

Het opstellen van toxicologische
samenvattingen in IUCLID en het afleiden
van DNEL's
Wegwijzer 14

ABC

JURIDISCHE MEDEDELING

Dit document bevat begeleiding met betrekking tot REACH. Het licht de verplichtingen op grond van REACH toe en legt uit hoe u hieraan kunt voldoen. We herinneren de gebruikers er echter aan dat de tekst van de REACH-verordening de enige authentieke juridische referentie is en dat de informatie in dit document geen juridisch advies vormt. Het Europees Agentschap voor chemische stoffen aanvaardt geen enkele aansprakelijkheid met betrekking tot de inhoud van dit document.

Versie	Wijzigingen
Versie 1	Eerste editie – juli 2012

Wegwijzer 14:

Het opstellen van toxicologische samenvattingen in IUCLID en het afleiden van DNEL's

Referentie: ECHA-12-B-15-NL
ISBN-13: 978-92-9217-741-6
ISSN: 1831-6638
Publicatiedatum: juli 2012
Taal: NL

© Europees Agentschap voor chemische stoffen, 2012
Voorblad © Europees Agentschap voor chemische stoffen

Verklaring van afwijzing van aansprakelijkheid: Dit is een werkvertaling van een document dat oorspronkelijk in het Engels werd gepubliceerd en dat op de ECHA-website beschikbaar is.

Overname is toegestaan mits de bron volledig wordt vermeld in de volgende vorm: "Bron: Europees Agentschap voor chemische stoffen, <http://echa.europa.eu/>", en mits dit schriftelijk wordt gemeld aan de eenheid Communicatie bij ECHA (publications@echa.europa.eu).

Dit document is beschikbaar in de volgende 22 talen:

Bulgaars, Deens, Duits, Engels, Ests, Fins, Frans, Grieks, Hongaars, Italiaans, Lets, Litouws, Maltees, Nederlands, Pools, Portugees, Roemeens, Sloveens, Slowaaks, Spaans, Tsjechisch en Zweeds

Als u vragen of opmerkingen hebt over dit document, kunt u deze via het informatieaanvraagformulier versturen naar de helpdesk van ECHA. Vermeld hierbij de referentie en de publicatiedatum. Het informatieaanvraagformulier is te vinden op de contactpagina:

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

Europees Agentschap voor chemische stoffen

Postadres: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland
Bezoekadres: Annankatu 18, Helsinki, Finland

Inhoud

1. INLEIDING	7
2. SAMENVATTING VAN DE EISEN OP BASIS VAN BIJLAGE 1 VAN REACH	8
3. WORKFLOW	9
4. VAN UITGEBREIDE ONDERZOEKSSAMENVATTINGEN NAAR EINDPUNTSAMENVATTING	11
4.1 Toxicokinetiek, metabolisme en verspreiding (7.1)	11
4.1.1 Korte beschrijving van de hoofdinformatie	11
4.1.2 Kernwaarde voor de chemische veiligheidsbeoordeling	12
4.1.2.1 Bioaccumulatievermogen	12
4.1.2.2 Absorptiepercentages	12
4.1.3 Discussie	12
4.2 Acute toxiciteit (7.2)	12
4.2.1 Eindpuntconclusie	13
4.2.2 Eindpuntkeuze (keuze van de uitgebreide onderzoekssamenvatting)	14
4.2.3 Motivering van de keuze	14
4.2.4 Effectniveau	15
4.2.5 Kwaliteit van de gehele database	15
4.2.6 Korte beschrijving van de hoofdinformatie	15
4.2.7 Discussie	15
4.2.8 Motivering voor het al dan niet indelen	16
4.3 Irritatie/corrosie (7.3)	16
4.3.1 Eindpuntconclusie	18
4.3.2 Eindpuntkeuze (keuze van de uitgebreide onderzoekssamenvatting)	18
4.3.3 Motivering van de keuze	18
4.3.4 Effectniveau	19
4.3.5 Korte beschrijving van de hoofdinformatie	19
4.3.6 Discussie	19
4.3.7 Motivering voor het al dan niet indelen	19
4.4 Sensibilisering (7.4)	20
4.4.1 Eindpuntconclusie	20
4.4.2 Eindpuntkeuze (keuze van de uitgebreide onderzoekssamenvatting)	21
4.4.3 Motivering van de keuze	21
4.4.4 Korte beschrijving van de hoofdinformatie	22
4.4.5 Discussie	22
4.4.6 Motivering voor het al dan niet indelen	22
4.5 Toxiciteit bij herhaalde toediening (7.5)	22
4.5.1 Eindpuntconclusie	23
4.5.2 Eindpuntkeuze (keuze van de uitgebreide onderzoekssamenvatting)	24
4.5.3 Motivering van de keuze	24
4.5.4 Effectniveau	25

4.5.5 Testtype.....	26
4.5.6 Soort	26
4.5.7 Kwaliteit van de gehele database.....	26
4.5.8 Doelorgaan.....	27
4.5.9 Korte beschrijving van de hoofdinformatie.....	27
4.5.10 Discussie	27
4.5.11 Motivering voor het al dan niet indelen.....	27
4.6 Genetische toxiciteit (7.6)	27
4.6.1 Eindpuntconclusie.....	28
4.6.2 Eindpuntkeuze (keuze van de uitgebreide onderzoekssamenvatting).....	29
4.6.3 Motivering van de keuze.....	30
4.6.4 Korte beschrijving van de hoofdinformatie.....	30
4.6.5 Discussie.....	30
4.6.6 Motivering voor het al dan niet indelen.....	30
4.7 Kankerverwekkendheid (7.7)	30
4.7.1 Eindpuntconclusie.....	31
4.7.2 Eindpuntkeuze (keuze van de uitgebreide onderzoekssamenvatting).....	32
4.7.3 Motivering van de keuze.....	32
4.7.4 Effectniveau.....	32
4.7.5 Type test.....	33
4.7.6 Soort	33
4.7.7 Kwaliteit van de gehele database.....	33
4.7.8 Doelorgaan.....	33
4.7.9 Korte beschrijving van de hoofdinformatie.....	33
4.7.10 Discussie	33
4.7.11 Motivering voor het al dan niet indelen.....	33
4.8 Giftigheid voor de voortplanting (7.8)	34
4.8.1 Eindpuntconclusie.....	34
4.8.2 Eindpuntkeuze	35
4.8.3 Motivering van de keuze.....	35
4.8.4 Effectniveau.....	35
4.8.5 Testtype.....	35
4.8.6 Soort	35
4.8.7 Kwaliteit van de gehele database.....	36
4.8.8 Korte beschrijving van de hoofdinformatie.....	36
4.8.9 Discussie.....	36
4.8.10 Motivering voor het al dan niet indelen.....	36
5. VAN EINDPUNTSAMENVATTINGEN NAAR SAMENVATTING VAN DE TOXICOLOGISCHE INFORMATIE	37
5.1 Meest gevoelige eindpunt	38
5.2 DNEL-afleiding.....	38

5.2.1 Eindpunten die bijdragen aan de afleiding van DNEL's.....	39
5.2.2 Overzicht van de in IUCLID te rapporteren DNEL-informatie	40
5.2.3 Methode voor de DNEL-afleiding.....	41
5.2.3.1 Uitgangspunt van de dosisdescriptor.....	41
5.2.4 Het rapporteren van beoordelingsfactoren	42
6. VAN TOXICOLOGISCHE SAMENVATTING NAAR BEOORDELING VAN DE BLOOTSTELLING EN RISICOBEOORDELING	46
6.1 Overzicht van de typen chemische veiligheidsbeoordeling	46
6.2 Geen risicokarakterisering vereist	47
6.3 Kwantitatieve risicokarakterisering	47
6.4 Semi-kwantitatieve risicokarakterisering	47
6.5 Kwalitatieve risicokarakterisering	47

Figuren

Figuur 1: Workflow voor de toxicologische samenvattingen.....	9
Figuur 2: Voorbeeld van een IUCLID-eindpuntsamenvatting voor toxicokinetiek	11
Figuur 3: IUCLID-vervolgkeuzelijst voor bioaccumulatie	12
Figuur 4: Voorbeeld van een IUCLID-eindpuntsamenvatting voor acute toxiciteit	13
Figuur 5: IUCLID-vervolgkeuzelijst voor de eindpuntconclusie voor acute toxiciteit	14
Figuur 6: IUCLID-vervolgkeuzelijst voor het effectniveau van acute toxiciteit	15
Figuur 7: Voorbeeld van een IUCLID-eindpuntsamenvatting voor irritatie	17
Figuur 8: IUCLID-vervolgkeuzelijst voor de eindpuntconclusie	18
Figuur 9: IUCLID-vervolgkeuzelijst voor het effectniveau van huid-/oogirritatie/-corrosie	19
Figuur 10: Voorbeeld van de IUCLID-eindpuntsamenvatting voor huidsensibilisering	20
Figuur 11: IUCLID-vervolgkeuzelijst voor de eindpuntconclusie voor sensibilisering	21
Figuur 12: Voorbeeld van een IUCLID-eindpuntsamenvatting voor toxiciteit bij herhaalde toediening....	23
Figuur 13: IUCLID-vervolgkeuzelijst voor de eindpuntconclusie voor toxiciteit bij herhaalde toediening .	23
Figuur 14: IUCLID-vervolgkeuzelijst voor het effectniveau voor toxiciteit bij herhaalde toediening	25
Figuur 15: IUCLID-vervolgkeuzelijst voor het type test voor toxiciteit bij herhaalde toediening.....	26
Figuur 16: IUCLID-vervolgkeuzelijst voor de soort voor toxiciteit bij herhaalde toediening	26
Figuur 17: Voorbeeld van een IUCLID-eindpuntsamenvatting voor genetische toxiciteit.....	28
Figuur 18: IUCLID-vervolgkeuzelijst voor de eindpuntconclusie voor genetische toxiciteit	28
Figuur 19: Voorbeeld van een IUCLID-eindpuntsamenvatting voor kankerverwekkendheid wanneer er geen onderzoek beschikbaar is	31
Figuur 20: IUCLID-vervolgkeuzelijst voor de eindpuntconclusie voor kankerverwekkendheid.....	31
Figuur 21: IUCLID-vervolgkeuzelijst voor het effectniveau voor kankerverwekkendheid.....	32
Figuur 22: Voorbeeld van een IUCLID-eindpuntsamenvatting voor giftigheid voor de voortplanting.....	34
Figuur 23: IUCLID-vervolgkeuzelijst voor de conclusie van de gevarenbeoordeling	37
Figuur 24: IUCLID-vervolgkeuzelijst voor meest gevoelige eindpunt.....	38
Figuur 25: Voorbeeld van een toxicologische samenvatting ("Toxicologische informatie") in IUCLID voor de DNEL-afleiding	41

1. INLEIDING

Om het veilige gebruik van stoffen aan te tonen moeten registranten voldoen aan de informatie-eisen, zoals bepaald in artikelen 10 en 12 van Verordening 1907/2006/EG (REACH), in combinatie met bijlagen I, VI, VII-X en XI bij deze verordening.

Dit document verschaft informatie over het invullen van de toxicologische samenvattingen in rubriek 7 van IUCLID en over het afleiden van DNEL's. De DNEL (Derived No Effect Level – afgeleide dosis zonder effect) is het niveau van blootstelling waarboven mensen niet dienen te worden blootgesteld. Er zijn twee niveaus van toxicologische samenvattingen in IUCLID:

- Samenvattingen van individuele eindpunten: Een IUCLID-eindpuntsamenvatting (EPS) geeft voor één toxicologisch eindpunt de informatie die kan worden doorgetrokken naar de gevarenbeoordeling, en is gebaseerd op de (uitgebreide) onderzoekssamenvattingen die zijn gerapporteerd voor dat eindpunt (zie paragrafen 7.1 tot 7.12).
- Samenvatting van de toxicologische informatie: De samenvatting van de toxicologische informatie (IUCLID-eindpuntsamenvatting "Toxicologische informatie") onder rubriek 7 integreert de eindpuntspecifieke samenvattingen en geeft de conclusie op basis van de gevarenbeoordeling voor ieder(e) doelgroep (arbeider, algemene populatie), blootstellingsroute (oraal, inhalatie, dermaal, ogen) en type effect (langetermijn of kortetermijn, lokaal of systemisch). De conclusie kan worden uitgedrukt als een kwantitatieve drempelwaarde (bv. DNEL of DMEL (Derived Minimal Effect Level – afgeleide dosis met minimaal effect)) of als een kwalitatieve indicator van gevaar.

In dit document wordt bovendien toegelicht op welke manier de conclusies uit de gevarenbeoordeling van invloed zijn op de reikwijdte van de beoordeling van de blootstelling en het type risicokarakterisering.

Deze wegwijzer behandelt niet het opstellen van uitgebreide onderzoekssamenvattingen en onderzoekssamenvattingen in IUCLID. Voor meer informatie, zie Wegwijzer 3 over uitgebreide onderzoekssamenvattingen.

Deze wegwijzer handelt niet over de volgende beoordelingen:

- Afleiding van een lokale dermale DNEL
- DMEL-afleiding
- Rapporteren van gegevens bij de mens en het gebruiken van gegevens bij de mens voor eindpuntconclusies
- Eindpuntsamenvatting voor respiratoire sensibilisering
- Afleiding van DNEL's voor acute systemische toxiciteit

Voor een uitgebreidere begeleiding met betrekking tot DNEL-afleiding, zie ***Richtsnoer over informatie-eisen en chemische veiligheidsbeoordeling, Hoofdstuk R.8: Karakterisering van de dosis [concentratie]respons voor de gezondheid van de mens***

2. SAMENVATTING VAN DE EISEN OP BASIS VAN BIJLAGE 1 VAN REACH

Bijlage I van de REACH-verordening definieert de wijze waarop de gevaren voor de gezondheid van de mens moeten worden beoordeeld. De beoordeling omvat vier stappen: 1) Beoordeling van informatie die niet van de mens afkomstig is; 2) Beoordeling van informatie bij de mens; 3) Indeling en etikettering en 4) Afleiding van DNEL('s).

De beoordeling van informatie die niet van de mens afkomstig is, omvat:

- De gevarenidentificatie voor het effect op basis van alle beschikbare informatie die niet van de mens afkomstig is.
- Het vaststellen van de kwantitatieve dosis (concentratie)respons (effect)relatie.

Als het niet mogelijk is om de kwantitatieve dosis (concentratie)respons (effect)relatie vast te stellen, dan moet er een kwalitatieve beoordeling worden opgenomen.

De keuze van het onderzoek en van de dosisdescriptor die moet worden doorgetrokken naar de gevarenbeoordeling, moet zijn gebaseerd op de volgende regels:

- Gewoonlijk wordt het onderzoek met de laagste dosisdescriptor gekozen. Er moet echter rekening worden gehouden met verscheidene andere factoren, bv. de wijze waarop het onderzoek is uitgevoerd, de geschiktheid, de relevantie van de geteste soort, de kwaliteit van de resultaten, de geldigheid van de test.
- Als niet het onderzoek met de laagste dosisdescriptor wordt gekozen, moet dit uitgebreid worden gemotiveerd.

