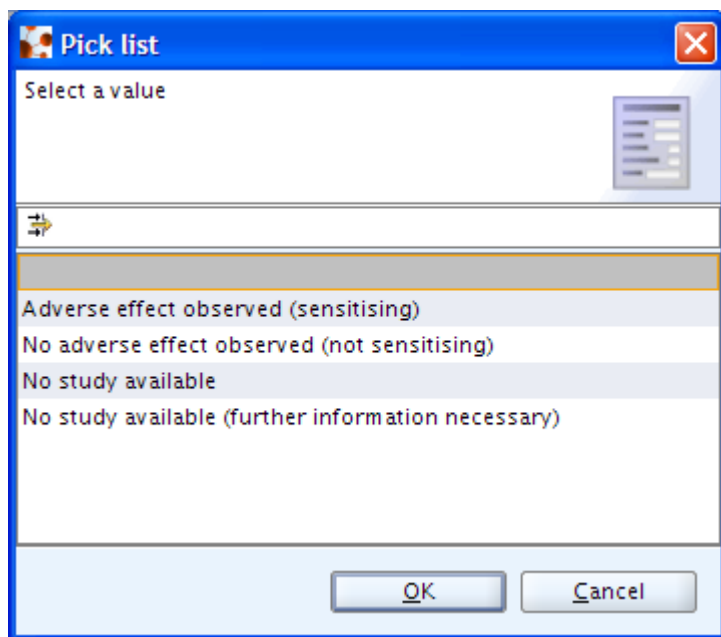
- поле за свободен текст за сравняване на резюмето за крайната точка с класифицирането и етикетиранието с цел да се обоснове класифицирането или неклассифицирането.

Да се има предвид: настоящият раздел не се отнася за респираторната сенсibiliзация.

Фигура 10: Пример за резюме в IUCLID за крайна точка за кожна сенсбилизация

4.4.1 Заключение за крайната точка

Наличният списък за избор на заключението за крайна точка е:

Фигура 11: Списък за избор в IUCLID за заключение за крайна точка за сенсбилизация

В таблицата по-долу е даден преглед на различните налични опции.

Опции за заключения за крайна точка	Кога опцията е подходяща
Наблюдавани са неблагоприятни ефекти	Веществото е класифицирано като сенсibiliзиращо
Не са наблюдавани неблагоприятни ефекти	Веществото не е класифицирано като сенсibiliзиращо
Няма налично изследване	Да се даде обосновка
Няма налично изследване (необходима е допълнителна информация)	Не е значима за сенсibiliзацията, тъй като не е необходимо предложение за провеждане на изпитвания съгласно приложение VII или VIII

4.4.2 Избор на крайната точка (избор на подробното резюме на изследването)

Тук може да бъде избрана връзка към подробното резюме на изследване, на което се основава заключението за резюмето за крайната точка. Благодарение на тази връзка източникът на оригиналната информация остава проследим при последващата оценка и стъпките на докладването. Трябва да бъде избрано изследването, което поражда най-голямо безпокойство. По принцип, ако са налични, трябва да се използват данните за хора. Рядко обаче е налице надежден дескриптор на доза, който се основава на данни за хора.

Когато се избира подробно резюме на изследването, наред с другите, трябва да се вземат предвид следните фактори: 1) качеството на изследването, например оценката по Климиш, 2) продължителността на изследването, 3) дали изследването съответства на изискванията за добрата лабораторна практика (GLP), или не. За предпочитане са налични епидемиологични данни или други данни за хора, при условие че са надеждни и значими.

4.4.3 Обосновка на избора

Обосновка на избора е необходима особено ако не е избрано изследването (подробно резюме на изследването) с най-нисък дескриптор на дозата. Обосновката би могла да включва например, че изпитването с най-ниския дескриптор на дозата е от ниско качество или че наблюдаваният ефект не е значим за хората. Обосновка трябва да се дава винаги, ако за резюмето за крайна точка не е избрано подробно резюме на изследване.

4.4.4 Кратко описание на ключовата информация

Тук трябва да бъдат представени основните констатации.

4.4.5 Дискусия

Интерпретацията на резултатите трябва да бъде дадена в този раздел. Тя включва например:

- обсъждане на евентуалните пропуски в данните;
- значимост на резултатите за оценката на риска. Например до каква степен резултатите от едно изследване върху животни са значими за здравето на човека.

4.4.6 Обосновка на класифициране или неклассифициране

В този раздел заключенията за крайната точка следва да бъдат сравнени с критериите за класифициране. Трябва да бъдат представени причините за изпълнение или за неизпълнение на критериите за класифициране. Трябва да се има предвид, че самата

класификация е докладвана в раздел 2 на IUCLID.

4.5 Токсичност при многократно излагане (7.5)

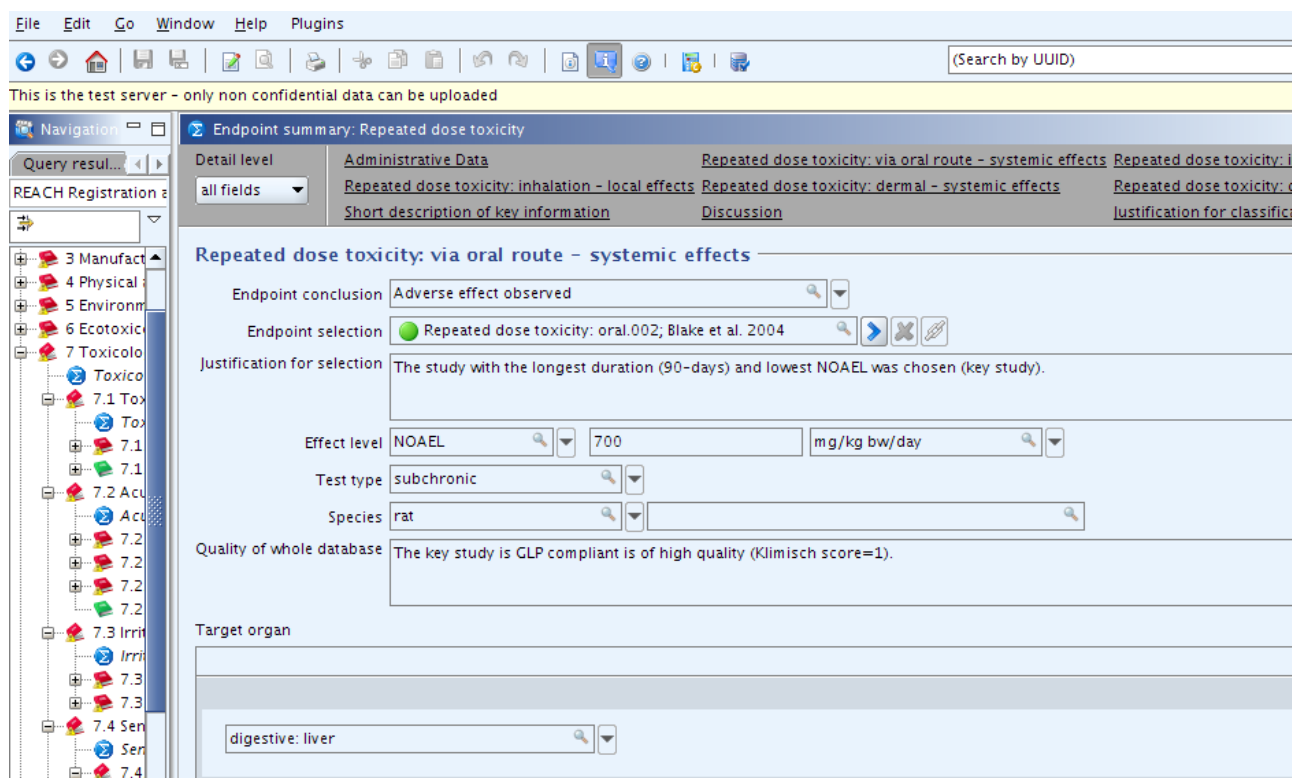
Този раздел се отнася също за крайните точки 7.9.1 Невротоксичност и 7.9.2 Имунотоксичност. Това резюме в IUCLID за крайната точка включва за всеки път на експозицията следните елементи:

- списък за избор за докладване на заключението за тази крайна точка;
- връзка към избраните записи на изследвания (подробни резюмета на изследванията), които подкрепят заключението;
- поле за свободен текст за обосновка на избора на изследването;
- тип на дескриптора на доза (от списък за избор) и стойност на нивото, на което се наблюдава ефект, идентифицирано в това изследване;
- списък за избор на типа на изпитването и списък за избор на животинските видове за това изследване;
- поле за свободен текст за характеризирание на качеството на цялата база данни за тази крайна точка;
- списък за избор за маркиране на целевия орган, който буди най-голямо безпокойство.

Следните текстови полета са налични за консолидирана информация за трите пътя на експозиция (орална, дермална и инхалаторна):

- поле за свободен текст за кратко описание на ключовата информация, извлечена от подробните резюмета на изследванията;
- поле за свободен текст за добавяне на допълнителна информация и аргументация за направените за тази крайна точка заключения (Дискусия);
- поле за свободен текст за сравняване на резюмето за крайната точка с критериите за класифициране и етикетиране с цел да се обоснове класифицирането или неклассифицирането.

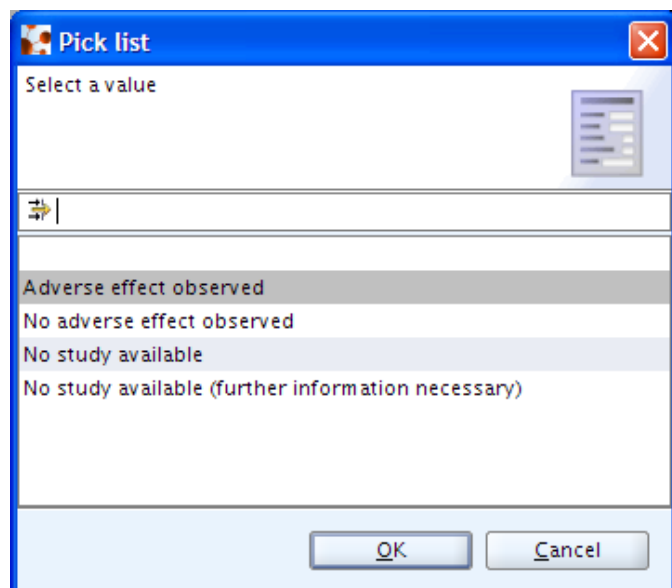
Фигура 12: Пример за резюме в IUCLID за крайна точка за токсичност при многократно излагане



4.5.1 Заключение за крайната точка

Наличният списък за избор на заключението за крайната точка е:

Фигура 13: Списък за избор в IUCLID за заключение за крайна точка за токсичност при многократно излагане



В таблицата по-долу е даден преглед на различните налични опции.

Опции за заключения за крайна точка	Кога опцията е подходяща
Наблюдавани са неблагоприятни ефекти	Неблагоприятни ефекти са наблюдавани под нивото на пределната доза
Не са наблюдавани неблагоприятни ефекти	Не са наблюдавани неблагоприятни ефекти при или под нивото на пределната доза
Няма налично изследване	Да се даде обосновка
Няма налично изследване (необходима е допълнителна информация)	Досието съдържа предложение за провеждане на изпитване за токсичност при многократно излагане (90-дневно изследване)

4.5.2 Избор на крайната точка (избор на подробното резюме на изследването)

Тук може да бъде избрана връзка към подробно резюме на изследване, на което се основава заключението за резюмето за крайната точка. Благодарение на тази връзка източникът на оригиналната информация остава проследим при последващата оценка и стъпките на докладването. Трябва да бъде избрано изследването, което поражда най-голямо безпокойство. По принцип, ако са налични, трябва да се използват данните за хора. Рядко обаче е налице надежден дескриптор на доза, който се основава на данни за хора.

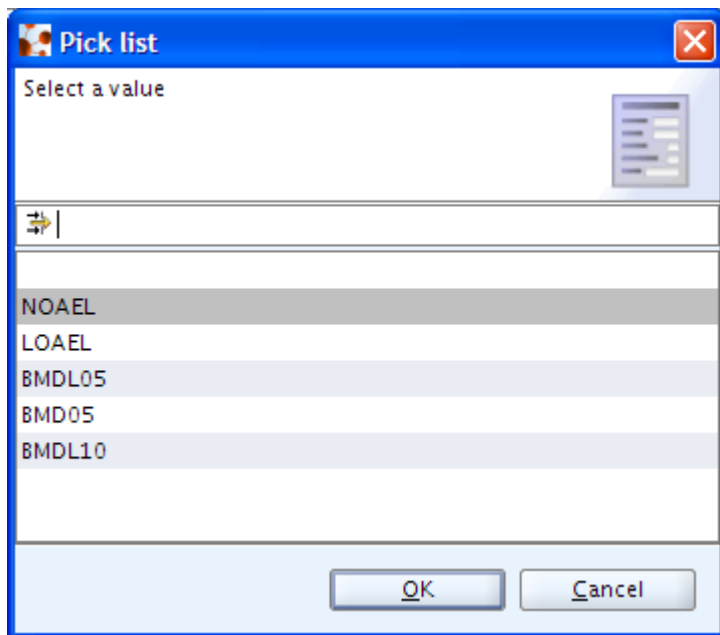
Когато се избира подробно резюме на изследването, наред с другото, трябва да се вземат предвид следните фактори: 1) качеството на изследването, например оценката по Климиш, 2) продължителността на изследването, 3) дали изследването съответства на изискванията за добрата лабораторна практика (GLP), или не. За предпочитане са налични епидемиологични данни, при условие че са надеждни и значими.

4.5.3 Обосновка на избора

Специална обосновка на избора е необходима, ако вместо дългосрочно (напр. 90-дневно изследване) е избрано краткосрочно (напр. 28-дневно изследване), ако вместо изследване с високо качество е избрано такова с ниско качество или ако вместо изследване, отговарящо на изискванията на GLP, е избрано изследване, което не отговаря на изискванията на GLP.

4.5.4 Ниво, при което се наблюдава ефект

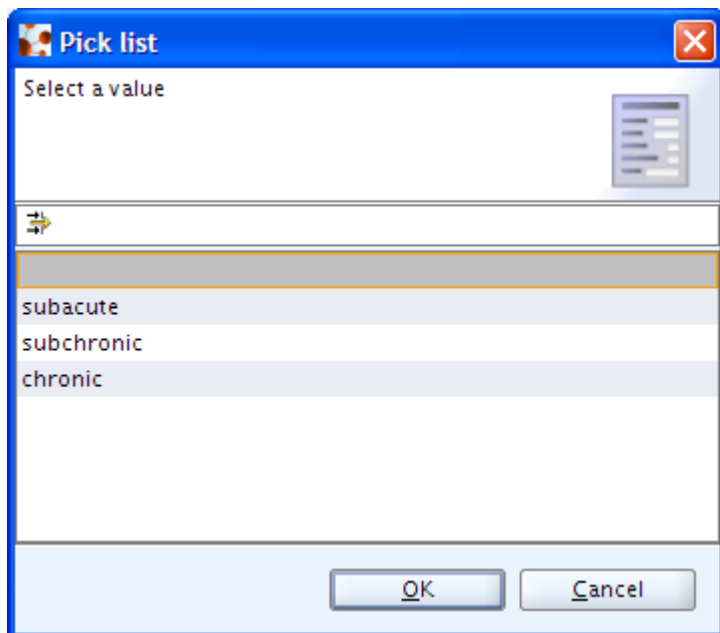
Фигура 14: Списък за избор в IUCLID за ниво, при което се наблюдава ефект на токсичност при многократно излагане



Основните дескриптори на дозата в това резюме за крайната точка са NOAEL (ниво без наблюдаван неблагоприятен ефект) или NOAEC (концентрация без наблюдаван неблагоприятен ефект), а при някои изследвания и BMDL (ниво на еталонната доза). LOAEL (най-ниската доза, при която се наблюдава неблагоприятен ефект) или LOAEC (най-ниската концентрация, при която се наблюдава неблагоприятен ефект) би трябвало да се използват само ако не са налице NOAEL/NOAEC. Ако в подробното резюме на изследване дескрипторът на дозата е изразен в ppm/ppb, той първо трябва да се превърне в $\mu\text{g}/\text{m}^3$, $\mu\text{g}/\text{m}^3$ или mg/m^3 . За инхалаторния и дермален път на експозиция освен това съществува възможността резултатите да се докладват и по отношение на локалните ефекти.

4.5.5 Тип на изпитването

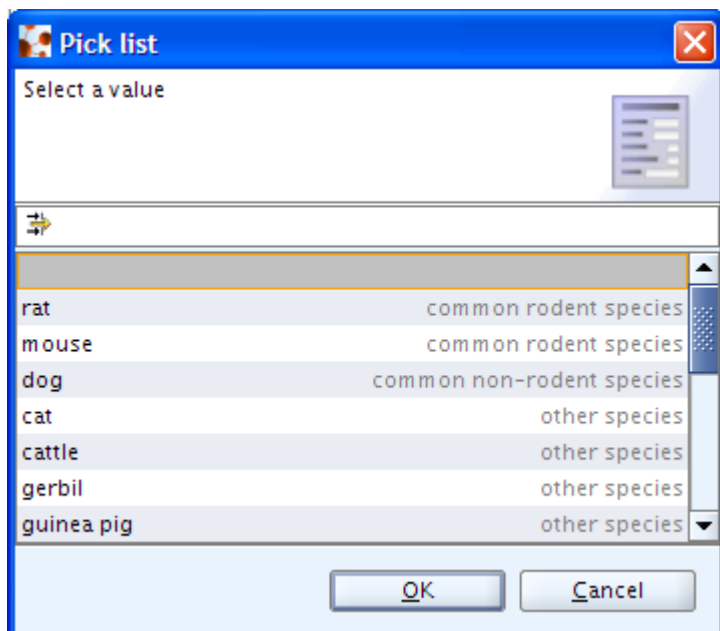
Фигура 15: Списък за избор в IUCLID на типа на изпитването за токсичност при многократно излагане



Типът на изпитването трябва да бъде същият като в избраното подробно резюме на изследване. Тази информация е използвана при определянето на DNEL.

4.5.6 Опитни животински видове

Фигура 16: Списък за избор в IUCLID на животинските видове за изпитване на токсичност при многократно излагане



Избраните опитни животински видове трябва да бъдат същите като тези в избраното подробно резюме на изследване.