Voor de identificatie van DNEL(s) dient er rekening te worden gehouden met het volgende:

- De DNEL moet een weerspiegeling zijn van de waarschijnlijke route(s), duur en frequentie van de blootstelling.
- Voor sommige eindpunten (bv. mutageniteit) kan het zijn dat de beschikbare informatie geen DNEL-afleiding mogelijk maakt.
- Het kan noodzakelijk zijn – afhankelijk van het geïdentificeerde gebruik (en de verwachte blootstelling) – om voor iedere relevante menselijke populatie verschillende DNEL's vast te stellen.

Bij het afleiden van DNEL's dient er rekening te worden gehouden met de volgende factoren:

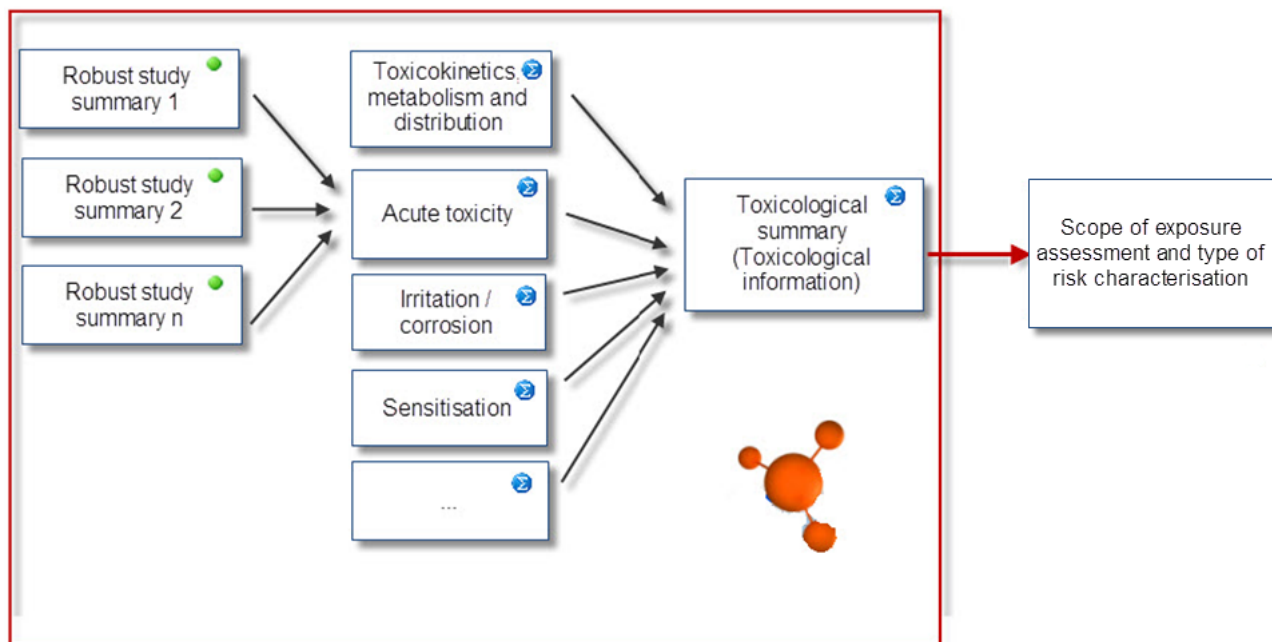
- De onzekerheid die wordt veroorzaakt door de experimentele gegevens en de variatie binnen de soort en tussen soorten.
- De aard en ernst van de effecten.
- De gevoeligheid van de menselijke populatie waarop de informatie over blootstelling van toepassing is.

Als er geen DNEL kan worden afgeleid, dan moet dit duidelijk worden aangegeven en uitgebreid worden gemotiveerd.

3. WORKFLOW

Figuur 1 toont de workflow voor het rapporteren van de beschikbare onderzoeken per eindpunt tot de afleiding van de toxicologische samenvatting in IUCLID voor stoffen van minstens 10 ton productie/import per jaar; deze samenvatting wordt vervolgens doorgetrokken naar de beoordeling van de blootstelling en de risicokarakterisering.

Figuur 1: Workflow voor de toxicologische samenvattingen



<u>Engels</u>	<u>Nederlands</u>
Robust study summary (3x)	Uitgebreide onderzoekssamenvatting (3x)
Toxicokinetics, metabolism and distribution	Toxicokinetiek, metabolisme en verspreiding
Acute toxicity	Acute toxiciteit
Irritation/corrosion	Irritatie/corrosie
Sensitisation	Sensibilisering
Toxicological summary (Toxicological information)	Toxicologische samenvatting (Toxicologische informatie)
Scope of exposure assessment and type of risk characterisation	Reikwijdte van de beoordeling van de blootstelling en type risicokarakterisering

1. De procedure begint met het rapporteren van de uitgebreide onderzoekssamenvattingen in de eindpuntonderzoeksverslagen van IUCLID. Deze stap is beschreven in Wegwijzer 3: Verslag doen van uitgebreide onderzoekssamenvattingen.

2. Dan wordt, indien mogelijk, één uitgebreide onderzoekssamenvatting (d.w.z. één IUCLID-eindpuntonderzoeksverslag) gekozen als referentie in de eindpuntsamenvatting. Zo nodig kunnen alle uitgebreide onderzoekssamenvattingen voor een specifiek eindpunt in aanmerking worden genomen, en kan ernaar worden verwezen in de eindpuntsamenvatting. De eindpuntsamenvatting dient ook een beoordeling van de gehele database, een discussie over de bevindingen en redenen voor het al dan niet indelen te bevatten.
3. Ten slotte wordt de informatie uit alle eindpuntsamenvattingen samengebracht in de (algemene) toxicologische samenvatting. De gevarenconclusies worden getrokken, inclusief DNEL- of DMEL-afleidingen of kwalitatieve gevarenconclusies. De reikwijdte van de beoordeling van de blootstelling en het type risicokarakterisering wordt afhankelijk van de gevarenconclusies vastgesteld.

4. VAN UITGEBREIDE ONDERZOEKSSAMENVATTINGEN NAAR EINDPUNTSAMENVATTING

De volgende paragrafen geven een toelichting op de wijze waarop de registrant de velden moet invullen van iedere toxicologische eindpuntsamenvatting die kunnen worden gebruikt voor het afleiden van gevarenconclusies.

4.1 Toxicokinetiek, metabolisme en verspreiding (7.1)

Deze IUCLID-eindpuntsamenvatting omvat:

- een vrijtekstveld voor het geven van een korte beschrijving van de beschikbare hoofdinformatie;
- kernwaarden met betrekking tot het niveau van mogelijke bioaccumulatie en kernwaarden met betrekking tot absorptie voor de chemische veiligheidsbeoordeling (Chemical Safety Assessment – CSA);
- een discussieveld voor nadere uitleg en motiveringen van de keuze van de kernwaarden.

Figuur 2: Voorbeeld van een IUCLID-eindpuntsamenvatting voor toxicokinetiek

The screenshot displays the IUCLID software interface. The main window shows the 'Endpoint summary: Toxicokinetics, metabolism and distribution'. The 'Short description of key information' section contains the text: "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." The 'Key value for chemical safety assessment' section shows a dropdown menu for 'Bioaccumulation potential' set to 'high bioaccumulation potential', and input fields for 'Absorption rate - oral (%)' (50), 'Absorption rate - dermal (%)' (50), and 'Absorption rate - inhalation (%)' (100). The 'Discussion' section is partially visible, starting with the heading 'ABSORPTION' and the text: "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."

Een beschrijving van de verschillende velden die beschikbaar zijn in de eindpuntsamenvatting "Toxicokinetiek, metabolisme en verspreiding" wordt beneden gegeven:

4.1.1 Korte beschrijving van de hoofdinformatie

In dit tekstveld dienen de belangrijkste onderzoeksinformatie voor absorptie, verspreiding, metabolisme en uitscheiding, of waarnemingen op basis van fysisch-chemische eigenschappen te worden beschreven.

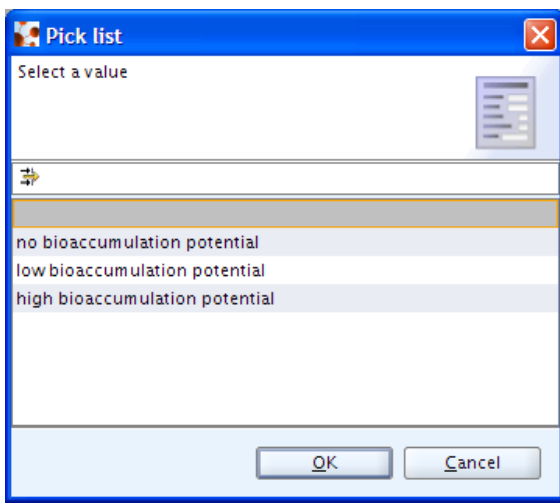
4.1.2 Kernwaarde voor de chemische veiligheidsbeoordeling

Onder deze rubriek dienen de kernwaarden met betrekking tot bioaccumulatie en percentages absorptie te worden gegeven. Deze informatie wordt bijvoorbeeld gebruikt in de context van route-extrapolatie of voor het bespreken van de mogelijke interne dosis in de CSA.

4.1.2.1 Bioaccumulatievermogen

De conclusie met betrekking tot het bioaccumulatievermogen kan worden ingevoerd door middel van het kiezen van een van de beschikbare items in de vervolgkeuzelijst (zie figuur beneden).

Figuur 3: IUCLID-vervolgkeuzelijst voor bioaccumulatie



De informatie is gewoonlijk gebaseerd op fysisch-chemische eigenschappen (log Kow, molecuulstructuur en molecuulgewicht) en op metabolisme (als informatie beschikbaar is).

De redenen voor de aangegeven waarde kunnen worden uitgelegd in het discussieveld daaronder.

4.1.2.2 Absorptiepercentages

De informatie is gewoonlijk gebaseerd op fysisch-chemische eigenschappen (log Kow, molecuulstructuur en molecuulgewicht).

4.1.3 Discussie

De interpretatie van de resultaten dient in deze rubriek te worden gegeven. Dit omvat bijvoorbeeld:

- een bespreking van de mogelijke gegevenslatten;
- de relevantie van de resultaten voor de risicobeoordeling. Bijvoorbeeld de mate waarin de resultaten uit een dieronderzoek van toepassing zijn op de gezondheid van de mens.

4.2 Acute toxiciteit (7.2)

Deze IUCLID-eindpuntsamenvatting omvat voor iedere blootstellingsroute de volgende elementen:

- een vervolgkeuzelijst voor het rapporteren van de conclusie voor dit eindpunt;

- een link naar de gekozen onderzoeksverslagen (uitgebreide onderzoekssamenvattingen) die de conclusie ondersteunen;
- een vrijtekstveld voor de motivering van de keuze van dit onderzoek;
- een type dosisdescriptor (uit de vervolgkeuzelijst) en een waarde voor het in dat onderzoek vastgestelde effectniveau;
- een vrijtekstveld voor het karakteriseren van de kwaliteit van de gehele database voor dit eindpunt.

De volgende tekstvelden zijn beschikbaar om geconsolideerde informatie te verstrekken voor de drie routes:

- een vrijtekstveld om de hoofdinformatie te beschrijven die uit de uitgebreide onderzoekssamenvattingen is gelicht;
- een vrijtekstveld om nadere uitleg en argumentatie toe te voegen voor de voor dit eindpunt getrokken conclusies (Discussie);
- een vrijtekstveld om de eindpuntsamenvatting te vergelijken met de criteria voor indeling en etikettering, teneinde het al dan niet indelen te motiveren.

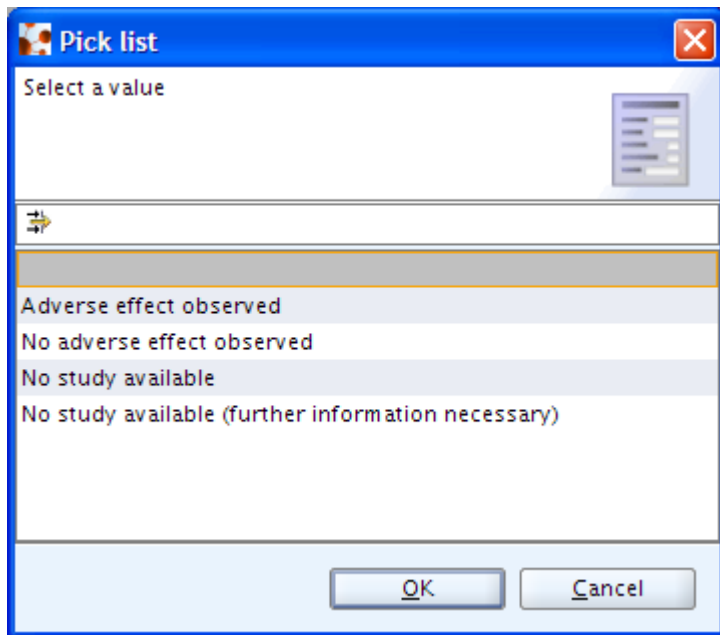
Figuur 4: Voorbeeld van een IUCLID-eindpuntsamenvatting voor acute toxiciteit

The screenshot displays the IUCLID software interface. The top menu bar includes 'File', 'Edit', 'Go', 'Window', 'Help', and 'Plugins'. Below the menu is a toolbar with various icons and a search bar labeled '(Search by UUID)'. A yellow banner at the top of the main window reads 'This is the test server - only non confidential data can be uploaded'. The left sidebar shows a navigation tree with categories like 'REACH Registration above 1000', 'Toxicological info', 'Toxicokinetics', 'Acute Toxicity', 'Irritation / cor', 'Sensitisation', and 'Repeated dose'. The main content area is titled 'Endpoint summary: Acute Toxicity' and features a 'Detail level' dropdown set to 'all fields'. It contains several sections: 'Administrative Data', 'Acute toxicity: via oral route', and 'Acute toxicity: via inhalation route'. Each section has a 'Justification for selection' field. The 'Acute toxicity: via oral route' section shows an endpoint conclusion of 'No adverse effect observed', an endpoint selection of 'Acute toxicity: oral.001 Smith & Jones 2005', a justification of 'Only one study available', an effect level of 'discriminating dose' with a value of '2000' and units 'mg/kg bw', and a quality of whole database note: 'The study is a GLP compliant and has Klimisch score 1.' The 'Acute toxicity: via inhalation route' section shows an endpoint conclusion of 'No adverse effect observed', an endpoint selection of 'Acute toxicity: inhalation.001; Baker et al. 2006', and a justification of 'Only one study available.'

Kies voor alle drie eindpunten (acute orale, inhalatie- en dermale toxiciteit) een "eindpuntconclusie". Deze moet gebaseerd zijn op de mortaliteit van de dieren. Neem de aard en omkeerbaarheid van ernstige effecten buiten mortaliteit in aanmerking.