4.5.7 Качество на цялата база данни

Трябва да се имат предвид следните фактори, тъй като те могат да окажат влияние на

оценката на опасността:

- до каква степен наличната информация като цяло отговаря на изискванията на REACH за необходимите според тонажа данни (пълнота на базата данни)?
- надеждност и съгласуваност в различните изследвания. Тук трябва да бъдат взети под внимание качеството на метода на изпитване, мащабът и статистическата сила на изследването, биологичната правдоподобност, зависимостите доза-отговор и статистическото изпитване.

4.5.8 Целеви орган

Ако има няколко целеви органа, трябва да се избере целевият орган, за който неблагоприятните ефекти будят най-силно безпокойство, например органът, който е свързан с дескриптора на дозата.

4.5.9 Кратко описание на ключовата информация

Тук трябва да бъдат представени основните констатации.

4.5.10 Дискусия

Интерпретацията на резултатите трябва да бъде дадена в този раздел. Тя включва например:

- обсъждане на евентуалните пропуски в данните;
- значимост на резултатите за оценката на риска. Например до каква степен резултатите от едно изследване върху животни са значими за здравето на човека.

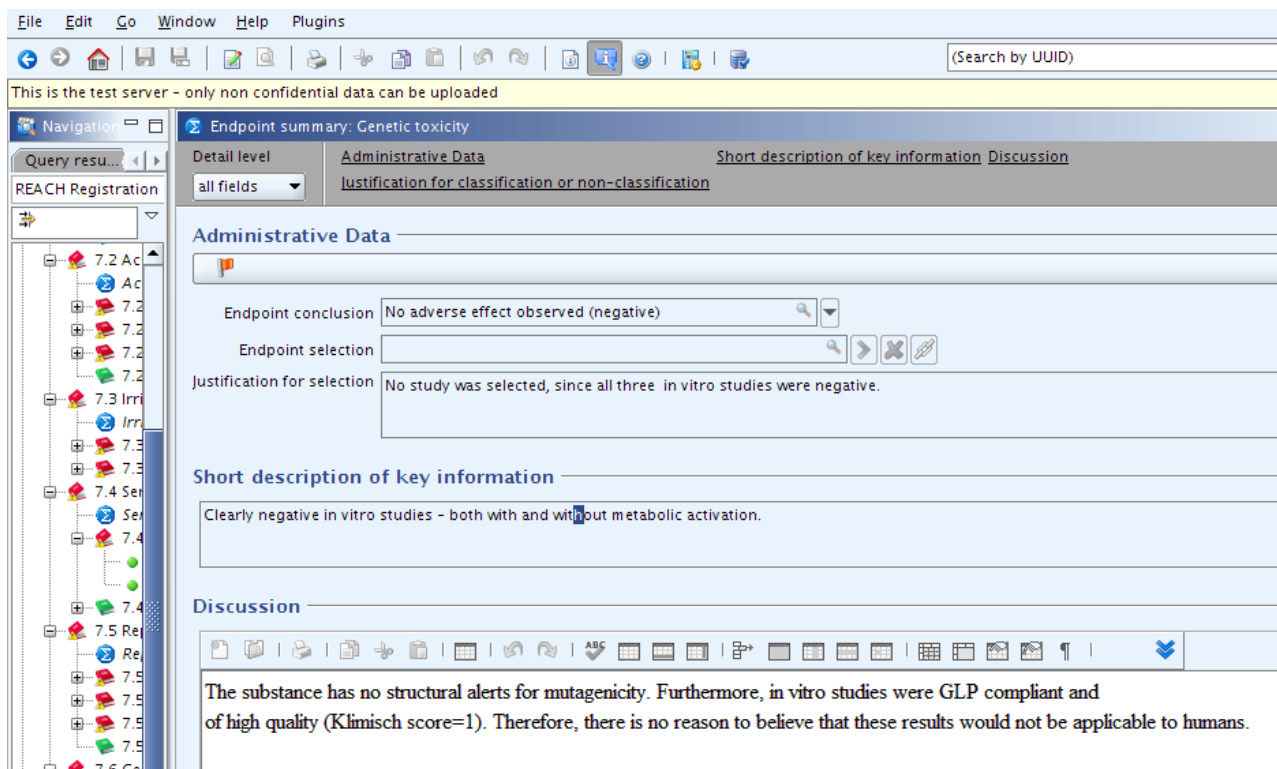
4.5.11 Обосновка на класифициране или неклассифициране

В този раздел заключенията за крайната точка следва да бъдат сравнени с критериите за класифициране. Трябва да бъдат представени причините за изпълнение или за неизпълнение на критериите за класифициране. Трябва да се има предвид, че самата класификация е докладвана в раздел 2 на IUCLID.

4.6 Генотоксичност (7.6)

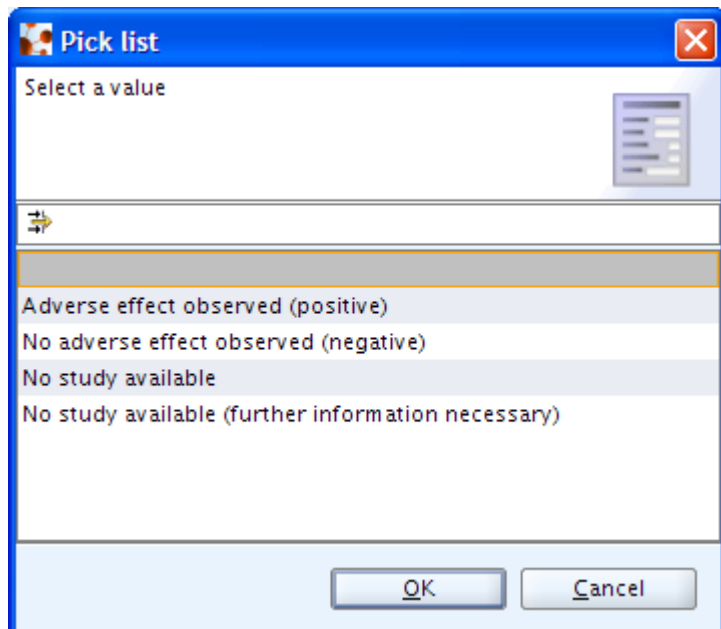
Това резюме в IUCLID за крайната точка включва за всеки път на експозицията следните елементи:

- списък за избор за докладване на заключението за тази крайна точка;
- връзка към избраните записи на изследвания (подробни резюмета на изследванията), които подкрепят заключението;
- поле за свободен текст за обосновка на избора на изследването;
- поле за свободен текст за кратко описание на ключовата информация, извлечена от подробните резюмета на изследванията;
- поле за свободен текст за добавяне на допълнителна информация и аргументация за направените за тази крайна точка заключения (Дискусия);
- поле за свободен текст за сравняване на резюмето за крайната точка с критериите за класифициране и етикетиране, с цел да се обоснове класифицирането или неклассифицирането.

Фигура 17: Пример за резюме в IUCLID за крайна точка за генотоксичност

4.6.1 Заключение за крайната точка

Наличният списък за избор на заключението за крайната точка е:

Фигура 18: Списък за избор в IUCLID за заключение за крайна точка за генотоксичност

В таблицата по-долу е даден преглед на различните налични опции:

Опции за заключения за крайна точка	Кога опцията е подходяща
Наблюдавани са неблагоприятни ефекти	Веществото е мутагенно, например положително изследване <i>in vivo</i> за която и да е крайна точка (генна мутация/хромозомна аберация).
Не са наблюдавани неблагоприятни ефекти	Веществото не е мутагенно. Общо заключение: веществото не е мутагенно
Няма налично изследване	Да се даде обосновка
Няма налично изследване (необходима е допълнителна информация)	Досието съдържа предложение за провеждане на <i>in vivo</i> изпитване за генотоксичност

4.6.2 Избор на крайната точка (избор на подробното резюме на изследването)

Подробно резюме на изследване следва да бъде избрано, когато в досието има само едно изследване *in vitro* (веществата от приложение VII) или само едно положително изследване (*in vitro* или *in vivo*). Във всички други случаи не е необходимо да се избира подробно резюме на изследване.

4.6.3 Обосновка на избора

Обосновка на избора е необходима, ако вместо дългосрочно е избрано краткосрочно изследване, ако вместо изследване с високо качество е избрано такова с ниско качество или ако вместо изследване, отговарящо на изискванията на GLP, е избрано изследване, което не отговаря на изискванията на GLP.

4.6.4 Кратко описание на ключовата информация

Тук трябва да бъдат представени основните констатации.

4.6.5 Дискусия

Интерпретацията на резултатите трябва да бъде дадена в този раздел. Тя включва например:

- обсъждане на евентуалните пропуски в данните;
- значимост на резултатите за оценката на риска. Например до каква степен резултатите от едно изследване върху животни са значими за здравето на човека.

4.6.6 Обосновка на класифициране или неклассифициране

В този раздел заключенията за крайната точка следва да бъдат сравнени с критериите за класифициране. Трябва да бъдат представени причините за изпълнение или за неизпълнение на критериите за класифициране. Трябва да се има предвид, че самата класификация следва да бъде представена в раздел 2 на IUCLID.