4.2.1 Eindpuntconclusie

De vervolgkeuzelijst die beschikbaar is voor de eindpuntconclusie, is als volgt:

Figuur 5: IUCLID-vervolgkeuzelijst voor de eindpuntconclusie voor acute toxiciteit

De volgende tabel geeft een overzicht van de beschikbare opties in IUCLID.

Eindpuntconclusie	Wanneer de optie van toepassing is
Schadelijke effecten waargenomen	mortaliteit of ernstige effecten werden waargenomen in een of meerdere onderzoeken . (dieren die op humane wijze zijn gedood als gevolg van verbindingogerelateerd(e) leed of pijn worden geregistreerd als verbindingogerelateerde sterfgevallen).
Geen schadelijke effecten waargenomen	er is een onderzoek beschikbaar en er ging(en) geen dier(en) dood of er werden geen ernstige effecten waargenomen bij het grensdosisniveau
Geen onderzoek beschikbaar	Geef een motivering
Geen onderzoek beschikbaar (nadere informatie nodig)	Niet relevant voor acute toxiciteit aangezien er geen testvoorstel nodig is om bijlage VII- of VIII-onderzoeken uit te voeren

4.2.2 Eindpuntkeuze (keuze van de uitgebreide onderzoekssamenvatting)

Hier kan een link naar de uitgebreide onderzoekssamenvatting waarop de conclusie van de eindpuntsamenvatting is gebaseerd, worden gekozen. Via deze link blijft de oorspronkelijke bron van informatie vindbaar voor de daarop volgende beoordelings- en rapporteerstappen. Kies het onderzoek dat aanleiding geeft tot de grootste bezorgdheid. In principe worden gegevens die afkomstig zijn van de mens gebruikt, indien deze beschikbaar zijn. Een betrouwbare dosisdescriptor is echter zelden beschikbaar op basis van gegevens bij de mens.

De volgende factoren moeten onder andere in aanmerking worden genomen wanneer de uitgebreide onderzoekssamenvatting wordt gekozen: 1) kwaliteit van het onderzoek, bv. de Klimisch-score, 2) duur van het onderzoek, 3) of het onderzoek is uitgevoerd volgens goede laboratoriumpraktijk (GLP) of niet. Beschikbare epidemiologische gegevens hebben de voorkeur, mits ze betrouwbaar en relevant zijn.

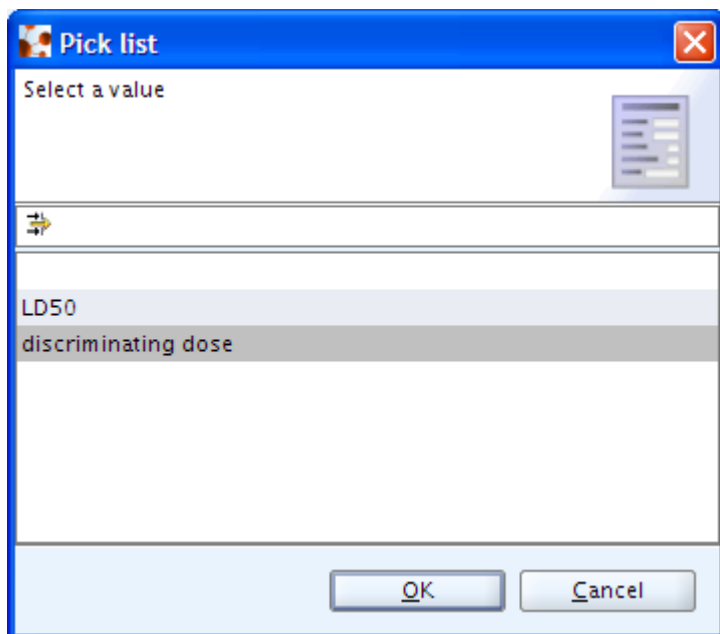
4.2.3 Motivering van de keuze

De motivering van de keuze is vooral nodig als niet het onderzoek (de uitgebreide onderzoekssamenvatting) met de laagste dosisdescriptor wordt gekozen. De motivering zou

bijvoorbeeld kunnen inhouden dat het onderzoek met de laagste dosisdescriptor van geringe kwaliteit is of dat het waargenomen effect niet relevant is voor mensen. Als er geen uitgebreide onderzoekssamenvatting wordt gekozen voor een eindpuntsamenvatting, moet altijd een motivering worden gegeven.

4.2.4 Effectniveau

Figuur 6: IUCLID-vervolgkeuzelijst voor het effectniveau van acute toxiciteit



Gewoonlijk wordt LD50 (LC50 voor inhalatie) gekozen. Als er geen schadelijke effecten werden waargenomen, dan is het effectniveau gelijk aan de grensdosis.

4.2.5 Kwaliteit van de gehele database

Neem de volgende factoren in aanmerking omdat ze van invloed kunnen zijn op de gevarenbeoordeling:

- In welke mate voldoet de beschikbare informatie als geheel aan de door de hoeveelheid aangestuurde gevenseis van REACH (de volledigheid van de database)?
- Betrouwbaarheid en consistentie voor de verschillende onderzoeken: neem de kwaliteit van de testmethode, de grootte en de statistische kracht van de onderzoekopzet, de biologische aannemelijkheid, de dosis-responsrelaties en de statistische tests in aanmerking.

4.2.6 Korte beschrijving van de hoofdinformatie

De belangrijkste bevindingen dienen hier te worden opgegeven.

4.2.7 Discussie

De interpretatie van de resultaten wordt in deze rubriek gegeven. Dit omvat bijvoorbeeld:

- Een bespreking van de mogelijke gegevenshiaten
- De relevantie van de resultaten voor de risicobeoordeling. Bijvoorbeeld de mate waarin de resultaten uit een dieronderzoek van toepassing zijn op de gezondheid van de mens.

4.2.8 Motivering voor het al dan niet indelen

Vergelijk de eindpuntsamenvatting met de criteria voor indeling. Vermeld de redenen voor het al dan niet voldoen aan de criteria voor indeling.

NB: De indeling zélf wordt gerapporteerd in rubriek 2 van IUCLID.

4.3 Irritatie/corrosie (7.3)

Deze IUCLID-eindpuntsamenvatting omvat voor iedere blootstellingsroute de volgende elementen:

- een vervolgkeuzelijst voor het rapporteren van de conclusie voor dit eindpunt;
- een vervolgkeuzelijst voor het op een kwalitatieve manier aangeven van het effectniveau.
- Voor huid- en oogirritatie/-corrosie zijn bovendien de volgende elementen beschikbaar:
- een link naar de gekozen onderzoeksverslagen (uitgebreide onderzoekssamenvattingen) die de conclusie ondersteunen;
- een vrijetekstveld voor de motivering van de keuze van het onderzoek.

De volgende tekstvelden zijn beschikbaar om geconsolideerde informatie te verstrekken voor de drie routes:

- een vrijetekstveld voor een korte beschrijving van de hoofdinformatie die uit de uitgebreide onderzoekssamenvattingen is gelicht
- een vrijetekstveld om nadere uitleg en argumentatie toe te voegen voor de voor dit eindpunt getrokken conclusies (Discussie)
- een vrijetekstveld om de eindpuntsamenvatting te vergelijken met de criteria voor indeling en etikettering, teneinde het al dan niet indelen te motiveren.

Let wel: respiratoire irritatie valt niet onder deze rubriek.

Figuur 7: Voorbeeld van een IUCLID-eindpuntsamenvatting voor irritatie

The screenshot displays the IUCLID software interface for an endpoint summary. On the left is 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', 'Toxicological information' is expanded to show sub-categories 7.1 through 7.11, with '7.3 Irritation / corrosion' and its sub-items '7.3.1 Skin irritation / corrosion' and '7.3.2 Eye irritation' selected.

The main window, titled 'Endpoint summary: Irritation / corrosion', has a 'Detail level' dropdown set to 'all fields'. It features several tabs: 'Administrative Data', 'Respiratory irritation', 'Skin irritation / corrosion', and 'Eye irritation'. The 'Administrative Data' tab is active, showing a search icon. Below it, the 'Skin irritation / corrosion' section is expanded, displaying:

- 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

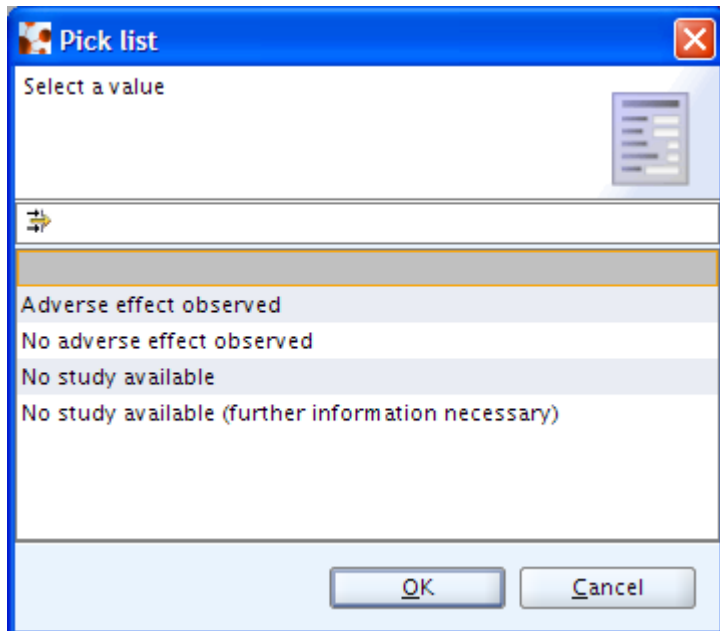
The 'Eye irritation' section is also expanded, displaying:

- 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 Eindpuntconclusie

De vervolgkeuzelijst die beschikbaar is voor de eindpuntconclusie, is als volgt:

Figuur 8: IUCLID-vervolgkeuzelijst voor de eindpuntconclusie



De volgende tabel geeft een overzicht van de verschillende beschikbare opties:

Eindpuntconclusie	Wanneer de optie van toepassing is
Schadelijke effecten waargenomen	De stof voldoet aan de indelingscriteria voor irritatie/corrosie/ernstig oogletsel
Geen schadelijke effecten waargenomen	De stof voldoet niet aan de indelingscriteria voor het respectieve eindpunt
Geen onderzoek beschikbaar	Geef een motivering
Geen onderzoek beschikbaar (nadere informatie nodig)	Niet relevant voor huid-/oogirritatie/-corrosie aangezien er geen testvoorstel nodig is om bijlage VII- of VIII-onderzoeken uit te voeren

4.3.2 Eindpuntkeuze (keuze van de uitgebreide onderzoekssamenvatting)

Een link naar de uitgebreide onderzoekssamenvatting waarop de conclusie van de eindpuntsamenvatting is gebaseerd, kan hier worden gekozen. Via deze link blijft de oorspronkelijke bron van informatie vindbaar voor de daarop volgende beoordelings- en rapporteerstappen. Kies het onderzoek dat aanleiding geeft tot de grootste bezorgdheid. In principe worden gegevens die afkomstig zijn van de mens gebruikt, indien deze beschikbaar zijn. Een betrouwbare dosisdescriptor is echter zelden beschikbaar op basis van gegevens bij de mens.

De volgende factoren moeten onder andere in aanmerking worden genomen wanneer de uitgebreide onderzoekssamenvatting wordt gekozen: 1) kwaliteit van het onderzoek, bv. de Klimisch-score, 2) duur van het onderzoek, 3) of het onderzoek is uitgevoerd volgens GLP of niet. Beschikbare epidemiologische gegevens hebben de voorkeur, mits ze betrouwbaar en relevant zijn.

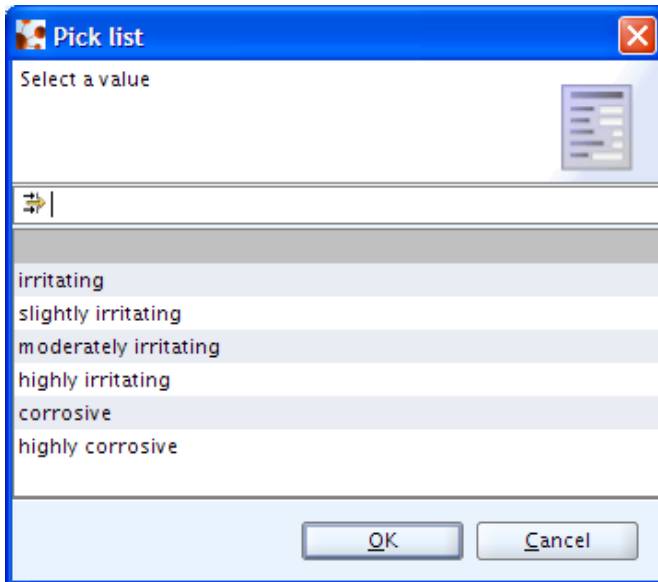
4.3.3 Motivering van de keuze

De motivering van de keuze is vooral nodig als niet het onderzoek (de uitgebreide

onderzoekssamenvatting) met de laagste dosisdescriptor wordt gekozen. De motivering zou bijvoorbeeld kunnen inhouden dat het onderzoek met de laagste dosisdescriptor van lage kwaliteit is of dat het waargenomen effect niet relevant is voor mensen. Als er geen uitgebreide onderzoekssamenvatting wordt gekozen voor een eindpuntsamenvatting, moet altijd een motivering worden gegeven.

4.3.4 Effectniveau

Figuur 9: IUCLID-sequentieelkeuzelijst voor het effectniveau van huid-/oogirritatie/-corrosie



Kies alleen het effectniveau als de stof voldoet aan de indelingscriteria voor corrosie/irritatie. Als de stof moet worden ingedeeld in categorie 1A, 1B, of 1C voor de huid en in categorie 1 voor ogen, kies dan het effectniveau "corrosief". Als de stof wordt ingedeeld in categorie 2 (zowel huid als ogen), meld dan het effectniveau "irriterend".

4.3.5 Korte beschrijving van de hoofdinformatie

Geef hier de belangrijkste bevindingen uit de gekozen onderzoeken op.

4.3.6 Discussie

De interpretatie van de resultaten dient in deze rubriek te worden gegeven. Dit omvat bijvoorbeeld:

- Een bespreking van de mogelijke gegevenskwaliteit.
- De relevantie van de resultaten voor de risicobeoordeling. Bijvoorbeeld de mate waarin de resultaten uit een dieronderzoek van toepassing zijn op de gezondheid van de mens.

4.3.7 Motivering voor het al dan niet indelen

Hier dienen de eindpuntconclusies te worden vergeleken met de criteria voor indeling. Geef de redenen voor het al dan niet voldoen aan de criteria. *NB:* De indeling zélf wordt gerapporteerd in rubriek 2 van IUCLID. Voor het eindpunt 'irritatie/corrosie' zijn de conclusies afhankelijk van de indeling. Verklaar zo nodig de redenen waarom de schadelijke effecten die zijn gerapporteerd in de uitgebreide onderzoekssamenvattingen niet leiden tot de indeling van de stof (en dus "geen gevaar vastgesteld").