4.7 Канцерогенност (7.7)

Това резюме в IUCLID за крайната точка включва за всеки път на експозицията следните елементи:

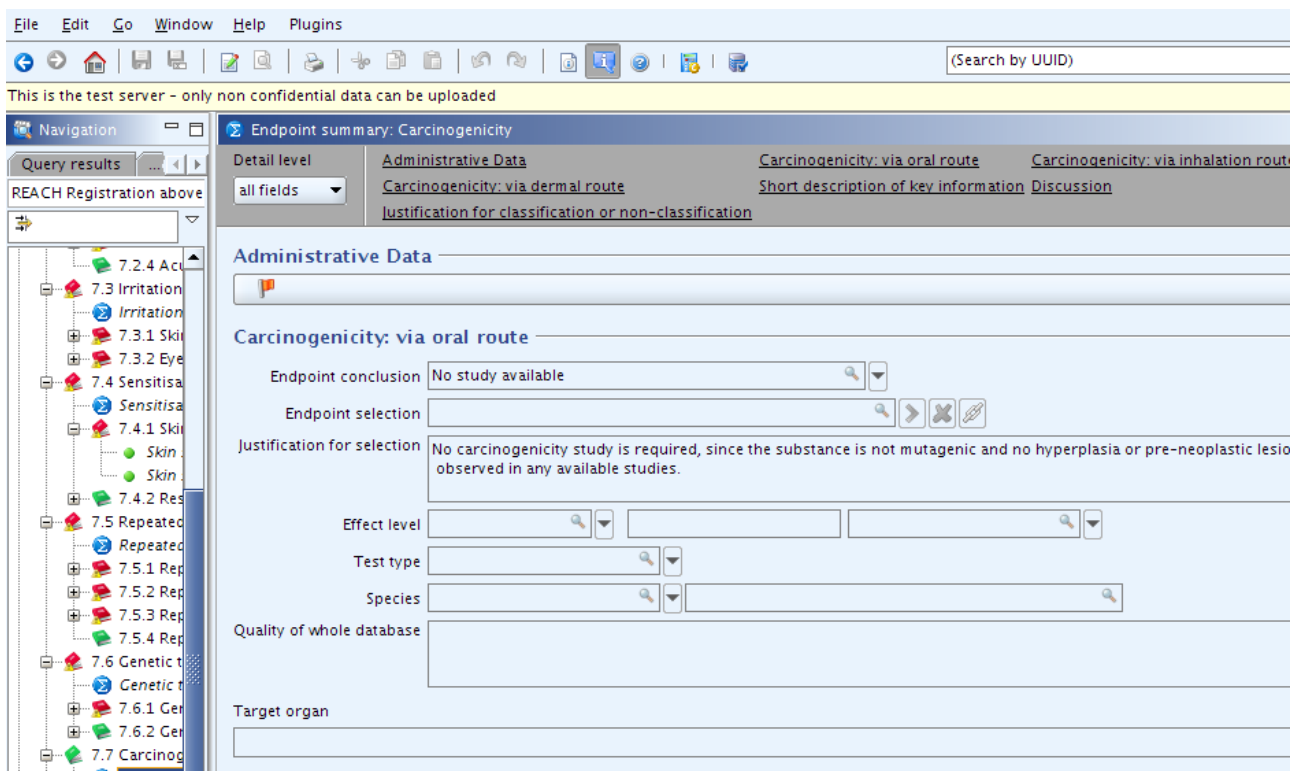
- списък за избор за докладване на заключението за тази крайна точка;
- връзка към избраните записи на изследвания (подробни резюмета на изследванията), които подкрепят заключението;
- поле за свободен текст за обосновка на избора на изследването;
- тип на дескриптора на доза (от списък за избор) и стойност на нивото, на което се наблюдава ефект, идентифицирано в това изследване;
- списък за избор на типа на изпитването и списък за избор на животинските видове за това изследване;
- поле за свободен текст за характеризирание на качеството на цялата база данни за тази крайна точка;
- списък за избор за маркиране на целевия орган, който буди най-голямо безпокойство.

Следните текстови полета са налични за консолидирана информация за трите пътя на експозиция (орална, дермална и инхалаторна):

- поле за свободен текст за описание на ключовата информация, извлечена от подробните резюмета на изследванията;
- поле за свободен текст за добавяне на допълнителна информация и аргументация за направените за тази крайна точка заключения (Дискусия);

- поле за свободен текст за сравняване на резюмето за крайната точка с критериите за класифициране и етикетиране, с цел да се обоснове класифицирането или неклассифицирането.

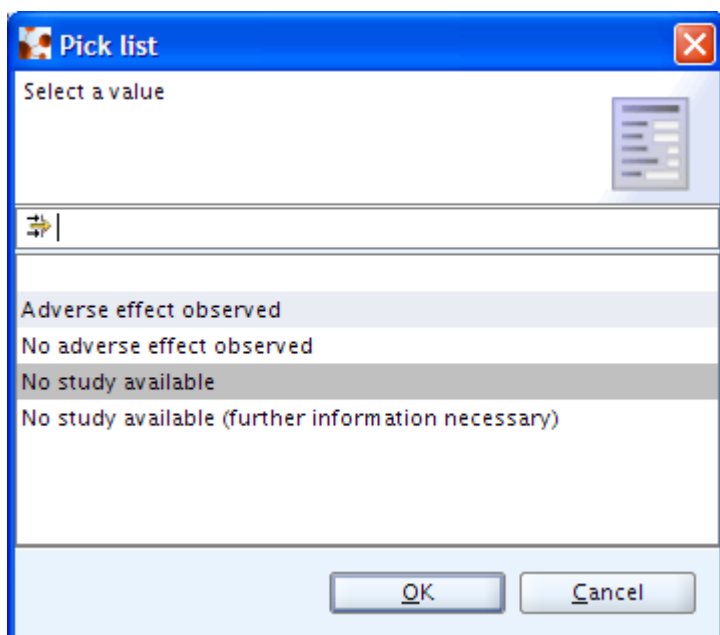
Фигура 19: Пример за резюме в IUCLID за крайна точка за канцерогенност, когато няма налично изследване



4.7.1 Заключение за крайната точка

Наличният списък за избор на заключението за крайната точка е:

Фигура 20: Списък за избор в IUCLID за заключение за крайна точка за канцерогенност



Следващата таблица обяснява различните налични опции.

Опции за заключения за крайна точка	Кога опцията е подходяща
Наблюдавани са неблагоприятни ефекти	Вещество е канцерогенно
Не са наблюдавани неблагоприятни ефекти	В наличното(ите) изследване(ия) за веществото не е установена канцерогенност
Няма налично изследване	Да се даде обосновка
Няма налично изследване (необходима е допълнителна информация)	Досието съдържа предложение за провеждане на изпитване за канцерогенност

4.7.2 Избор на крайната точка (избор на подробното резюме на изследването)

Тук може да бъде избрана връзка към подробното резюме на изследване, на което се основава заключението за резюмето за крайната точка. Благодарение на тази връзка източникът на оригиналната информация остава проследим при последващата оценка и стъпките на докладването. Трябва да бъде избрано изследването, което поражда най-голямо безпокойство. По принцип, ако са налични, трябва да се използват данните за хора. Рядко обаче е налице надежден дескриптор на доза, който се основава на данни за хора.

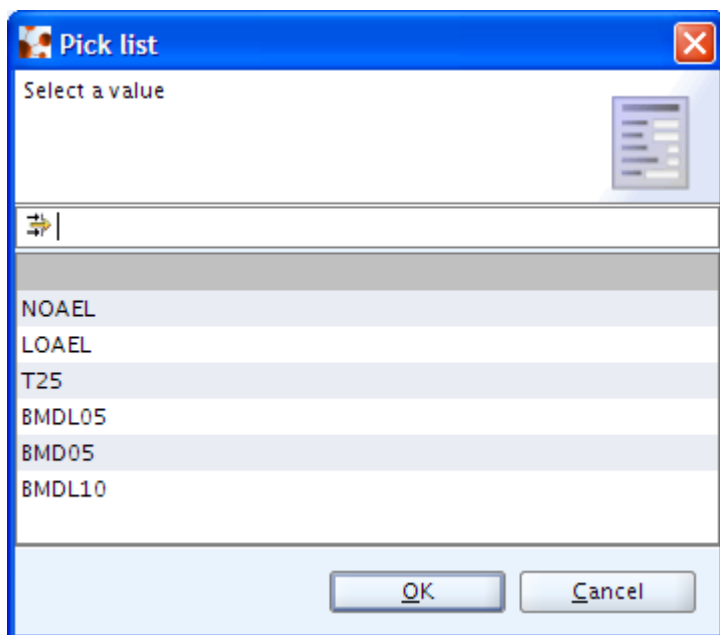
Когато се избира подробно резюме на изследването, наред с другото, трябва да се вземат предвид следните фактори: 1) качеството на изследването, например оценката по Климиш, 2) продължителността на изследването, 3) дали изследването съответства на изискванията за добрата лабораторна практика (GLP), или не. За предпочитане са налични епидемиологични данни, при условие че са надеждни и значими.

4.7.3 Обосновка на избора

Обосновка на избора е необходима, ако вместо дългосрочно е избрано краткосрочно изследване, ако вместо изследване с високо качество е избрано такова с ниско качество или ако вместо изследване, отговарящо на изискванията на GLP, е избрано изследване, което не отговаря на изискванията на GLP.