4.4 Sensibilisering (7.4)

Deze IUCLID-eindpuntsamenvatting omvat voor iedere blootstellingsroute de volgende elementen:

- een vervolgkeuzelijst voor het rapporteren van de conclusie voor dit eindpunt;
- een link naar het gekozen onderzoeksverslag (de uitgebreide onderzoekssamenvatting) dat de conclusie ondersteunt;
- een vrijtekstveld voor de motivering van de keuze van het onderzoek;
- een vrijtekstveld voor een korte beschrijving van de hoofdinformatie die uit de uitgebreide onderzoekssamenvattingen is gelicht;
- een vrijtekstveld om nadere uitleg en argumentatie toe te voegen voor de voor dit eindpunt getrokken conclusies (Discussie).

Het volgende tekstveld is beschikbaar om geconsolideerde informatie te verstrekken voor de twee routes:

- een vrijtekstveld om de eindpuntsamenvatting te vergelijken met de criteria voor indeling en etikettering, ter motivatie voor het al dan niet indelen.

Let wel: respiratoire sensibilisering valt niet onder deze rubriek

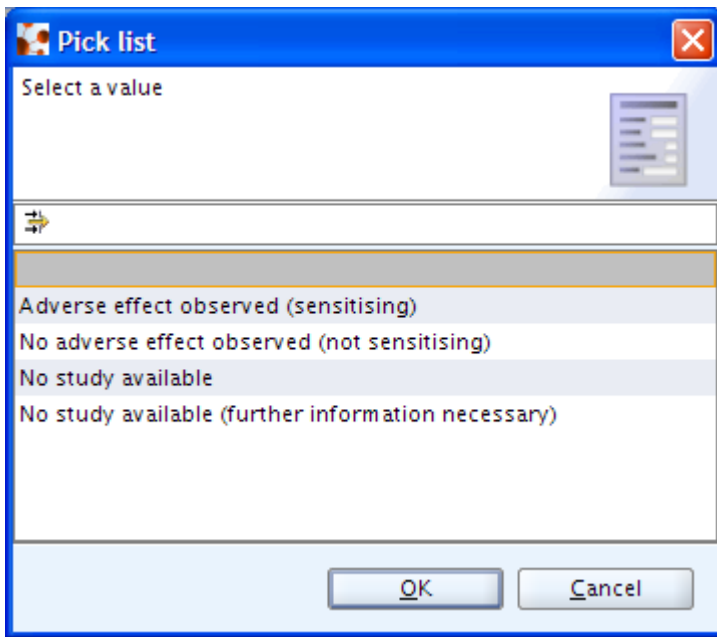
Figuur 10: Voorbeeld van de IUCLID-eindpuntsamenvatting voor huidsensibilisering

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

- Administrative Data:** A section for administrative information.
- 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."

4.4.1 Eindpuntconclusie

De vervolgkeuzelijst die beschikbaar is voor de eindpuntconclusie, is als volgt:

Figuur 11: IUCLID-sequentiekijzer voor de eindpuntconclusie voor sensibilisering

De volgende tabel geeft een overzicht van de verschillende beschikbare opties:

Eindpuntconclusie	Wanneer de optie van toepassing is
Schadelijke effecten waargenomen	De stof is ingedeeld voor sensibilisering
Geen schadelijke effecten waargenomen	De stof is niet ingedeeld voor sensibilisering
Geen onderzoek beschikbaar	Geef een motivering
Geen onderzoek beschikbaar (nadere informatie nodig)	Niet relevant voor sensibilisering aangezien er geen testvoorstel nodig is om bijlage VII- of VIII-onderzoeken uit te voeren

4.4.2 Eindpuntkeuze (keuze van de uitgebreide onderzoekssamenvatting)

Een link naar de uitgebreide onderzoekssamenvatting waarop de conclusie van de eindpuntsamenvatting is gebaseerd, kan hier worden gekozen. Via deze link blijft de oorspronkelijke bron van informatie vindbaar voor de daarop volgende beoordelings- en rapporteerstappen. Kies het onderzoek dat aanleiding geeft tot de grootste bezorgdheid. In principe worden gegevens die afkomstig zijn van de mens gebruikt, indien deze beschikbaar zijn. Een betrouwbare dosisdescriptor is echter zelden beschikbaar op basis van gegevens bij de mens.

De volgende factoren moeten onder andere in aanmerking worden genomen wanneer de uitgebreide onderzoekssamenvatting wordt gekozen: 1) kwaliteit van het onderzoek, bv. de Klimisch-score, 2) duur van het onderzoek, 3) of het onderzoek is uitgevoerd volgens GLP of niet. Beschikbare epidemiologische gegevens of andere gegevens bij de mens hebben de voorkeur, mits ze betrouwbaar en relevant zijn.

4.4.3 Motivering van de keuze

De motivering van de keuze is vooral nodig als niet het onderzoek (de uitgebreide onderzoekssamenvatting) met de laagste dosisdescriptor wordt gekozen. De motivering zou bijvoorbeeld kunnen inhouden dat het onderzoek met de laagste dosisdescriptor van geringe kwaliteit is of dat het waargenomen effect niet relevant is voor mensen. Als er geen uitgebreide onderzoekssamenvatting wordt gekozen voor een eindpuntsamenvatting, moet altijd een motivering worden gegeven.

4.4.4 Korte beschrijving van de hoofdinformatie

Geef hier de belangrijkste bevindingen.

4.4.5 Discussie

De interpretatie van de resultaten dient in deze rubriek te worden gegeven. Dit omvat bijvoorbeeld:

- Een bespreking van de mogelijke gegevenskansen.
- De relevantie van de resultaten voor de risicobeoordeling. Bijvoorbeeld de mate waarin de resultaten uit een dieronderzoek van toepassing zijn op de gezondheid van de mens.

4.4.6 Motivering voor het al dan niet indelen

In deze rubriek dienen de eindpuntconclusies te worden vergeleken met de criteria voor indeling. Geef de redenen voor het al dan niet voldoen aan de criteria. Let wel: de indeling zelf wordt gerapporteerd in rubriek 2 van IUCLID.

4.5 Toxiciteit bij herhaalde toediening (7.5)

Deze rubriek geldt ook voor de eindpunten 7.9.1 Neurotoxiciteit en 7.9.2 Immunotoxiciteit. Deze IUCLID-eindpuntsamenvatting omvat voor iedere blootstellingsroute de volgende elementen:

- een vervolgkeuzelijst voor het rapporteren van de conclusie voor dit eindpunt;
- een link naar de gekozen onderzoeksverslagen (uitgebreide onderzoekssamenvattingen) die de conclusie ondersteunen;
- een vrijtekstveld voor de motivering van de keuze van het onderzoek;
- het type dosisdescriptor (uit de vervolgkeuzelijst) en een waarde voor het in dat onderzoek vastgestelde effectniveau;
- een vervolgkeuzelijst voor het type test en een vervolgkeuzelijst voor de soort in dat onderzoek;
- een vrijtekstveld voor het karakteriseren van de kwaliteit van de gehele database voor dit eindpunt;
- een vervolgkeuzelijst voor het markeren van het meest zorgwekkende doelorgaan.

De volgende tekstvelden zijn beschikbaar om geconsolideerde informatie te verstrekken voor de drie routes (oraal, dermaal en inhalatie):

- een vrijtekstveld voor een korte beschrijving van de hoofdinformatie die uit de uitgebreide onderzoekssamenvattingen is gelicht
- een vrijtekstveld om nadere uitleg en argumentatie toe te voegen voor de voor dit eindpunt getrokken conclusies (Discussie)
- een vrijtekstveld om de eindpuntsamenvatting te vergelijken met de criteria voor indeling en etikettering, ter motivatie van het al dan niet indelen.

Figuur 12: Voorbeeld van een IUCLID-eindpuntsamenvatting voor toxiciteit bij herhaalde toediening

The screenshot shows the IUCLID software interface. The main window is titled 'Endpoint summary: Repeated dose toxicity'. The left sidebar shows a navigation tree with categories like '3 Manufact...', '4 Physical...', '5 Environm...', '6 Ecotoxic...', '7 Toxicolo...', and sub-categories like '7.1 Tox...', '7.2 Acu...', '7.3 Irrit...', and '7.4 Sen...'. The main content area is divided into sections: 'Administrative Data', 'Repeated dose toxicity: via oral route - systemic effects', 'Repeated dose toxicity: inhalation - local effects', 'Repeated dose toxicity: dermal - systemic effects', 'Short description of key information', 'Discussion', and 'Justification for classification'. The 'Repeated dose toxicity: via oral route - systemic effects' section is expanded, showing fields for 'Endpoint conclusion' (Adverse effect observed), 'Endpoint selection' (Repeated dose toxicity: oral.002; Blake et al. 2004), 'Justification for selection' (The study with the longest duration (90-days) and lowest NOAEL was chosen (key study).), 'Effect level' (NOAEL 700 mg/kg bw/day), 'Test type' (subchronic), 'Species' (rat), 'Quality of whole database' (The key study is GLP compliant is of high quality (Klimisch score=1).), and 'Target organ' (digestive: liver).

4.5.1 Eindpuntconclusie

De vervolgleuzelijst die beschikbaar is voor de eindpuntconclusie, is als volgt:

Figuur 13: IUCLID-vervolgleuzelijst voor de eindpuntconclusie voor toxiciteit bij herhaalde toediening

The screenshot shows a 'Pick list' dialog box with a blue title bar and a close button. The text 'Select a value' is at the top. Below it is a list of four options: 'Adverse effect observed' (highlighted), 'No adverse effect observed', 'No study available', and 'No study available (further information necessary)'. At the bottom are 'OK' and 'Cancel' buttons.

De volgende tabel geeft een overzicht van de verschillende beschikbare opties:

Eindpuntconclusie	Wanneer de optie van toepassing is
Schadelijke effecten waargenomen	Schadelijke effecten waargenomen op of onder het grensdosisniveau
Geen schadelijke effecten waargenomen	Geen schadelijke effecten waargenomen op of onder het grensdosisniveau
Geen onderzoek beschikbaar	Geef een motivering
Geen onderzoek beschikbaar (nadere informatie nodig)	Het dossier bevat een testvoorstel voor toxiciteit bij herhaalde toediening (onderzoek van 90 dagen)

4.5.2 Eindpuntkeuze (keuze van de uitgebreide onderzoekssamenvatting)

Een link naar de uitgebreide onderzoekssamenvatting waarop de conclusie van de eindpuntsamenvatting is gebaseerd, kan hier worden gekozen. Via deze link blijft de oorspronkelijke bron van informatie vindbaar voor de daarop volgende beoordelings- en rapporteerstappen. Kies het onderzoek dat aanleiding geeft tot de grootste bezorgdheid. In principe worden gegevens die afkomstig zijn van de mens gebruikt, indien deze beschikbaar zijn. Een betrouwbare dosisdescriptor is echter zelden beschikbaar op basis van gegevens bij de mens.

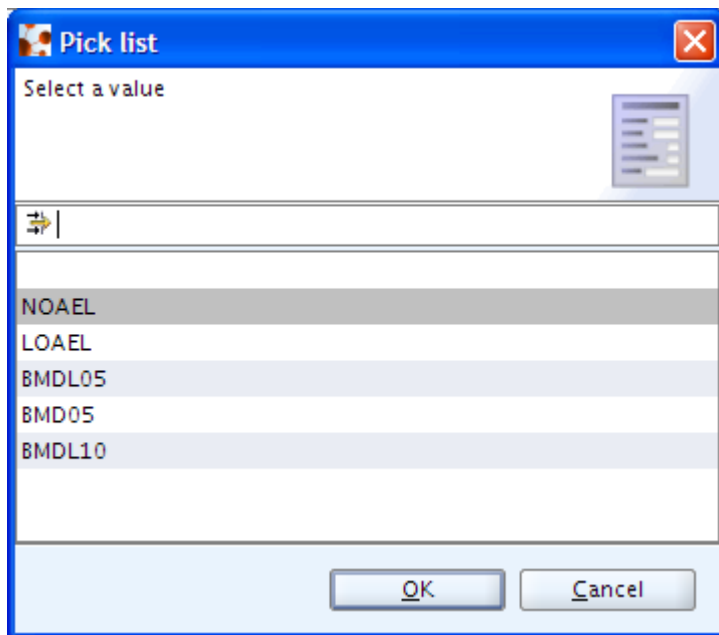
De volgende factoren moeten onder andere in aanmerking worden genomen wanneer de uitgebreide onderzoekssamenvatting wordt gekozen: 1) kwaliteit van het onderzoek, bv. de Klimisch-score, 2) duur van het onderzoek, 3) of het onderzoek is uitgevoerd volgens GLP of niet. Beschikbare epidemiologische gegevens hebben de voorkeur, mits ze betrouwbaar en relevant zijn.

4.5.3 Motivering van de keuze

Er is een specifieke motivering van de keuze nodig als er een kortetermijnonderzoek (bv. een onderzoek van 28 dagen) in plaats van een langetermijnonderzoek (bv. een onderzoek van 90 dagen), een onderzoek van geringe kwaliteit in plaats van een onderzoek van hoge kwaliteit of een onderzoek dat niet volgens GLP is uitgevoerd in plaats van een onderzoek dat volgens GLP is uitgevoerd, wordt gekozen.

4.5.4 Effectniveau

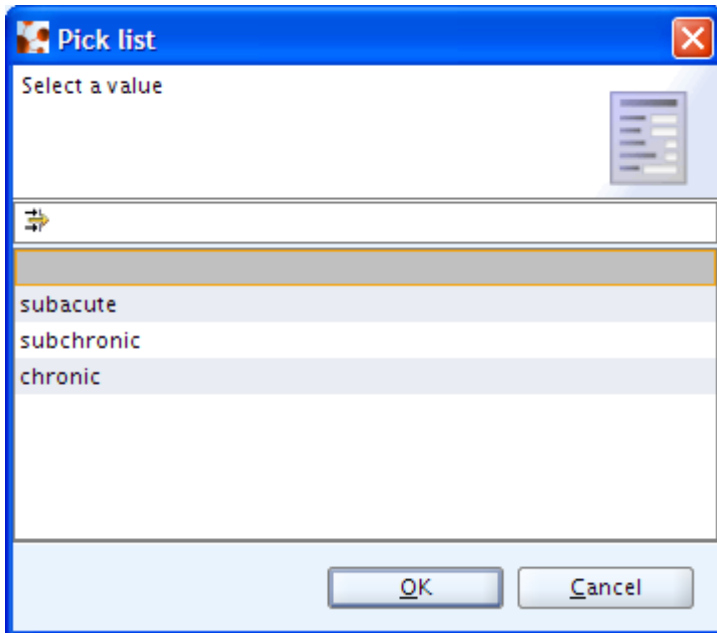
Figuur 14: IUCLID-sequentiele lijst voor het effectniveau voor toxiciteit bij herhaalde toediening



De primaire dosisdescriptor in deze eindpuntsamenvatting is de NOAEL (No Observed Adverse Effect Level – dosis of concentratie waarbij geen schadelijk effect werd vastgesteld) of NOAEC (No Observed Adverse Effect Concentration – concentratie waarbij geen schadelijk effect werd vastgesteld) – in sommige onderzoeken ook het benchmarkdosisniveau. De LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level – laagste dosis waarbij een schadelijk effect werd vastgesteld) of LOAEC (Lowest Observed Adverse Effect Concentration – laagste concentratie waarbij een schadelijk effect werd vastgesteld) mag alleen worden gebruikt als geen NOAEL/NOAEC beschikbaar is. Als de dosisdescriptor in de uitgebreide onderzoekssamenvatting is uitgedrukt in ppm/ppb, dan dient deze eerst te worden omgezet in ng/m^3 of $\mu\text{g}/\text{m}^3$ of mg/m^3 . Voor de inhalatie- en dermale routes bestaat ook de mogelijkheid om de resultaten van lokale effecten te rapporteren.

4.5.5 Testtype

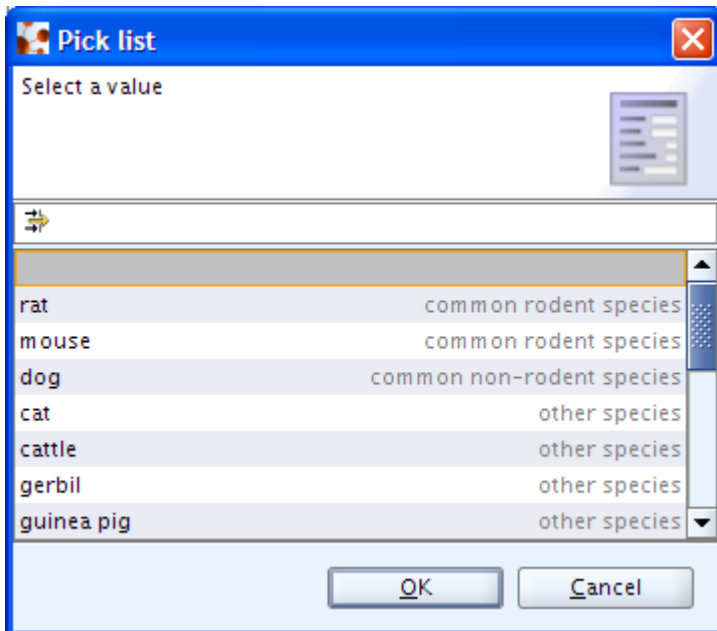
Figuur 15: IUCLID-sequentieelkeuzelijst voor het type test voor toxiciteit bij herhaalde toediening



Het testtype moet hetzelfde zijn als in de gekozen uitgebreide onderzoekssamenvatting. Deze informatie wordt gebruikt bij de DNEL-afleiding.

4.5.6 Soort

Figuur 16: IUCLID-sequentieelkeuzelijst voor de soort voor toxiciteit bij herhaalde toediening



De gekozen soort moet dezelfde zijn als in de gekozen uitgebreide onderzoekssamenvatting.

4.5.7 Kwaliteit van de gehele database

De volgende factoren dienen in aanmerking te worden genomen omdat ze van invloed kunnen zijn op de gevarenbeoordeling:

- De mate waarin de beschikbare informatie als geheel voldoet aan de door de hoeveelheid aangestuurde gegevens van REACH (de compleetheid van de database).
- Betrouwbaarheid en consistentie voor de verschillende onderzoeken. Neem hiertoe de kwaliteit van de testmethode, de grootte en de statistische kracht van de onderzoekopzet, de biologische aannemelijkheid, de dosis-responsrelaties en de statistische tests in aanmerking.

4.5.8 Doelorgaan

Als er verscheidene doelorganen zijn, kies dan het doelorgaan waarbij de schadelijke effecten het meest zorgwekkend zijn, d.w.z. het orgaan dat geassocieerd is met de dosisdescriptor.

4.5.9 Korte beschrijving van de hoofdinformatie

Geef de belangrijkste bevindingen op.

4.5.10 Discussie

De interpretatie van de resultaten dient in deze rubriek te worden gegeven. Dit omvat bijvoorbeeld:

- Een bespreking van de mogelijke gegevenskluizen.
- De relevantie van de resultaten voor de risicobeoordeling. Bijvoorbeeld de mate waarin de resultaten uit een dieronderzoek van toepassing zijn op de gezondheid van de mens.

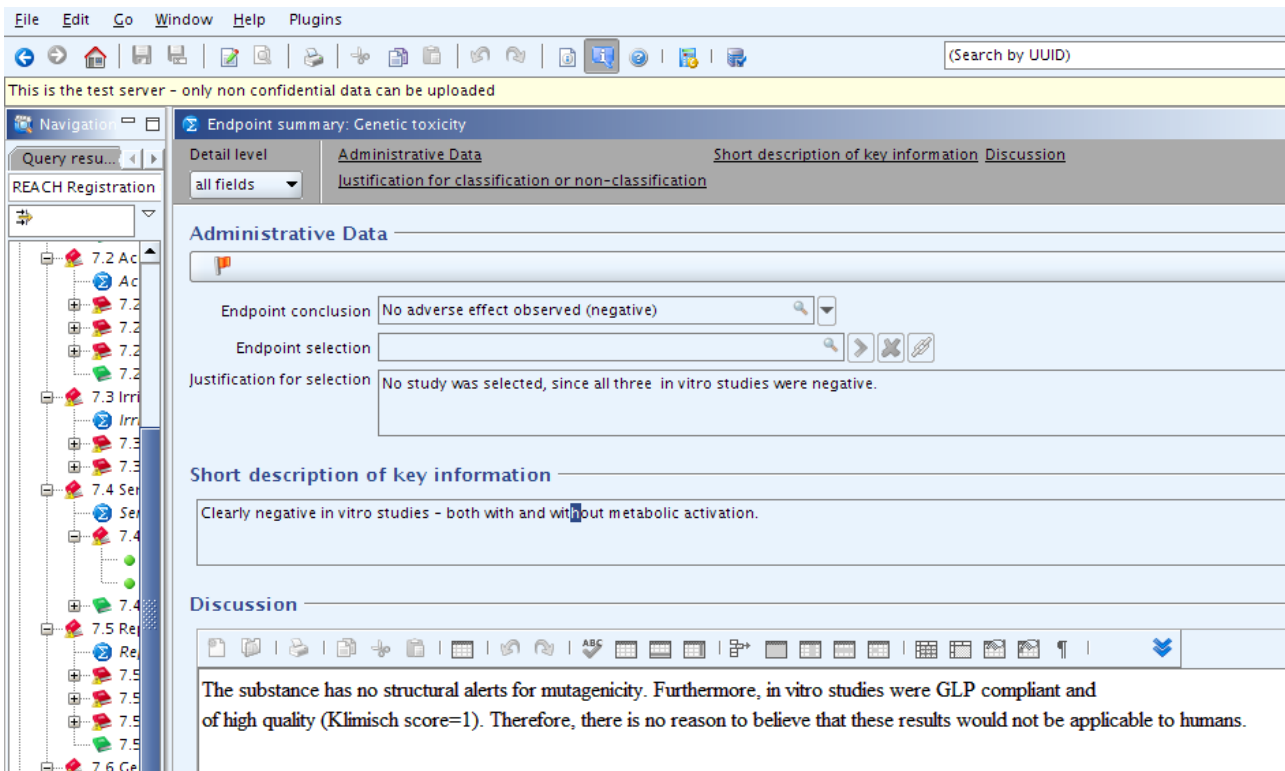
4.5.11 Motivering voor het al dan niet indelen

In deze rubriek dienen de eindpuntconclusies te worden vergeleken met de criteria voor indeling. Geef de redenen voor het al dan niet voldoen aan de criteria. Let wel: de indeling zelf wordt gerapporteerd in rubriek 2 van IUCLID.

4.6 Genetische toxiciteit (7.6)

Deze IUCLID-eindpuntsamenvatting omvat de volgende elementen:

- een vervolgkeuzelijst voor het rapporteren van de conclusie voor dit eindpunt;
- een link naar de gekozen onderzoeksverslagen (uitgebreide onderzoekssamenvattingen) die de conclusie ondersteunen;
- een vrijetekstveld voor de motivering van de keuze van het onderzoek;
- een vrijetekstveld voor een korte beschrijving van de hoofdinformatie die uit de uitgebreide onderzoekssamenvattingen is gelicht;
- een vrijetekstveld om nadere uitleg en argumentatie toe te voegen voor de voor dit eindpunt getrokken conclusies (Discussie);
- een vrijetekstveld om de eindpuntsamenvatting te vergelijken met de criteria voor indeling en etikettering, teneinde het al dan niet indelen te motiveren.

Figuur 17: Voorbeeld van een IUCLID-eindpuntsamenvatting voor genetische toxiciteit


This is the test server - only non confidential data can be uploaded

Endpoint summary: Genetic toxicity

Detail level: all fields

Administrative Data

Endpoint conclusion: No adverse effect observed (negative)

Endpoint selection: [Search] [Next] [Close] [Edit]

Justification for selection: No study was selected, since all three in vitro studies were negative.

Short description of key information

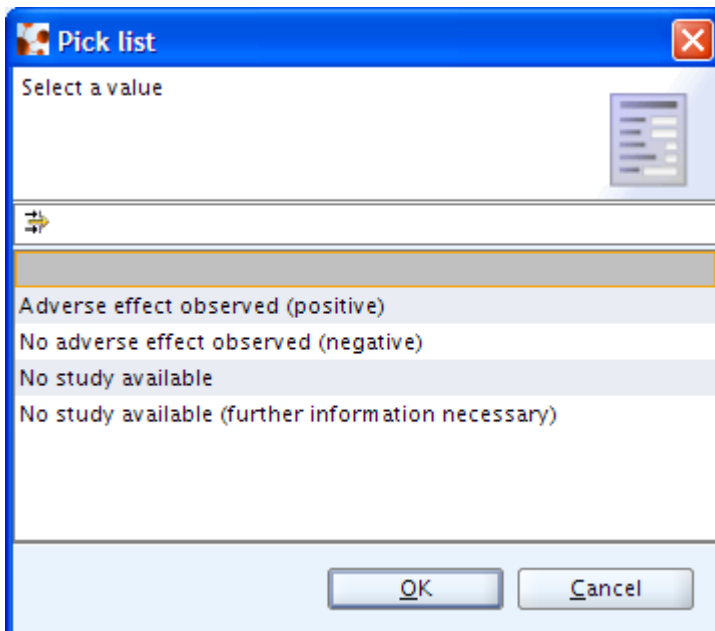
Clearly negative in vitro studies - both with and without metabolic activation.

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.

4.6.1 Eindpuntconclusie

De beschikbare vervolgkeuzelijst voor de eindpuntconclusie, is als volgt:

Figuur 18: IUCLID-vervolgkeuzelijst voor de eindpuntconclusie voor genetische toxiciteit


Pick list

Select a value

- Adverse effect observed (positive)
- No adverse effect observed (negative)
- No study available
- No study available (further information necessary)

OK Cancel

De volgende tabel geeft een overzicht van de verschillende beschikbare opties:

Eindpuntconclusie	Wanneer de optie van toepassing is
Schadelijke effecten waargenomen	De stof is mutageen, bv. positief <i>in-vivo</i> studie voor een van de eindpunten (genmutatie/chromosoomafwijking).
Geen schadelijke effecten waargenomen	De stof is niet mutageen. Algemene conclusie: de stof is niet mutageen
Geen onderzoek beschikbaar	Geef een motivering
Geen onderzoek beschikbaar (nadere informatie nodig)	Het dossier bevat een testvoorstel voor <i>in-vivo</i> genotoxiciteit

4.6.2 Eindpuntkeuze (keuze van de uitgebreide onderzoekssamenvatting)

Kies een uitgebreide onderzoekssamenvatting in gevallen waar er slechts één *in-vitro* studie beschikbaar is (bijlage VII-stoffen), of als er slechts één positief onderzoek (*in vitro* of *in vivo*) in het dossier aanwezig is. In alle andere gevallen hoeft geen uitgebreide onderzoekssamenvatting te worden gekozen.

4.6.3 Motivering van de keuze

Motiveer de keuze voor het kortetermijnonderzoek in plaats van het langetermijnonderzoek, een onderzoek van lage kwaliteit in plaats van een onderzoek van hoge kwaliteit of een onderzoek dat niet volgens GLP is uitgevoerd in plaats van een onderzoek dat volgens GLP is uitgevoerd.

4.6.4 Korte beschrijving van de hoofdinformatie

Geef de belangrijkste bevindingen op.

4.6.5 Discussie

De interpretatie van de resultaten dient in deze rubriek te worden gegeven. Dit omvat bijvoorbeeld:

- Een bespreking van de mogelijke gegevenskwaliteit.
- De relevantie van de resultaten voor de risicobeoordeling. Bijvoorbeeld de mate waarin de resultaten uit een dieronderzoek van toepassing zijn op de gezondheid van de mens.

4.6.6 Motivering voor het al dan niet indelen

In deze rubriek dienen de eindpuntconclusies te worden vergeleken met de criteria voor indeling. Geef de redenen voor het al dan niet voldoen aan de criteria. Let wel: de indeling als zodanig dient te worden opgegeven in rubriek 2 van IUCLID.

4.7 Kankerverwekkendheid (7.7)

Deze IUCLID-eindpuntsamenvatting omvat voor iedere blootstellingsroute de volgende elementen:

- een vervolgkeuzelijst voor het rapporteren van de conclusie voor dit eindpunt;
- een link naar de gekozen onderzoeksverslagen (uitgebreide onderzoekssamenvattingen) die de conclusie ondersteunen;
- een vrijtekstveld voor de motivering van de keuze van het onderzoek;
- een type dosisdescriptor (uit de vervolgkeuzelijst) en een waarde voor het in dat onderzoek vastgestelde effectniveau;
- een vervolgkeuzelijst voor het testtype en een vervolgkeuzelijst voor de soort in dat onderzoek;
- een vrijtekstveld voor het karakteriseren van de kwaliteit van de gehele database voor dit eindpunt;
- een vervolgkeuzelijst voor het markeren van het meest zorgwekkende doelorgaan.

De volgende tekstvelden zijn beschikbaar om geconsolideerde informatie te verstrekken voor de drie routes (oraal, dermaal en inhalatie):

- een vrijtekstveld voor een beschrijving van de hoofdinformatie die uit de uitgebreide onderzoekssamenvattingen is gelicht;
- een vrijtekstveld om nadere uitleg en argumentatie toe te voegen voor de voor dit eindpunt getrokken conclusies (Discussie);
- een vrijtekstveld om de eindpuntsamenvatting te vergelijken met de criteria voor indeling en etikettering, teneinde het al dan niet indelen te motiveren.

Figuur 19: Voorbeeld van een IUCLID-eindpuntsamenvatting voor kankerverwekkendheid wanneer er geen onderzoek beschikbaar is

The screenshot shows the IUCLID software interface. The main window displays the 'Endpoint summary: Carcinogenicity'. The 'Administrative Data' section is expanded, showing the 'Endpoint conclusion' as 'No study available'. Below this, the 'Justification for selection' is provided: 'No carcinogenicity study is required, since the substance is not mutagenic and no hyperplasia or pre-neoplastic lesion observed in any available studies.' The interface also includes a navigation pane on the left with a tree view of REACH registration nodes, and a top toolbar with various icons and a search field.