4.7.4 Ниво, при което се наблюдава ефект

Фигура 21: Списък за избор в IUCLID на ниво, при което се наблюдава канцерогенен ефект



Изборът на дескриптора на дозата трябва да се отнася само за канцерогенните ефекти. Другите ефекти и дескрипторите на доза трябва да се съобщават в раздел „Кратко описание на ключовата информация“.

Трябва да се избере T25, ако се приеме, че няма прагова концентрация за канцерогенността. Ако е идентифицирана прагова концентрация за канцерогенността, трябва да се изберат други дескриптори на доза.

4.7.5 Тип на изпитването

Повечето *in vivo* изследвания за канцерогенност са хронични изследвания.

4.7.6 Опитни животински видове

Опитните животински видове трябва да бъдат същите, които са докладвани в избраното подробно резюме на изследване.

4.7.7 Качество на цялата база данни

Трябва да се имат предвид следните фактори, тъй като те могат да окажат влияние на оценката на опасността:

- до каква степен наличната информация като цяло отговаря на изискванията на REACH за необходимите според тонажа данни (пълнота на базата данни).
- надеждност и съгласуваност в различните изследвания. Тук трябва да бъдат взети под внимание качеството на метода на изпитване, мащабът и статистическата сила на изследването, биологичната правдоподобност, зависимостите доза-отговор и статистическото изпитване.

4.7.8 Целеви орган

Трябва да се уточни органът, в който е наблюдаван рак. Ако е наблюдаван рак в няколко органа, трябва да се избере този орган, в който неблагоприятните ефекти бъдат най-голямо безпокойство, т.е. органът, който е свързан с дескриптора на дозата.

4.7.9 Кратко описание на ключовата информация

Тук трябва да бъдат представени основните констатации.

4.7.10 Дискусия

Интерпретацията на резултатите трябва да бъде дадена в този раздел. Тя включва например:

- обсъждане на евентуалните пропуски в данните;
- значимост на резултатите за оценката на риска. Например до каква степен резултатите от едно изследване върху животни са значими за здравето на човека.

4.7.11 Обосновка на класифициране или неклассифициране

В този раздел заключенията за крайната точка трябва да бъдат сравнени с критериите за класифициране. Трябва да бъдат представени причините за изпълнение или за неизпълнение на критериите за класифициране. Трябва да се има предвид, че самата класификация е докладвана в раздел 2 на IUCLID.

4.8 Репродуктивна токсичност (7.8)

Това резюме в IUCLID за крайната точка включва за всеки път на експозицията и отделно за фертилитета и токсичността за развиващия се организъм следните елементи:

- списък за избор за докладване на заключението за тази крайна точка;
- връзка към избраните записи на изследвания (подробни резюмета на изследванията), които подкрепят заключението;
- поле за свободен текст за обосновка на избора на изследването;
- тип на дескриптора на доза (от списък за избор) и стойност на нивото, на което се наблюдава ефект, идентифицирано в това изследване;
- списък за избор на типа на изпитването и списък за избор на животинските видове за това изследване;
- поле за свободен текст за характеризирание на качеството на цялата база данни за тази крайна точка;

Следните текстови полета са налични отделно за фертилитета и токсичността за развиващия се организъм, за да се даде консолидирана информацията за трите пътя на експозиция:

- поле за свободен текст за описание на ключовата информация, извлечена от подробните резюмета на изследванията;
- поле за свободен текст за добавяне на допълнителна информация и аргументация за направените за тази крайна точка заключения (Дискусия);
- поле за свободен текст за сравняване на резюмето за крайната точка с критериите за класифициране и етикетиране, с цел да се обоснове класифицирането или неклассифицирането.

Фигура 22: Пример за резюме в IUCLID за крайната точка на репродуктивната токсичност

Endpoint summary: Toxicity to reproduction

Detail level: Administrative Data | Effects on fertility | Effects on developmental toxicity

REACH Regi: all fields

Administrative Data

Effects on fertility

Effect on fertility: via oral route

Endpoint conclusion: Adverse effect observed

Endpoint selection: Two-generation study in rats; Smith et al. 2006

Justification for selection: Only one two-generation study available

Effect level: NOAEL 700 mg/kg bw/day

Test type: subchronic

Species: rat

Quality of whole database: Two studies available (screening study and two-generation study), of which screening study has Klimisch score=2 and the two-generation study has Klimisch score=1. The overall quality of the database is therefore high.

4.8.1 Заключение за крайната точка

Наличният списък за избор на заключението за крайната точка е:

В таблицата по-долу са обяснени различните налични опции.

Опции за заключения за крайна точка	Кога опцията е подходяща
Наблюдавани са неблагоприятни ефекти	Неблагоприятни ефекти по отношение на репродуктивността са наблюдавани при или под нивото на пределната доза
Не са наблюдавани неблагоприятни ефекти	Не са наблюдавани неблагоприятни ефекти по отношение на репродуктивността при или под нивото на пределната доза
Няма налично изследване	Да се даде обосновка
Няма налично изследване (необходима е допълнителна информация)	Досието съдържа предложение за провеждане на изпитване за репродуктивна токсичност (само за изследванията съгласно приложения IX и X)

4.8.2 Избор на крайната точка

Тук може да бъде избрана връзка към подробно резюме на изследване, на което се основава заключението за резюмето за крайната точка. Благодарение на тази връзка източникът на оригиналната информация остава проследим при последващата оценка и стъпките на докладването. Трябва да бъде избрано изследването, което поражда най-голямо безпокойство. По принцип, ако са налични, трябва да се използват данните за хора. Рядко обаче е налице надежден дескриптор на доза, който се основава на данни за хора.

Когато се избира подробно резюме на изследването, наред с другото, трябва да се вземат предвид следните фактори: 1) качеството на изследването, например оценката по Климиш, 2) продължителността на изследването, 3) дали изследването съответства на изискванията за добрата лабораторна практика (GLP), или не. За предпочитане са

налични епидемиологични данни, при условие че са надеждни и значими.

4.8.3 Обосновка на избора

Обосновка на избора е необходима, ако вместо дългосрочно е избрано краткосрочно изследване, ако вместо изследване с високо качество е избрано такова с ниско качество или ако вместо изследване, отговарящо на изискванията на GLP, е избрано изследване, което не отговаря на изискванията на GLP.

4.8.4 Ниво, при което се наблюдава ефект

Тук трябва да бъде докладван дескрипторът на дозата за специфичния ефект върху репродукцията. Дескрипторът на дозата за други ефекти (напр. токсичност при майката) трябва да бъде съобщен в раздела: Кратко описание на ключовата информация.

4.8.5 Тип на изпитването

Изпитването за репродуктивна токсичност в две поколения (OECD 416) и разширеното изпитване за репродуктивна токсичност в едно поколение (OECD 443) трябва да бъдат съобщавани като „субхронични“ изследвания. Изследването за пренаталната токсичност за развиващия се организъм и скринингът на репродуктивната токсичност (OECD 421/422) трябва да бъдат съобщавани като субостри изследвания.

4.8.6 Опитни животински видове

Опитните животински видове трябва да бъдат същите, които са докладвани в избраното подробно резюме на изследване.

4.8.7 Качество на цялата база данни

Трябва да се имат предвид следните фактори, тъй като те могат да окажат влияние на оценката на опасността:

- До каква степен наличната информация като цяло отговаря на изискванията на REACH за необходимите според тонажа данни (пълнота на базата данни).
- Надеждността и съгласуваността при различните изследвания. Тук трябва да бъдат взети под внимание качеството на метода на изпитване, мащабът и статистическата сила на изследването, биологичната правдоподобност, зависимостите доза-отговор и статистическото изпитване.

4.8.8 Кратко описание на ключовата информация

Тъй като няма отделни полета за дескрипторите на дозата за родителите и потомството за нивото, при което се наблюдава ефект, двата дескриптора на дозите следва да бъдат докладвани в този раздел. Това се отнася за крайните точки както за фертилитета, така и за токсичността на развитието.

4.8.9 Дискусия

Интерпретацията на резултатите трябва да бъде дадена в този раздел. Тя включва например:

- обсъждане на евентуалните пропуски в данните;
- значимост на резултатите за оценката на риска. Например до каква степен резултатите от едно изследване върху животни са значими за здравето на човека.