4.7.1 Eindpuntconclusie

De vervolgkeuzelijst die beschikbaar is voor de eindpuntconclusie, is als volgt:

Figuur 20: IUCLID-vervolgkeuzelijst voor de eindpuntconclusie voor kankerverwekkendheid

The screenshot shows a 'Pick list' dialog box with a blue title bar and a close button. The text 'Select a value' is at the top. Below it is a list of four options: 'Adverse effect observed', 'No adverse effect observed', 'No study available', and 'No study available (further information necessary)'. The 'No study available' option is highlighted in grey. At the bottom of the dialog are 'OK' and 'Cancel' buttons.

In de volgende tabel worden de verschillende beschikbare opties uitgelegd.

Eindpuntconclusie	Wanneer de optie van toepassing is
Schadelijke effecten waargenomen	De stof is carcinogeen
Geen schadelijke effecten waargenomen	In het/de beschikbare onderzoek(en) werd de stof niet carcinogeen bevonden
Geen onderzoek beschikbaar	Geef een motivering
Geen onderzoek beschikbaar (nadere informatie nodig)	Het dossier bevat een testvoorstel voor kankerverwekkendheid

4.7.2 Eindpuntkeuze (keuze van de uitgebreide onderzoekssamenvatting)

Een link naar de uitgebreide onderzoekssamenvatting waarop de conclusie van de eindpuntsamenvatting is gebaseerd, kan hier worden gekozen. Via deze link blijft de oorspronkelijke bron van informatie vindbaar voor de daarop volgende beoordelings- en rapporteerstappen. Kies het onderzoek dat aanleiding geeft tot de grootste bezorgdheid. In principe worden gegevens die afkomstig zijn van de mens gebruikt, indien deze beschikbaar zijn. Een betrouwbare dosisdescriptor is echter zelden beschikbaar op basis van gegevens bij de mens.

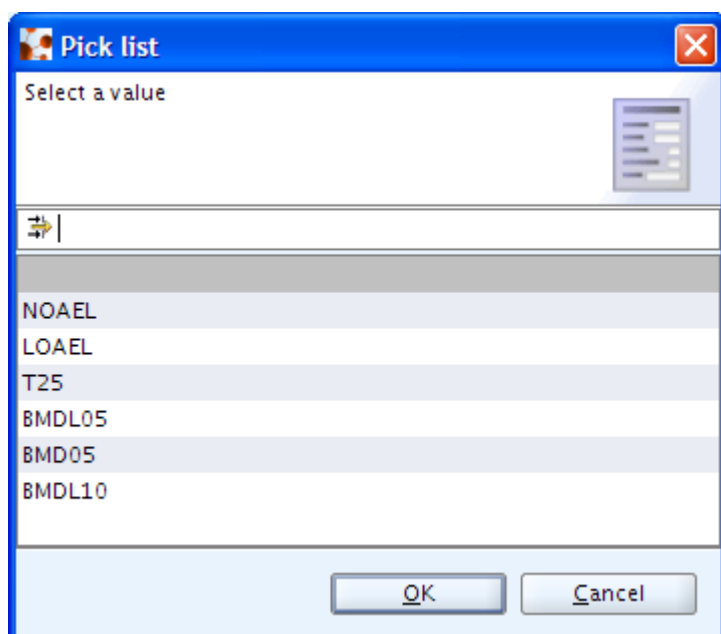
De volgende factoren moeten onder andere in aanmerking worden genomen wanneer de uitgebreide onderzoekssamenvatting wordt gekozen: 1) kwaliteit van het onderzoek, bv. de Klimisch-score, 2) duur van het onderzoek, 3) of het onderzoek is uitgevoerd volgens GLP of niet. Beschikbare epidemiologische gegevens hebben de voorkeur, mits ze betrouwbaar en relevant zijn.

4.7.3 Motivering van de keuze

Motiveer de keuze voor een kortetermijnonderzoek in plaats van een langetermijnonderzoek, een onderzoek van lage kwaliteit in plaats van een onderzoek van hoge kwaliteit of een onderzoek dat niet volgens GLP is uitgevoerd in plaats van een onderzoek dat volgens GLP is uitgevoerd.

4.7.4 Effectniveau

Figuur 21: IUCLID-sequentieelkeuzelijst voor het effectniveau voor kankerverwekkendheid



De keuze van de dosisdescriptor mag alleen betrekking hebben op carcinogene effecten. Overige effecten en dosisdescriptoren dienen te worden gerapporteerd in de rubriek "Korte beschrijving van de hoofdinformatie".

Kies T25 als wordt aangenomen dat er geen drempelwaarde voor kankerverwekkendheid is. Andere dosisdescriptoren moeten worden gekozen als er een drempelwaarde voor kankerverwekkendheid is vastgesteld.

4.7.5 Type test

De meeste *in-vivo* studies naar kankerverwekkendheid zijn langlopende onderzoeken.

4.7.6 Soort

De soort dient dezelfde te zijn als die welke is gerapporteerd in de uitgebreide onderzoekssamenvatting.

4.7.7 Kwaliteit van de gehele database

Neem de volgende factoren in aanmerking omdat ze van invloed kunnen zijn op de gevarenbeoordeling:

- De mate waarin de beschikbare informatie als geheel voldoet aan de door de hoeveelheid aangestuurde gegevens van REACH (volledigheid van de database).
- Betrouwbaarheid en consistentie voor de verschillende onderzoeken. Neem de kwaliteit van de testmethode, de grootte en de statistische kracht van de onderzoeksofzet, de biologische aannemelijkheid, de dosis-responsrelaties en de statistische tests in aanmerking.

4.7.8 Doelorgaan

Specificeer het orgaan waarin kanker is waargenomen. Als kanker werd waargenomen in verscheidene organen, dient het doelorgaan waarbij de schadelijke effecten het meest zorgwekkend zijn te worden gekozen, d.w.z. het orgaan dat geassocieerd is met de dosisdescriptor.

4.7.9 Korte beschrijving van de hoofdinformatie

Vermeld de belangrijkste bevindingen.

4.7.10 Discussie

De interpretatie van de resultaten dient in deze rubriek te worden gegeven. Dit omvat bijvoorbeeld:

- een bespreking van de mogelijke gegevenskluizen;
- de relevantie van de resultaten voor de risicobeoordeling. Bijvoorbeeld de mate waarin de resultaten uit een dieronderzoek van toepassing zijn op de gezondheid van de mens.

4.7.11 Motivering voor het al dan niet indelen

In deze rubriek dienen de eindpuntconclusies te worden vergeleken met de criteria voor indeling. Geef de redenen voor het al dan niet voldoen aan de criteria voor indeling. Let wel: de indeling zelf wordt gerapporteerd in rubriek 2 van IUCLID.

4.8 Giftigheid voor de voortplanting (7.8)

Deze IUCLID-eindpuntsamenvatting omvat de volgende elementen voor iedere blootstellingsroute en afzonderlijk voor vruchtbaarheid en voor ontwikkelingstoxiciteit:

- een vervolgkeuzelijst voor het rapporteren van de conclusie voor dit eindpunt;
- een link naar de gekozen onderzoeksverslagen (uitgebreide onderzoekssamenvattingen) die de conclusie ondersteunen;
- een vrijtekstveld voor de motivering van de keuze van het onderzoek;
- een type dosisdescriptor (uit de vervolgkeuzelijst) en een waarde voor het in dat onderzoek vastgestelde effectniveau;
- een vervolgkeuzelijst voor het type test en een vervolgkeuzelijst voor de soort in dat onderzoek;
- een vrijtekstveld voor het karakteriseren van de kwaliteit van de gehele database voor dit eindpunt.

De volgende tekstvelden zijn afzonderlijk beschikbaar voor vruchtbaarheid en voor ontwikkelingstoxiciteit om geconsolideerde informatie te verstrekken voor de drie routes:

- een vrijtekstveld voor een beschrijving van de hoofdinformatie die uit de uitgebreide onderzoekssamenvattingen is gelicht;
- een vrijtekstveld om nadere uitleg en argumentatie toe te voegen voor de voor dit eindpunt getrokken conclusies (Discussie);
- een vrijtekstveld om de eindpuntsamenvatting te vergelijken met de criteria voor indeling en etikettering, teneinde het al dan niet indelen te motiveren.

Figuur 22: Voorbeeld van een IUCLID-eindpuntsamenvatting voor giftigheid voor de voortplanting

The screenshot shows the IUCLID software interface for an endpoint summary. The main window is titled "Endpoint summary: Toxicity to reproduction". The interface includes a menu bar (File, Edit, Go, Window, Help, Plugins), a toolbar, and a search box. The main window displays "Endpoint summary: Toxicity to reproduction" with tabs for "Administrative Data", "Effects on fertility", and "Effects on developmental toxicity". The "Effects on fertility" tab is active, showing "Effect on fertility: via oral route". Fields include: 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), and Species (rat). A "Quality of whole database" section at the bottom provides a summary of available studies and their Klimisch scores.

4.8.1 Eindpuntconclusie

De vervolgkeuzelijst die beschikbaar is voor de eindpuntconclusie, is als volgt:

In de volgende tabel worden de verschillende beschikbare opties uitgelegd.

Eindpuntconclusie	Wanneer de optie van toepassing is
Schadelijke effecten waargenomen	Schadelijke effecten voor de voortplanting waargenomen op of onder het grensdosisniveau
Geen schadelijke effecten waargenomen	Geen schadelijke effecten voor de voortplanting waargenomen op of onder het grensdosisniveau
Geen onderzoek beschikbaar	Geef een motivering
Geen onderzoek beschikbaar (nadere informatie nodig)	Het dossier bevat een testvoorstel voor giftigheid voor de voortplanting (alleen voor bijlage IX- en X-onderzoeken)

4.8.2 Eindpuntkeuze

Een link naar de uitgebreide onderzoekssamenvatting waarop de conclusie van de eindpuntsamenvatting is gebaseerd, kan hier worden gekozen. Via deze link blijft de oorspronkelijke bron van informatie vindbaar voor de daarop volgende beoordelings- en rapporteerstappen. Kies het onderzoek dat aanleiding geeft tot de grootste bezorgdheid. In principe worden gegevens die afkomstig zijn van de mens gebruikt, indien deze beschikbaar zijn. Een betrouwbare dosisdescriptor is echter zelden beschikbaar op basis van gegevens bij de mens.

De volgende factoren moeten onder andere in aanmerking worden genomen wanneer een uitgebreide onderzoekssamenvatting wordt gekozen: 1) kwaliteit van het onderzoek, bv. de Klimisch-score, 2) duur van het onderzoek, 3) of het onderzoek is uitgevoerd volgens GLP of niet. Beschikbare epidemiologische gegevens hebben de voorkeur, mits ze betrouwbaar en relevant zijn.

4.8.3 Motivering van de keuze

Motiveer de keuze voor een kortetermijnonderzoek in plaats van een langetermijnonderzoek, een onderzoek van lage kwaliteit in plaats van een onderzoek van hoge kwaliteit of een onderzoek dat niet volgens GLP is uitgevoerd in plaats van een onderzoek dat volgens GLP is uitgevoerd.

4.8.4 Effectniveau

De dosisdescriptor voor het specifieke effect op de voortplanting dient hier te worden gerapporteerd. De dosisdescriptor voor overige effecten (bv. maternale toxiciteit) dient te worden gerapporteerd in de rubriek: Korte beschrijving van de hoofdinformatie.

4.8.5 Testtype

Het tweegeneratieonderzoek (OESO 416) en het uitgebreide onderzoek met één generatie (OESO 443) moeten worden gerapporteerd als "subchronische" onderzoeken. Het onderzoek naar prenatale ontwikkelingstoxiciteit en het screeningonderzoek naar giftigheid voor de voortplanting (OESO 421/422) moeten worden gerapporteerd als subacute onderzoeken.

4.8.6 Soort

De soort dient dezelfde te zijn als die welke is gerapporteerd in de gekozen uitgebreide onderzoekssamenvatting.

4.8.7 Kwaliteit van de gehele database

Hier dienen de volgende factoren in aanmerking te worden genomen omdat ze van invloed kunnen zijn op de gevarenbeoordeling:

- De mate waarin de beschikbare informatie als geheel voldoet aan de door de hoeveelheid aangestuurde gegevens van REACH (de volledigheid van de database).
- Betrouwbaarheid en consistentie voor de verschillende onderzoeken. Neem de kwaliteit van de testmethode, de grootte en de statistische kracht van de onderzoekopzet, de biologische aannemelijkheid, de dosis-responsrelaties en de statistische tests in aanmerking.

4.8.8 Korte beschrijving van de hoofdinformatie

Aangezien er geen afzonderlijke velden voor ouder- en nakomelingen-dosisdescriptoren beschikbaar zijn voor het effectniveau, dienen in deze rubriek beide dosisdescriptoren te worden gerapporteerd. Dit geldt zowel voor de vruchtbaarheids- als voor de ontwikkelingseindpunten.

4.8.9 Discussie

De interpretatie van de resultaten dient in deze rubriek te worden gegeven. Dit omvat bijvoorbeeld:

- een bespreking van de mogelijke gegevenskansen;
- de relevantie van de resultaten voor de risicobeoordeling. Bijvoorbeeld de mate waarin de resultaten uit een dieronderzoek van toepassing zijn op de gezondheid van de mens.

4.8.10 Motivering voor het al dan niet indelen

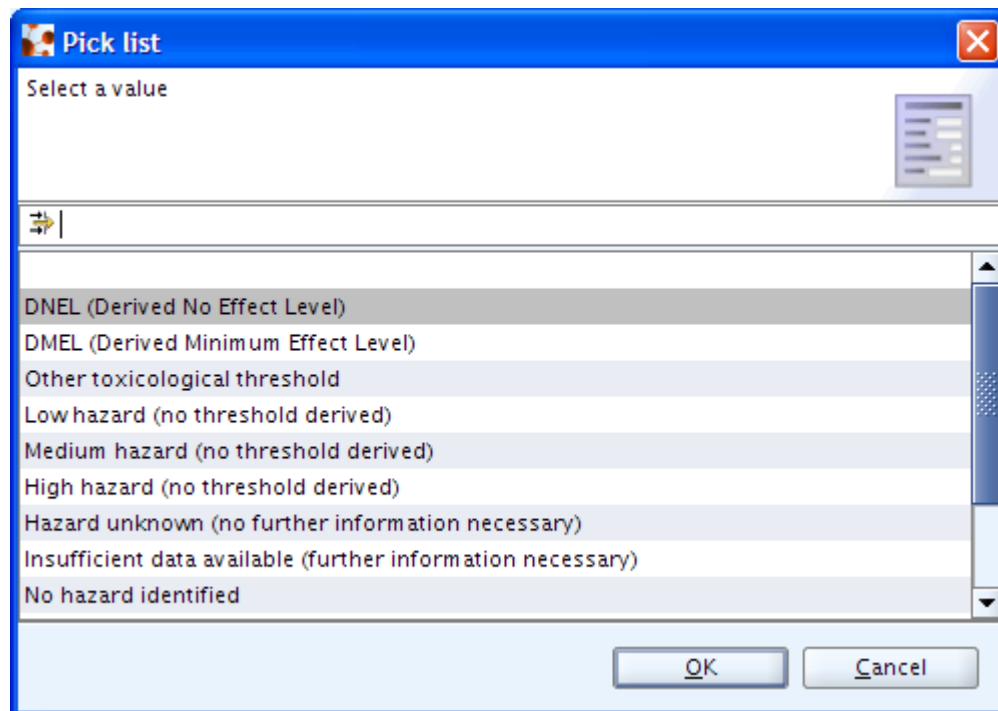
Hier dienen de eindpuntconclusies te worden vergeleken met de criteria voor indeling. Geef de redenen voor het al dan niet voldoen aan de criteria. Let wel: de indeling zélf wordt gerapporteerd in rubriek 2.