4.8.10 Обосновка на класифициране или некласифициране

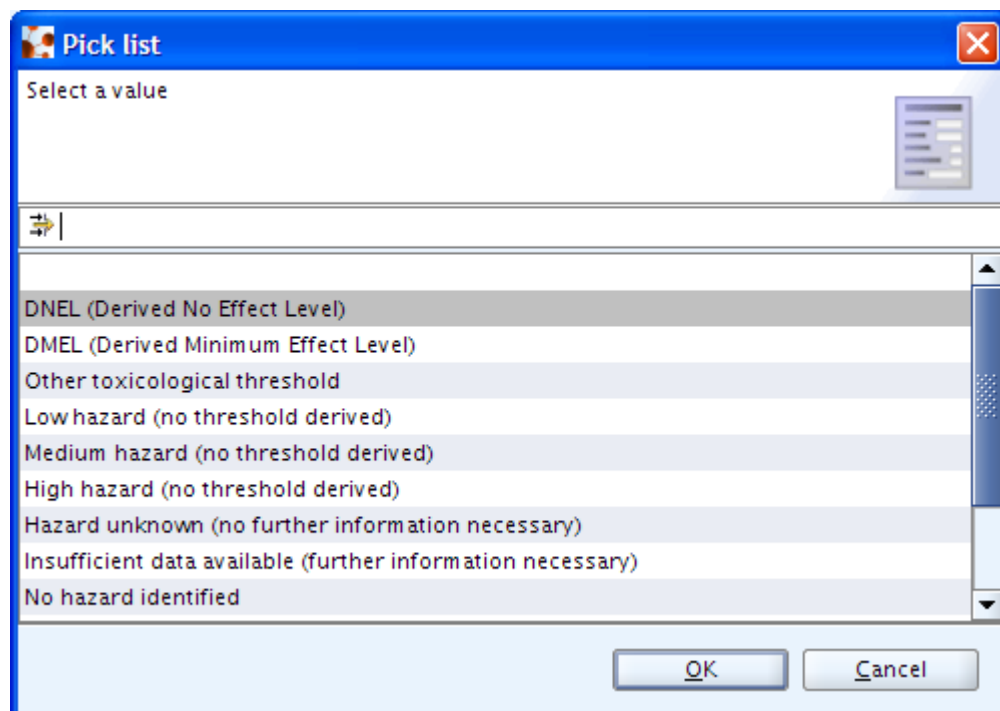
Тук заключенията за крайната точка следва да бъдат сравнени с критериите за класифициране. Трябва да бъдат представени причините за изпълнение или за неизпълнение на критериите за класифициране. Трябва да се има предвид, че самата класификация е докладвана в раздел 2.

5. ОТ РЕЗЮМЕТА ЗА КРАЙНИ ТОЧКИ ДО РЕЗЮМЕ С ТОКСИКОЛОГИЧНА ИНФОРМАЦИЯ

В резюмето „Токсикологична информация“ в раздел 7 на IUCLID се събира цялата информация от резюметата за крайните точки с цел да се изведат заключения, засягащи всички крайни точки. Тези заключения се отнасят за опасностите за конкретните целеви групи (работници и население като цяло), за пътищата на експозиция (орален, инхалаторен, през кожата, през очите) и за типа на ефектите (остър, хроничен, локален, системен). Тези заключения включват:

- Определяне на стойностите на **DNEL или DMEL** от дескрипторите на доза, които будят най-голямо безпокойство (обикновено най-ниските NOAEL/LOAEL) за всеки път на експозицията и тип на ефекта.
- Определяне на качествен дескриптор за нивото и типа на опасността (**нисък, среден или висок риск**) за прагови ефекти като дразнене или сенсibiliзация, ако не е наличен дескриптор на доза. Това се отнася и за непраговите ефекти, за които не може да се определи DMEL (напр. мутагенност).
- Твърдение **„не е идентифицирана опасност“** за пътя на експозицията и типа на ефекта, ако в докладваните изследвания при пределната доза не са наблюдавани неблагоприятни ефекти.
- Твърдения, свързани със заключенията, че наличната информация не подкрепя някое заключение относно опасностите, произтичащи от веществото за даден път на експозиция или тип на ефекта. Тук може да са включени два случая на оценка:
 - **не е известна опасност (не е необходима допълнителна информация)**: да се обоснове например изпитването технически е невъзможно и оценката на експозицията описва условията на употреба, при които се предотвратява експозиция.
 - **недостатъчни налични данни (необходима и допълнителна информация)**: напр. предложено е изпитване.

Фигура 23: Списък за избор в IUCLID за заключение за оценка на опасността

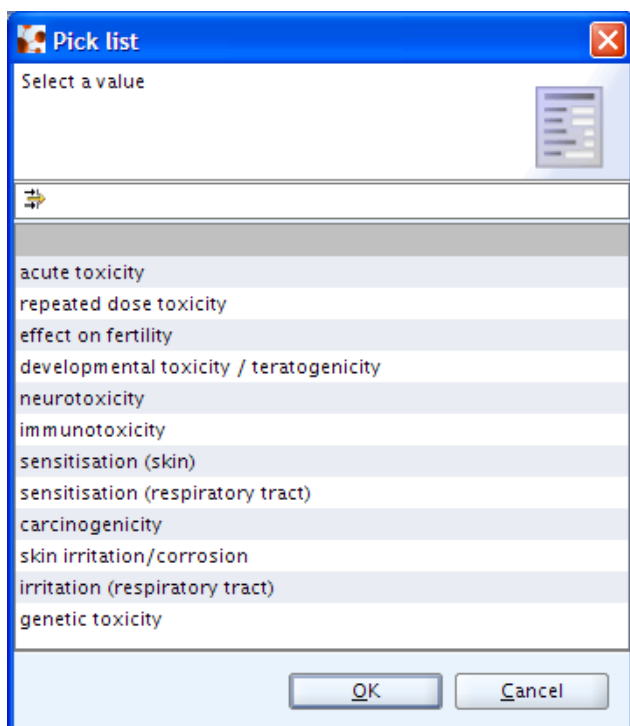


5.1 Най-чувствителна крайна точка

Могат да съществуват случаи, когато за един и същ път на експозиция (и тип на ефекта) са налице едновременно количествени и качествени заключения относно крайната точка на опасността. Изборът на най-чувствителната крайна точка може да не е очевиден. За да се осигури съгласуваност между оценката на опасността и оценката на експозицията (включително мерки за управление на риска), извършващият оценката трябва да даде ясна и прозрачна аргументация за това, дали качествено заключение за опасността или количественото заключение за опасността трябва да са в основата на управлението на риска.

По-долу е даден примерен списък за избор, който е наличен в IUCLID:

Фигура 24: Списък за избор в IUCLID за най-чувствителна крайна точка



5.2 Определяне на DNEL

DNEL (получената недействаща доза/концентрация) е нивото на експозиция, над което хората не бива да се излагат. Рискът за хората може да се счита за адекватно контролиран, ако оценените нива на експозицията не надвишават съответната DNEL. Указания за определянето на DNEL са дадени в **Ръководството относно изискванията за информация и оценката на безопасността на химичните вещества, глава R.8: Характеризиране на зависимостта доза [концентрация]-отговор за здравето на човека.**

В този раздел са дадени съвети и е илюстрирано как да се докладват стойностите на DNEL в най-обичайните случаи (дескриптор на доза, идентифициран при изпитване за токсичност при многократно излагане или при изпитване за репродуктивна токсичност). Това не се отнася конкретно за следните случаи:

- Докладване на стойности на DNEL на базата на данни за хората
- Определяне на стойностите на DNEL за остра системна токсичност
- Определяне на локалните дермални стойности за DNEL

5.2.1 Крайни точки, допринасящи за определянето на стойностите на DNEL

Съгласно ръководството R.8 се очаква при оценката на опасността бъдат определени (по подразбиране) следните стойности за DNEL, освен ако е обоснована неналичността на DNEL. В таблицата по-долу е даден преглед на стойностите на DNEL, които евентуално да бъдат определени:

Таблица 1: Стойности на DNEL, които може да не е необходимо да бъдат определени

Начин на експозиция	Работници	Населението като цяло
Остра – инхалаторна, системни ефекти	X	X
Остра – дермална, локални ефекти	X	X
Остра – инхалаторна, локални ефекти	X	X
Дългосрочна – дермална, системни ефекти	X	X
Дългосрочна – инхалаторна, системни ефекти	X	X
Дългосрочна – орална, системни ефекти	Не е значима	X
Дългосрочна – дермална, локални ефекти	X	X
Дългосрочна – инхалаторна, локални ефекти	X	X

За системни ефекти стойностите на DNEL се изразяват в mg/kg т.м., както за дермалния, така и за оралния път на експозиция. За инхалаторните пътища ефектите (системни и локални) се изразяват в mg/m³.

За токсичност при многократно излагане и репродуктивна токсичност се очаква DNEL да може да бъде определена, ако са изпълнени изискванията за информация в приложения VIII до XI. Ако при нивото на пределната доза не са наблюдавани неблагоприятни ефекти за която и да е от тези крайни точки, може да бъде избрано „Не е идентифицирана опасност“.

Ако при изследване за токсичност при многократно излагане за инхалаторния път на експозиция се наблюдават локални респираторни ефекти, трябва да бъде определено локално DNEL.

За канцерогенност определянето на DMEL се очаква, ако неблагоприятните ефекти нямат прагов характер (генотоксични канцерогени). За прагови ефекти (негенотоксични канцерогени) трябва да бъдат определени стойностите на DNEL.

За генотоксичност обикновено не е възможно определянето на DNEL.

За остра токсичност (системна) само в някои случаи може да е възможно определянето на DNEL от изследвания върху остри ефекти.

5.2.2 Преглед на информацията за DNEL, която трябва да се докладва в IUCLID

За да се осигури прозрачност при определянето на DNEL, IUCLID разрешава докладването на набор от информация заедно с DNEL за всеки път на експозиция и тип на ефекта. Това включва:

- списък за избор за метода за определянето на DNEL и поле за свободен текст за обяснение, ако той се различава от метода, заложен в Ръководството на ЕCHA;
- стойност на общия фактор за оценка на безопасността, стойностите за специфичните фактори за оценка на безопасността и полета за свободен текст за обосновка на използваните фактори за оценка на безопасността;
- стойности за началната точка на дескриптора (след екстраполация от един път на експозиция към друг, където е приложимо, вж. 5.2.3.1) и поле за свободен текст за обяснение на екстраполацията от един път на експозиция към друг;
- поле за свободен текст за всякаква допълнителна обосновка и коментари.

Фигура 25: Пример за резюме в IUCLID с токсикологична информация („Токсикологична информация“) за определяне на DNEL

Workers - Hazard via inhalation route

Systemic effects

Long term exposure

Hazard assessment conclusion: DNEL (Derived No Effect Level) 24.7 mg/m³

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/m³

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 Метод за определяне на DNEL

Ако се използва подход, различен от метода, използван в Ръководството на ЕЧА относно REACH, това трябва да се обоснове в раздела „Обосновка и коментари“.

5.2.3.1 Начална точка на дескриптора на доза

Определянето на DNEL за една крайна точка започва с дескриптора на доза, който буди най-голямо безпокойство. Може да е необходимо модифициране на оригиналния дескриптор на доза, за да се получи правилната начална точка за даден път на експозиция, за който не е провеждано изследване (екстраполация от един път на експозиция към друг). Този подход може да бъде използван за получаване на стойности за дългосрочни системни инхалаторни/дермални DNEL от NOAEL от орално изследване. Екстраполацията от един път на експозиция към друг не се прилага при локални ефекти.

Екстраполацията от един път на експозиция към друг нормално се основава на уравненията, представени в таблица 2.

Таблица 2: Най-обичайните уравнения за екстраполация от един път на експозиция към друг

Населението като цяло	Орална до инхалаторна	Инхалаторната N(L)OAEC=оралната N(L)OAEL*(1/1,15 m ³ /kg/d)*(ABS _{oral} /ABS _{inh.})
	Орална до дермална	Дермалната N(L)OAEC=оралната (N(L)OAEL*(ABS _{oral} /ABS _{dermal}))
	Инхалаторна до орална	Оралната NOAEL=инхалаторната N(L)OAEC/((1/1,15 m ³ /kg/d)*(ABS _{oral} /ABS _{inh.}))
	Инхалаторна до дермална	Оралната NOAEL=инхалаторната N(L)OAEC/((1/1,15 m ³ /kg/d)*(ABS _{dermal} /ABS _{inh.}))
Работници	Орална до инхалаторна	Инхалаторната N(L)OAEC=оралната N(L)OAEL*(1/0,38 m ³ /kg/d)*0,67*(ABS _{oral} /ABS _{inh.})

Oral to dermal	Дермалната N(L)OAEC=оралната (N(L)OAEL*(ABS _{oral} /ABS _{dermal}))
-----------------------	---

Inhalation to dermal	Дермалната N(L)OAEL=инхалаторната N(L)OAEC/((1/0,38 m ³ /kg/d)*0,67*(ABS _{dermal} /ABS _{inh.}))
-----------------------------	---

ABS=степен на абсорбция

Работен пример: NOAEL, получена от 90-дневно изследване върху орален прием е 700 mg/kg т.м./ден →

За работниците инхалаторната NOAEC: $NOAEC_{corr} = NOAEL_{oral} * (1/0,38 \text{ m}^3/\text{kg/d}) * (ABS_{oral-rat}/ABS_{inh-human}) * (6,7 \text{ m}^3(8\text{h})/10 \text{ m}^3(8\text{h})) = 700 \text{ mg/kg/d} * (1/0,38 \text{ m}^3/\text{kg/d}) * (0,5 * 1) * 0,67 = 617 \text{ mg/m}^3$

Приема се, че степента на абсорбция при орален прием е 50 % от абсорбцията при инхалаторен прием. $ABS_{oral/rat}$ = степен на абсорбция при орален прием при плъхове, $ABS_{inh./human}$ = степен на абсорбция при инхалаторен прием при хора.

За населението инхалаторната NOAEC: $NOAEC_{corr} = NOAEL_{oral} * (1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg/d}) * (ABS_{oral-rat}/ABS_{inh-human}) = 700 \text{ mg/kg/d} * (1/1,15 \text{ m}^3/\text{kg/d}) * (0,5 * 1) = 304 \text{ mg/m}^3$

Приема се, че степента на абсорбция при орален прием е 50 % от абсорбцията при инхалаторен прием. $ABS_{oral/rat}$ = степен на абсорбция при орален прием при плъхове, $ABS_{inh./human}$ = степен на абсорбция при инхалаторен прием при хора.

Обосновка на екстраполацията от един път на експозиция към друг

Обосновката е необходима в изключителни случаи, например когато е наличен специфичен за път на експозиция дескриптор на доза (напр. от 90-дневно изследване за инхалаторен път е налична NOAEC за инхалаторната DNEL), но регистрантът избира да извърши екстраполация от даден път на експозиция към друг или където не е избран дескрипторът на доза, който дава най-ниското DNEL.

5.2.4 Докладване на факторите за оценка на безопасността

За превръщането на дескриптор на доза в DNEL трябва да бъде приложен набор от фактори на оценка на безопасността. Обяснението на основанието за тези фактори на оценка на безопасността можете да намерите в Ръководството R.8 на ECHA. В таблица 3 по-долу е дадено обобщение на факторите по подразбиране на оценка на безопасността

по методологията на ЕСНА.

Таблица 3: Фактори по подразбиране за оценка на безопасността за определяне на DNEL

Тип на фактора на оценка на безопасността		Стойност по подразбиране	Стойност по подразбиране
		Системни ефекти	Локални ефекти
Междувидови	Различия в метаболитното ниво/телесната маса	Алометрично скалиране ¹	-
	Останали различия	2,5	2,5
Вътрешновидови	Работници	5	5
	Населението като цяло	10	10
Продължителност на експозицията	Субостра до хронична	6	6
	Субхронична до хронична	2	2
Доза-отговор	Начална точка LOAEL/LOAEC	≥3	≥3

Starting point NOAEL/NOAEC	≥1	≥1
----------------------------	----	----

ДА СЕ ИМА ПРЕДВИД: Алометрично скалиране обикновено не се прилага при определянето на инхалаторното DNEL. Смята се, че в този случай разликите в алометрията се компенсират от разлики в честотата на дишане.

Даденото по-долу обяснение дава съвети за различните типове фактори на оценка на безопасността:

- За да се отчетат междувидовите различия, в повечето случаи трябва да бъдат използвани (изключения: стойностите на DNEL за инхалиране и за локалните инхалаторни ефекти) фактори на оценка на безопасността както за алометричното скалиране, ката и за останалите различия. Факторът на оценка на безопасността, свързан с алометричното скалиране, зависи от използваните за изпитването опитни животински видове. При инхалиране за DNEL обикновено не се прилага алометрично скалиране.
- За да се отчетат вътрешновидовите различия (между хората) при определянето на DNEL за работници, факторът на оценка на безопасността е 5, а за населението като цяло той е 10.
- Продължителността на експозицията при изпитването, от което е взет дескрипторът на доза, води до фактор на оценка на безопасността 2 или 6.
- Ако за начална точка за определяне на DNEL са използвани LOAEL/LOAEC, факторът на оценка на безопасността трябва да е най-малко 3. Ако обаче наблюдаваните при тази доза неблагоприятни ефекти са били сериозни, следва да се използва по-висок фактор на оценка на безопасността.
- Ако за начална точка за определяне на DNEL са използвани NOAEL/NOAEC, факторът по подразбиране за оценка на безопасността за този параметър е 1. Ако наблюдаваният ефект при по-висока доза (LOAEL/LOAEC) обаче е сериозен, следва да се използва по-висок фактор на оценка на безопасността. Освен това може да бъде използван и допълнителен фактор на оценка на безопасността, например за read-across.

¹ Плъх: 4, мишка: 7, хамстер: 5, морско свинче: 3, питомен заек: 2,4, маймуна: 2, куче: 1,4

- Общият фактор на оценка на безопасността представлява произведението от всичките фактори на оценка на безопасността (вж. примера по-долу).

Работен пример: Основата за определяне на DNEL е орално NOAEL (700 mg/kg т.м./ден) от 90-дневно орално изследване (субхронично) върху плъхове. За работниците $NOAEC_{corr}$ при инхалационен прием е 617 mg/m³, а за населението като цяло – 304 mg/m³ (вж. по-горе за екстраполацията от даден път на експозиция към друг).