5. VAN EINDPUNTSAMENVATTINGEN NAAR SAMENVATTING VAN DE TOXICOLOGISCHE INFORMATIE

In de samenvatting van de "Toxicologische informatie" onder rubriek 7 van IUCLID wordt alle informatie van de eindpuntsamenvattingen bijeengebracht om conclusies af te leiden voor alle eindpunten. Deze conclusies hebben betrekking op de gevaren voor de specifieke doelgroepen (arbeider en algemene populatie), op de blootstellingsroutes (oraal, inhalatie, dermaal, ogen) en op het type effect (acuut, chronisch, lokaal, systemisch). De conclusies omvatten:

- De afleiding van **DNEL's of DMEL's** op basis van de dosisdescriptoren die aanleiding geven tot de grootste bezorgdheid (gewoonlijk de laagste NOAEL/LOAEL) per blootstellingsroute en type effect.
- Afleiding van een kwalitatieve beschrijving van het niveau van, en het type gevaar (**gering, matig of groot gevaar**) voor drempelwaarde-effecten zoals irritatie of sensibilisering als er geen dosisdescriptor beschikbaar is. Dit geldt ook voor niet-drempelwaarde-effecten waarvoor geen DMEL kan worden afgeleid (bv. mutageniteit).
- De uitdrukking "**geen gevaar vastgesteld**" voor een blootstellingsroute en type effect, als er in de gerapporteerde onderzoeken geen schadelijke effecten zijn waargenomen bij de grensdosis.
- Uitdrukkingen die betrekking hebben op de conclusie dat de beschikbare informatie geen conclusie ondersteunt over de gevaren van de stof voor een bepaalde blootstellingsroute of type effect. Dit kan twee beoordelingsgevallen omvatten:
 - **gevaar onbekend (geen nadere informatie nodig)**: te motiveren, bv. tests zijn technisch niet mogelijk en de beoordeling van de blootstelling beschrijft de gebruiksomstandigheden waarin blootstelling wordt voorkómen
 - **onvoldoende gegevens beschikbaar (nadere informatie nodig)**: bv. tests zijn voorgesteld.

Figuur 23: IUCLID-vervolgkeuzelijst voor de conclusie van de gevarenbeoordeling

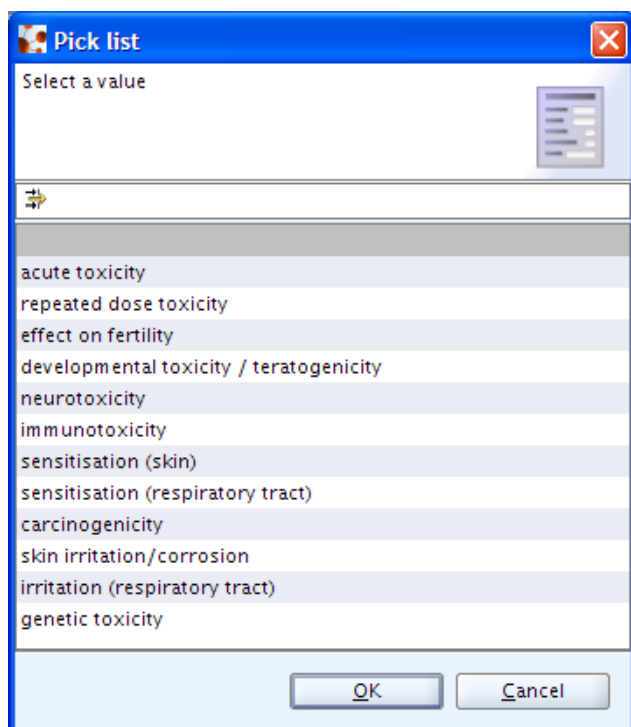


5.1 Meest gevoelige eindpunt

Er kunnen gevallen zijn waarbij zowel kwantitatieve als kwalitatieve eindpuntgevaarenconclusies beschikbaar zijn voor dezelfde route (en hetzelfde type effect). De keuze van het meest gevoelige eindpunt ligt misschien niet voor de hand. Om consistentie te garanderen tussen de gevaarenbeoordeling en de beoordeling van de blootstelling (inclusief risicobeperkende maatregelen) moet de beoordelaar duidelijke argumenten geven met betrekking tot de vraag of de kwalitatieve gevaarenconclusie of de kwantitatieve gevaarenconclusie de risicobeheersing dient aan te sturen.

Hieronder volgt een voorbeeld van de vervolgkeuzelijst die beschikbaar is in IUCLID:

Figuur 24: IUCLID-vervolgkeuzelijst voor meest gevoelige eindpunt



5.2 DNEL-afleiding

DNEL (Derived No Effect Level – afgeleide dosis zonder effect) is het niveau van blootstelling waarboven mensen niet dienen te worden blootgesteld. Het risico voor mensen kan worden beschouwd als voldoende beheerst als de geschatte niveaus van blootstelling de van toepassing zijnde DNEL niet overschrijden. Begeleiding omtrent de DNEL-afleiding is te vinden in het ***Richtsnoer over informatie-eisen en chemische veiligheidsbeoordeling, Hoofdstuk R.8: Karakterisering van de dosis [concentratie]-respons voor de gezondheid van de mens***

Dit hoofdstuk adviseert en illustreert de wijze waarop DNEL's doorgaans moeten worden gerapporteerd (dosisdescriptor vastgesteld in onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde toediening of naar giftigheid voor de voortplanting). In dit hoofdstuk komen de volgende gevallen **niet** specifiek aan de orde:

- Het rapporteren van DNEL's op basis van gegevens bij de mens
- Afleiding van DNEL's voor acute systemische toxiciteit
- Afleiding van lokale dermale DNEL's

5.2.1 Eindpunten die bijdragen aan de afleiding van DNEL's

Volgens Richtsnoer R.8 kan het worden verwacht dat de volgende DNEL's worden afgeleid bij een gevarenbeoordeling (standaard), tenzij het niet beschikbaar zijn van een DNEL wordt gemotiveerd. De tabel beneden geeft een overzicht van de mogelijke te bepalen DNEL's:

Tabel 1: Mogelijke af te leiden DNEL's

Blootstellingspatroon	Arbeider	Algemene populatie
Acuut - inhalatie, systemische effecten	X	X
Acuut – dermaal, lokale effecten	X	X
Acuut – inhalatie, lokale effecten	X	X
Langetermijn – dermaal, systemische effecten	X	X
Langetermijn – inhalatie, systemische effecten	X	X
Langetermijn – oraal, systemische effecten	Niet relevant	X
Langetermijn – dermaal, lokale effecten	X	X
Langetermijn – inhalatie, lokale effecten	X	X

DNEL's voor systemische effecten worden uitgedrukt als mg/kg lichaamsgewicht voor zowel dermale als orale routes. Voor de inhalatieroutes (zowel systemische als lokale) worden de effecten uitgedrukt als mg/m³.

Voor toxiciteit bij herhaalde toediening en voor giftigheid voor de voortplanting wordt verwacht dat een DNEL kan worden afgeleid als er is voldaan aan de informatie-eisen in bijlage VIII t/m XI. Als voor een van deze eindpunten bij het grensdosisniveau geen schadelijke effecten werden waargenomen, zou "Geen gevaar vastgesteld" kunnen worden gekozen.

Als in het onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde toediening lokale respiratoire effecten via de inhalatieroute worden waargenomen, moet een lokale DNEL worden afgeleid.

Voor kankerverwekkendheid wordt de bepaling van een DMEL verwacht als de schadelijke effecten geen drempelwaarde hebben (genotoxische kankerverwekkende stoffen). Voor drempelwaarde-effecten (niet-genotoxische kankerverwekkende stoffen) dienen DNEL's te worden afgeleid.

Voor genetische toxiciteit is het gewoonlijk niet mogelijk om een DNEL af te leiden.

Voor acute toxiciteit (systemisch) is het alleen in sommige gevallen mogelijk een DNEL af te leiden op basis van acute onderzoeken.

5.2.2 Overzicht van de in IUCLID te rapporteren DNEL-informatie

Om transparantie in de DNEL-afleiding te garanderen, is het in IUCLID mogelijk om een reeks informatieve gegevens te rapporteren, samen met de DNEL's voor iedere blootstellingsroute en ieder type effect. Dit omvat:

- een vervolgkeuzelijst voor de methode van DNEL-afleiding en een vrijetekstveld voor de motivering, als deze afwijkt van de in het ECHA-richtsnoer bepaalde methode;
- een waarde voor de totale beoordelingsfactor, waarden voor de specifieke beoordelingsfactoren en vrijetekstvelden voor de motivering van de toegepaste beoordelingsfactoren;
- waarden voor het uitgangspunt van de dosisdescriptor (na route-extrapolatie waar van toepassing, zie 5.2.3.1) en een vrijetekstveld voor uitleg over een dergelijke extrapolatie naar een andere route;
- een vrijetekstveld voor verder(e) motivering en commentaar.

Figuur 25: Voorbeeld van een toxicologische samenvatting (“Toxicologische informatie”) in IUCLID voor de DNEL-afleiding

Endpoint summary: Toxicological information

Detail level: all fields

Administrative Data

Workers - Hazard via inhalation route

Workers - Hazard via dermal route

Workers - Hazard for the eyes

General Population - Hazard via inhalation route

General Population - Hazard via dermal route

General Population - Hazard via oral route

General Population - Hazard for the eyes

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 Methode voor de DNEL-afleiding

Als gekozen wordt voor een benadering die anders is dan de methode die wordt gebruikt in ECHA's REACH-richtsnoer, dan moet dit worden gemotiveerd in de rubriek: Motivering en opmerkingen.

5.2.3.1 Uitgangspunt van de dosisdescriptor

De DNEL-afleiding voor een eindpunt begint met de dosisdescriptor die aanleiding geeft tot de grootste bezorgdheid. Het kan nodig zijn de oorspronkelijke dosisdescriptor te wijzigen om het juiste uitgangspunt af te leiden voor een route waarvoor geen onderzoek werd uitgevoerd (route-extrapolatie). Deze benadering kan worden gebruikt voor het afleiden van systemische inhalatie-/dermale DNEL's op lange termijn op basis van de NOAEL van een oraal onderzoek. Route-extrapolatie wordt niet toegepast voor lokale effecten.

Route-extrapolatie is normaliter gebaseerd op de in Tabel 2 weergegeven vergelijkingen.

Tabel 2: De meest gebruikelijke vergelijkingen voor een extrapolatie naar een andere route

Algemene populatie	Oraal naar inhalatie	Inhalatie-N(L)OAEC=orale N(L)OAEL*(1/1,15 m ³ /kg/d)*(ABS _{oraal} /ABS _{inh.})
	Oraal naar dermaal	Dermale N(L)OAEC=orale (N(L)OAEL*(ABS _{oraal} /ABS _{dermaal}))
	Inhalatie naar oraal	Orale NOAEL=Inhalatie-N(L)OAEC/((1/1,15 m ³ /kg/d)*(ABS _{oraal} /ABS _{inh.}))
	Inhalatie naar dermaal	Dermale NOAEL=Inhalatie-N(L)OAEC/((1/1,15 m ³ /kg/d)*(ABS _{dermaal} /ABS _{inh.}))
Arbeiders	Oraal naar inhalatie	Inhalatie-N(L)OAEC=orale N(L)OAEL*(1/0,38 m ³ /kg/d)*0,67*(ABS _{oraal} /ABS _{inh.})

Van oraal naar dermaal	Dermale N(L)OAEC=orale (N(L)OAEL*(ABS _{oraal} /ABS _{dermaal}))
Van inhalatie naar dermaal	Dermale N(L)OAEL=Inhalatie-N(L)OAEL/((1/0,38 m ³ /kg/d)*0,67*(ABS _{dermaal} /ABS _{inh.}))

ABS=absorptiepercentage

Werkvoorbeeld: De NOAEL uit een oraal onderzoek van 90 dagen bedraagt 700 mg/kg lichaamsgewicht/dag →

Voor de inhalatie-NOAEC van arbeiders: NOAEC_{gecorr}=NOAEL_{oraal}*(1/0,38 m³/kg/d)*(ABS_{oraal-rat}/ABS_{inh-mens})*(6,7 m³ (8h)/10 m³ (8h)) = 700 mg/kg/d*(1/0,38 m³/kg/d)*(0,5*1)*0,67=617 mg/m³

Aangenomen wordt dat het percentage orale absorptie 50% is van dat van de inhalatieabsorptie. ABS_{oraal/rat}=percentage orale absorptie bij ratten, ABS_{inh./mens}=percentage inhalatieabsorptie bij mensen.

Voor de inhalatie-NOAEC van de algemene populatie: NOAEC_{gecorr}=NOAEL_{oraal}*(1/1,15 m³/kg/d)*(ABS_{oraal-rat}/ABS_{inh-mens}) = 700 mg/kg/d*(1/1,15 m³/kg/d)*(0,5*1)=304 mg/m³

Aangenomen wordt dat het percentage orale absorptie 50% is van dat van de inhalatieabsorptie. ABS_{oraal/rat}=percentage orale absorptie bij ratten, ABS_{inh./mens}=percentage inhalatieabsorptie bij mensen.

Motivering voor de route-extrapolatie

In uitzonderlijke gevallen is een motivering nodig, bv. in het geval dat een routespecifieke dosisdescriptor beschikbaar is (bv. een NOAEC op basis van een onderzoek van 90 dagen met een inhalatieroute is beschikbaar voor de inhalatie-DNEL) maar de registrant ervoor kiest om een route-extrapolatie te gebruiken, of wanneer niet wordt gekozen voor de dosisdescriptor die de laagste DNEL oplevert.

5.2.4 Het rapporteren van beoordelingsfactoren

Pas een reeks beoordelingsfactoren toe om de dosisdescriptor om te zetten in een DNEL. Voor een uitleg over de achtergrond van deze beoordelingsfactoren kunt u ECHA-richtsnoer R.8 raadplegen. Navolgende Tabel 3 geeft een samenvatting van de standaardbeoordelingsfactoren op basis van ECHA's methodologie.