В таблици 4a и 4b илюстрират използването на фактора на оценка на безопасността в съответствие с методологията на ЕСНА:

Таблица 4a: Примери за използването на фактори на оценка на безопасността (AF) при определянето на DNEL (работници)

Път на експозицията и тип на ефекта	Работници
Инхалаторен Дългосрочен системен	<p>AF за разлика в продължителността на експозицията: 2 (<i>DNEL е въз основа на 90-дневно изследване</i>)</p> <p>AF за други междувидови различия (алометричното скалиране не се използва за инхалиране): 2,5</p> <p>AF за вътрешновидови различия: 5 (за работници)</p> <p>Общ фактор на оценка на безопасността: $2 * 2,5 * 5 = 25$</p> <p>DNEL e: $616 \text{ mg/m}^3 / 25 = 24,6 \text{ mg/m}^3$</p>
Дермален Дългосрочен системен	<p>AF за разлика в продължителността на експозицията: 2 (<i>въз основа на 90-дневно изследване</i>)</p> <p>AF за междувидови различия: 4 (<i>плъх</i>)</p> <p>AF за други междувидови различия: 2,5</p> <p>AF за вътрешновидови различия: 5 (<i>за работници</i>)</p> <p>Общ фактор на оценка на безопасността: $2 * 4 * 2,5 * 5 = 100$</p> <p>DNEL e: $700 \text{ mg/kg т.м./ден} / 100 = 7 \text{ mg/kg т.м./ден}$</p>
Орален Дългосрочен системен	Не е значим

Таблица 4b: Примери за използването на фактори на оценка на безопасността (AF) при определянето на DNEL (потребители)

Път на експозицията и тип на ефекта	Населението като цяло
Инхалаторен Дългосрочен системен	<p>AF за разлика в продължителността на експозицията: 2 (<i>DNEL е въз основа на 90-дневно изследване</i>) AF за други междувидови различия (алометричното скалиране не се използва за инхалиране): 2,5 AF за вътрешновидови различия: 10 (за населението като цяло)</p> <p>Общ фактор на оценка на безопасността: $2 \times 2,5 \times 10 = 50$ DNEL e: $304 \text{ mg/m}^3 / 50 = 6,08 \text{ mg/m}^3$</p>
Дермален Дългосрочен системен	<p>AF за разлика в продължителността на експозицията: 2 (<i>DNEL е въз основа на 90-дневно изследване</i>) AF за междувидови различия: 4 (<i>плъх</i>) AF за други междувидови различия: 2,5 AF за вътрешновидови различия: 10 (<i>за нас.като цяло</i>)</p> <p>Общ фактор на оценка на безопасността: $2 \times 4 \times 2,5 \times 10 = 200$ DNEL e: $700 \text{ mg/kg т.м./ден} / 200 = 3,5 \text{ mg/kg т.м./ден}$</p>
Орален Дългосрочен системен	<p>AF за разлика в продължителността на експозицията: 2 (<i>DNEL е въз основа на 90-дневно изследване</i>) AF за междувидови различия: 4 (<i>плъх</i>) AF за други междувидови различия: 2,5 AF за вътрешновидови различия: 10 (<i>нас.като цяло</i>) AF за останали несигурности:</p> <p>Общ фактор на оценка на безопасността: $2 \times 4 \times 2,5 \times 10 = 200$ DNEL e: $700 \text{ mg/kg т.м./ден} / 200 = 3,5 \text{ mg/kg т.м./ден}$</p>

6. ОТ РЕЗЮМЕ С ТОКСИКОЛОГИЧНА ИНФОРМАЦИЯ ДО ОЦЕНКА НА ЕКСПОЗИЦИЯТА И РИСКА

В следващия раздел накратко е обяснено как заключенията от оценката на риска, докладвана в раздел 7 на IUCLID, оказват влияние на обхвата на оценката на експозицията и на типа на характеризиране на риска.

6.1 Преглед на типовете оценки на безопасността на химично вещество

Изграждане на сценарий на експозицията се изисква, когато са идентифицирани опасности за някоя от токсикологичните крайни точки. В зависимост от заключенията от оценката на опасността се различават три типа характеризиране на риска и съответно определяне на експозицията.

В таблица 5 са обобщени елементите на трите типа оценки на безопасността. Съответната информация за експозицията и риска трябва да бъде докладвана в глави 9 и 10 на доклада за безопасността на химичното вещество (CSR).

Таблица 5: Типове оценки на безопасността

Тип на характеризиране на риска	Сценарий на експозиция (условия на употреба)	Оценка на експозицията	Характеризиране на риска
Количествено	Да	Да	$RCR < 1$
Полуколичествено	Да	Да	експозицията < праговата стойност + допълнителни доказателства с цел обосновка, че експозицията е достатъчно ниска
Качествено	Да	Може да се изисква за демонстриране на свеждането до минимум	Стратегията на контрола съответства на опасността

Таблица 6 допълнително показва разграничаване на редица принципни случаи на оценка за трите типа на оценка.

Таблица 6: Тип на заключението на оценката на опасността и съответният тип на характеризирането на риска

Тип на заключението на оценката на опасността, докладвано в IUCLID	Съответен тип на характеризиране на риска
DNEL (получена недействаща доза/концентрация)	Количествен
DMEL (получена минимална действаща доза/концентрация)	Полуколичествен
Друга токсикологична прагова стойност	Полуколичествен
Нисък риск (няма получена прагова стойност)	Качествен
Среден риск (няма получена прагова стойност)	Качествен
Висок риск (няма получена прагова стойност)	Качествен
Неизвестен риск (не е необходима допълнителна информация)	Качествен
Не са налице достатъчно данни: необходима е допълнителна информация	Качествен – предложение за провеждане на изпитване
Няма идентифициран риск	Не се изисква

Не се изисква DNEL; краткосрочна експозиция, контролирана чрез условия за дългосрочна	Не се изисква
---	---------------

6.2 Не е необходимо характеризирание на риска

Въз основа на значимите резюмета за крайни точки може да се направи заключението, че не са идентифицирани опасности за конкретен път на експозицията и тип на ефекта, така че не е необходима оценка на експозицията. Например за острата системна токсичност цялата налична информация показва, че при значимите изпитвания не са наблюдавани никакви неблагоприятни ефекти. Следователно не се изисква специална оценка на пиковата експозиция.

Същото може да се отнася и за случаите, когато след краткосрочна експозиция се наблюдават локални ефекти и когато са известни също така стойностите на DNEL за локални ефекти след дългосрочна (или повтаряща се) експозиция. В такъв случай се приема, че острите ефекти се предотвратяват, ако експозицията остане под стойностите на DNEL за дългосрочно въздействие. Следователно не е необходимо характеризирание на риска от локални ефекти при краткосрочна експозиция.

6.3 Количествено характеризирание на риска

Където може да бъде получено DNEL, в оценката на безопасността на химичното вещество (CSA) се изисква количествено характеризирание на риска. Въз основа на условията, описани в сценариите за експозицията, трябва да бъдат получени съответните оценки на експозицията за значимите пътища на експозиция. След това тези оценки трябва да бъдат сравнение със стойностите на DNEL. Може да е необходимо да се получат стойностите на експозицията за i) еднократна експозиция или пикова експозиция (ако са значими) или ii) за дългосрочна експозиция (напр. средна дневна експозиция). Контрол на риска се демонстрира, ако коефициентът на характеристиката на риска е под 1.

6.4 Полуколичествено характеризирание на риска

Където вместо стойността на DNEL е получена тази на DMEL, за CSA се изисква полуколичествено характеризирание на риска. Въз основа на условията, описани в сценариите за експозицията, трябва да бъдат получени съответните оценки на експозицията и те да бъдат сравнени с DMEL. Демонстрирането на контрол на риска включва два елемента: (i) предсказаната експозиция да е по-ниска от DMEL и (ii) да са дадени допълнителни доказателства, че описаните в сценариите за експозицията мерки за контрол са подходящи за свеждане на експозицията до минимум.

Същият тип характеризирание на риска се отнася и за случаите, когато са получени други токсикологични прагови стойности, като например стойностите на DNEL от приложение XI.3, буква а) (адаптиране въз основа на експозицията). Тогава се изисква също сравняване на оценената експозиция, както и доказателства за всеки случай поотделно относно причината, поради която експозицията е достатъчно ниска да демонстрира контрол на риска.

6.5 Качествено характеризирание на риска

Където не е налице количествена оценка на праговата стойност, за CSA се изисква качествено характеризирание на риска. То се състои от доказателства по отношение на това, защо работните условия и мерките за управление на риска, описани в сценариите за експозицията, са достатъчни за предотвратяване на вероятните ефекти. Може да е необходима оценка на експозицията, за да се покаже, че очакваното ниво на експозицията е под това на описаното в сценария за експозицията.

Различават се три принципно различни ситуации за оценка:

- Веществото отговаря на критериите да бъде класифицирано за локални ефекти и въз основа на класификацията, на опасността и съответната стратегия за контрол на експозицията могат да бъдат получени въз основа на Ръководството на ЕСНА относно изискванията за информация и оценката на безопасността на химичните вещества, част E, таблица E-3.1
- Наличната информация е недостатъчна, за да бъдат направени заключения относно опасностите. Въпреки това не е необходима по-нататъшна информация за свойствата на веществото, тъй като при прилагане на условията, докладвани в сценариите за експозиция, не е вероятно да настъпи експозиция. Този тип оценка се прилага например:
 - Ако изискванията за информация са адаптирани съгласно приложение XI.3 (букви б) и в) или
 - Ако се счита, че при условията на употреба не може да настъпи експозиция по инхалаторен път поради ниското налягане на парите на веществото или поради отсъствието на прах.
- За оценката на опасността е необходима допълнителна информация и се предлага извършването на изпитване. Очаква се, че предварителните мерки, описани в сценариите за експозицията, осигуряват достатъчен контрол на експозицията, в случай на отсъствие на получени резултати от предложеното изпитване. Това трябва да бъде обосновано в характеризирането на риска.

ЕВРОПЕЙСКА АГЕНЦИЯ ПО ХИМИКАЛИ
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,
FI-00121 ХЕЛЗИНКИ, ФИНЛАНДИЯ
ECHA.EUROPA.EU