Tabel 3: Standaardbeoordelingsfactoren voor de DNEL-afleiding

Type beoordelingsfactor		Standaardwaarde	Standaardwaarde
		Systemische effecten	Lokale effecten
Tussen soorten	Verschillen in snelheid van metabolisme/lichaamsgewicht	Allometrische schaling ¹	-
	Overblijvende verschillen	2,5	2,5
Binnen de soort	Arbeider	5	5
	Algemene populatie	10	10
Blootstellingsduur	Subacuut tot chronisch	6	6
	Subchronisch tot chronisch	2	2
Dosis-respons	Uitgangspunt LOAEL/LOAEC	≥3	≥3

Uitgangspunt NOAEL/NOAEC	≥1	≥1
--------------------------	----	----

LET OP: Gewoonlijk wordt geen allometrische schaling toegepast bij de afleiding van de inhalatie-DNEL. In dat geval wordt verondersteld dat verschillen in de allometrie worden gecompenseerd door verschillen in de ademhalingsfrequentie.

Onderstaande toelichting geeft advies over de verschillende typen beoordelingsfactoren:

- Om rekening te houden met de verschillen tussen soorten dienen in de meeste gevallen beoordelingsfactoren voor zowel allometrische schaling als voor overblijvende verschillen te worden gebruikt (uitzonderingen: DNEL's voor inhalatie en voor lokale inhalatie-effecten). De beoordelingsfactor die betrekking heeft op allometrische schaling is afhankelijk van de bij de tests gebruikte soort. Voor de inhalatie-DNEL wordt doorgaans geen allometrische schaling toegepast.
- Om rekening te houden met variaties binnen de soort (tussen mensen) is de beoordelingsfactor voor DNEL's voor arbeiders 5 en is deze voor de algemene populatie 10.
- De blootstellingsduur van de test waarvan de dosisdescriptor is genomen, geeft aanleiding tot een beoordelingsfactor van 2 of 6.
- Als een LOAEL/LOAEC wordt gebruikt als uitgangspunt voor de DNEL-afleiding dient een beoordelingsfactor van ten minste 3 te worden gebruikt. Als de schadelijke effecten die bij dit dosisniveau werden waargenomen echter ernstig waren, moet een hogere beoordelingsfactor worden gebruikt.
- Als een NOAEL/NOAEC wordt gebruikt als uitgangspunt voor de DNEL-afleiding is de standaardbeoordelingsfactor voor deze parameter 1. Als het effect dat werd waargenomen bij een hoger dosisniveau (LOAEL/LOAEC) echter ernstig is, dan moet een hogere beoordelingsfactor worden gebruikt. Bovendien kunnen aanvullende beoordelingsfactoren worden gebruikt, bv. voor read-across.
- De totale beoordelingsfactor is het product van alle beoordelingsfactoren (zie navolgend voorbeeld).

Werkvoorbeeld: De basis voor de DNEL is een orale NOAEL (700 mg/kg lichaamsgewicht/dag) uit een oraal onderzoek van 90 dagen (subchronisch) bij de rat. De NOAEC_{gecorr} voor de inhalatieroute voor arbeiders is 617 mg/m³ en voor de algemene populatie

¹ Rat: 4, muis: 7, hamster: 5, cavia: 3, konijn: 2,4, aap: 2, hond: 1,4

is deze 304 mg/m^3 (zie boven voor de extrapolatie naar een andere route).

Tabellen 4a en 4b illustreren de volgens de ECHA-methodologie toe te passen beoordelingsfactoren:

Tabel 4a: Voorbeelden van het gebruik van beoordelingsfactoren (Assessment Factors – AF) bij de DNEL-afleiding (arbeider)

Route en type effect	Arbeiders
Inhalatie Langetermijn systemisch	<p>AF voor verschil in blootstellingsduur: 2 (<i>DNEL is gebaseerd op een onderzoek van 90 dagen</i>)</p> <p>AF voor overige verschillen tussen soorten (allometrische schaling niet gebruikt voor inhalatie): 2,5</p> <p>AF voor verschillen binnen de soort: 5 (voor arbeiders)</p> <p>Totale beoordelingsfactor: $2 \cdot 2,5 \cdot 5 = 25$</p> <p>DNEL is: $616 \text{ mg/m}^3 / 25 = 24,6 \text{ mg/m}^3$</p>
Dermaal Langetermijn systemisch	<p>AF voor verschil in blootstellingsduur: 2 (<i>gebaseerd op een onderzoek van 90 dagen</i>)</p> <p>AF voor verschillen tussen soorten: 4 (<i>rat</i>)</p> <p>AF voor overige verschillen tussen soorten: 2,5</p> <p>AF voor verschillen binnen de soort: 5 (<i>voor arbeiders</i>)</p> <p>Totale beoordelingsfactor: $2 \cdot 4 \cdot 2,5 \cdot 5 = 100$</p> <p>DNEL is: $700 \text{ mg/kg lichaamsgewicht/dag} / 100 = 7 \text{ mg/kg lichaamsgewicht/dag}$</p>
Oraal Langetermijn systemisch	Niet relevant

Tabel 4b: Voorbeelden van het gebruik van beoordelingsfactoren bij de DNEL-afleiding (consument)

Route en type effect	Algemene populatie
Inhalatie Langetermijn systemisch	<p>AF voor verschil in blootstellingsduur: 2 (<i>DNEL is gebaseerd op een onderzoek van 90 dagen</i>) AF voor overige verschillen tussen soorten (allometrische schaling niet gebruikt voor inhalatie): 2,5 AF voor verschillen binnen de soort: 10 (voor de algemene populatie)</p> <p>Totale beoordelingsfactor: $2 \cdot 2,5 \cdot 10 = 50$ DNEL is: $304 \text{ mg/m}^3 / 50 = 6,08 \text{ mg/m}^3$</p>
Dermaal Langetermijn systemisch	<p>AF voor verschil in blootstellingsduur: 2 (<i>gebaseerd op een onderzoek van 90 dagen</i>) AF voor verschillen tussen soorten: 4 (<i>rat</i>) AF voor overige verschillen tussen soorten: 2,5 AF voor verschillen binnen de soort: 10 (<i>voor de alg. pop.</i>)</p> <p>Totale beoordelingsfactor: $2 \cdot 4 \cdot 2,5 \cdot 10 = 200$ DNEL is: $700 \text{ mg/kg lichaamsgewicht/dag} / 200 = 3,5 \text{ mg/kg lichaamsgewicht/dag}$</p>
Oraal Langetermijn systemisch	<p>AF voor verschil in blootstellingsduur: 2 (<i>gebaseerd op een oraal onderzoek van 90 dagen</i>) AF voor verschillen tussen soorten: 4 (<i>rat</i>) AF voor overige verschillen tussen soorten: 2,5 AF voor verschillen binnen de soort: 10 (<i>alg. pop.</i>) AF voor overblijvende onzekerheden:</p> <p>Totale beoordelingsfactor: $2 \cdot 4 \cdot 2,5 \cdot 10 = 200$ DNEL is: $700 \text{ mg/kg lichaamsgewicht/dag} / 200 = 3,5 \text{ mg/kg lichaamsgewicht/dag}$</p>

6. VAN TOXICOLOGISCHE SAMENVATTING NAAR BEOORDELING VAN DE BLOOTSTELLING EN RISICOBEOORDELING

In het volgende hoofdstuk wordt in het kort uitgelegd hoe de conclusies van de gevarenbeoordeling, die worden gerapporteerd in rubriek 7 van IUCLID, van invloed zijn op de reikwijdte van de beoordeling van de blootstelling en op het type risicokarakterisering.

6.1 Overzicht van de typen chemische veiligheidsbeoordeling

Indien er gevaren zijn vastgesteld voor een van de toxicologische eindpunten moet er een blootstellingsscenario worden ontwikkeld. Afhankelijk van de conclusies van de gevarenbeoordeling kunnen er drie typen risicokarakterisering en corresponderende schattingen van de blootstelling worden onderscheiden.

Tabel 5 vat de elementen samen van de drie typen veiligheidsbeoordeling. De corresponderende informatie over blootstelling en risico dienen te worden gerapporteerd in Hoofdstuk 9 en 10 van het chemische veiligheidsrapport (Chemical Safety Report – CSR).

Tabel 5: Typen veiligheidsbeoordeling

Type risicokarakterisering	Blootstellingsscenario (omstandigheden van gebruik)	Schatting van de blootstelling	Risicokarakterisering
Kwantitatief	Ja	Ja	risicokarakteriseringsratio < 1
Semi-kwantitatief	Ja	Ja	blootstelling < drempelwaarde + aanvullende argumenten ter rechtvaardiging dat de blootstelling laag genoeg is
Kwalitatief	Ja	kan nodig zijn om minimalisering aan te tonen	beheersingsstrategie komt overeen met gevaar

Tabel 6 onderscheidt verder een aantal belangrijke beoordelingsgevallen voor de drie typen beoordeling.

Tabel 6: Type gevarenbeoordelingsconclusie en het corresponderende type risicokarakterisering

Type in IUCLID gerapporteerde gevarenconclusie	Gerelateerd type risicokarakterisering
DNEL (Derived No Effect Level – afgeleide dosis zonder effect)	Kwantitatief
DMEL (Derived Minimum Effect Level – afgeleide dosis met minimaal effect)	Semi-kwantitatief
Andere toxicologische drempelwaarde	Semi-kwantitatief
Gering gevaar (geen drempelwaarde afgeleid)	Kwalitatief
Matig gevaar (geen drempelwaarde afgeleid)	Kwalitatief
Groot gevaar (geen drempelwaarde afgeleid)	Kwalitatief
Gevaar onbekend (geen nadere informatie nodig)	Kwalitatief
Onvoldoende gegevens beschikbaar: nadere informatie nodig	Kwalitatief - testvoorstel
Geen gevaar vastgesteld	Niet vereist
Geen DNEL vereist; kortetermijnblootstelling bepaald door omstandigheden voor de lange termijn	Niet vereist

6.2 Geen risicokarakterisering vereist

Aan de hand van de desbetreffende eindpuntsamenvattingen kan worden geconcludeerd dat er geen gevaren zijn vastgesteld voor een specifiek(e) blootstellingsroute en type effect. Dan is er dus geen beoordeling van de blootstelling nodig. Als de beschikbare informatie over acute systemische toxiciteit erop wijst dat er geen schadelijke effecten worden waargenomen in de desbetreffende tests, dan wordt geen specifieke beoordeling van de piekblootstelling verlangd.

Dezelfde uitkomst kan gelden voor gevallen waar na kortetermijnblootstelling lokale effecten worden waargenomen en de DNEL's voor lokale effecten na langetermijn- (of herhaalde) blootstelling eveneens beschikbaar zijn. In zo'n geval wordt aangenomen dat acute effecten worden voorkomen als de blootstelling lager is dan de langetermijn-DNEL's. Daarom wordt geen risicokarakterisering verlangd voor lokale kortetermijneffecten.

6.3 Kwantitatieve risicokarakterisering

Als een DNEL kan worden afgeleid, is een kwantitatieve risicokarakterisering vereist bij de chemische veiligheidsbeoordeling (Chemical Safety Assessment – CSA). Gebaseerd op de omstandigheden die zijn beschreven in de blootstellingsscenario's moeten de corresponderende schattingen van de blootstelling worden afgeleid voor de desbetreffende blootstellingsroutes. Deze schattingen moeten vervolgens worden vergeleken met de DNEL's. Mogelijk moeten er blootstellingswaarden worden afgeleid voor i) een blootstelling van enkelvoudige gebeurtenis of een piekblootstelling (indien van toepassing) of ii) voor langetermijnblootstelling (bv. dagelijkse gemiddelde blootstelling). Risicobeheersing wordt aangetoond als de risicokarakteriseringsratio lager is dan 1.

6.4 Semi-kwantitatieve risicokarakterisering

Als een DMEL is afgeleid in plaats van een DNEL, is er een semi-kwantitatieve risicokarakterisering vereist in de CSA. Aan de hand van de in de blootstellingsscenario's beschreven omstandigheden dienen de corresponderende schattingen van de blootstelling te worden afgeleid en te worden vergeleken met de DMEL. Het aantonen van risicobeheersing omvat twee elementen: (i) de voorspelde blootstelling is lager dan de DMEL, en (ii) er worden aanvullende argumenten gegeven die aantonen dat de beheersmaatregelen die in de blootstellingsscenario's zijn beschreven, geschikt zijn voor het minimaliseren van de blootstelling.

Hetzelfde type risicokarakterisering is van toepassing als andere toxicologische drempelwaarden zijn afgeleid, bijvoorbeeld DNEL's onder route a) van bijlage XI.3 (op blootstelling gebaseerde adaptatie). In deze gevallen wordt ook een vergelijking met de geschatte blootstelling verlangd, alsmede een argumentatie per geval waarom de blootstelling laag genoeg is en de risico's derhalve onder controle zijn.

6.5 Kwalitatieve risicokarakterisering

Indien er geen kwantitatieve drempelwaarde beschikbaar is, wordt een kwalitatieve risicokarakterisering in de CSA verlangd. Deze bestaat uit een argumentatie waarom de operationele omstandigheden en de risicobeperkende maatregelen die zijn beschreven in de blootstellingsscenario's voldoende zijn voor het voorkomen van mogelijke effecten. Er kunnen schattingen van de blootstelling nodig zijn om het verwachte blootstellingsniveau onder de in het blootstellingsscenario beschreven omstandigheden aan te geven.

Er kunnen drie belangrijke beoordelingssituaties worden onderscheiden:

- De stof voldoet aan de criteria om te worden ingedeeld voor lokale effecten, en gebaseerd op de indeling kunnen het gevarenniveau en de corresponderende strategie

voor beheersing van de blootstelling worden afgeleid op basis van ECHA's Richtsnoer over informatie-eisen en chemische veiligheidsbeoordeling, Deel E, Tabel E-3.1

- De beschikbare informatie is onvoldoende om een conclusie te trekken over gevaren. Er is echter geen nadere informatie over stofeigenschappen nodig aangezien het onwaarschijnlijk is dat blootstelling optreedt onder de in de blootstellingsscenario's gerapporteerde omstandigheden. Dit beoordelingstype wordt bijvoorbeeld toegepast in de onderstaande gevallen:
 - als de informatie-eisen worden aangepast volgens bijlage XI.3 (route b en c), of
 - als wordt aangenomen dat blootstelling via de inhalatieroute afwezig is als gevolg van de lage dampdruk van de stof of de afwezigheid van stofdeeltjes onder de gebruiksomstandigheden.
- Nadere informatie voor de gevarenbeoordeling is nodig en er worden tests voorgesteld. Verwacht wordt dat de preliminaire maatregelen die zijn beschreven in de blootstellingsscenario's de blootstelling voldoende beheersen in de afwezigheid van resultaten uit de voorgestelde tests. Dit dient te worden gemotiveerd in de risicokarakterisering.

EUROPEAN CHEMICALS AGENCY
ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,
FI-00121 HELSINKI, FINLAND
ECHA.EUROPA.EU