

folkehelseinstituttet BIO4530: Regulatorisk toksikologi -våren 2004
Metoder: akutt, irritasjon/etsing og gjentatt eksponering - 1

Metoder: akutt, irritasjon/etsing og gjentatt eksponering

Erik Söderlund



"We've considered every potential risk, except the risks of avoiding all risks."

folkehelseinstituttet BIO4530: Regulatorisk toksikologi -våren 2004
Metoder: akutt, irritasjon/etsing og gjentatt eksponering - 2

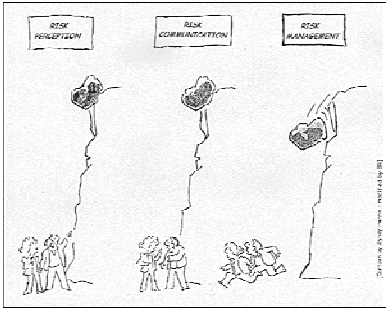
Risikovurdering av kjemikalier



Basic steps in risk assessment

folkehelseinstituttet BIO4530: Regulatorisk toksikologi -våren 2004
Metoder: akutt, irritasjon/etsing og gjentatt eksponering - 3

Risikovurdering av kjemikalier



folkehelseinstituttet BIO4530: Regulatorisk toksikologi -våren 2004
Metoder: akutt, irritasjon/etsing og gjentatt eksponering - 4

Effekter og eksponeringsgrupper som skal omfattes ved risikovurdering av kjemikalier

<p>Effekter</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akutt toksisitet • Irritasjon • Etsing • Gjentatt eksponering • Sensibilisering (allergi) • Mutagenitet • Karsinogenitet • Reproduksjonstoksisitet 	<p>Eksponeringsgrupper</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arbeidere • Forbrukere • Generelle befolkning • Spesielt sensitive grupper <p>Eksponeringsveier</p> <ul style="list-style-type: none"> • Svelging • Hudkontakt (og slimhinner) • Innånding • Spesielle veier (injeksjon, implantasjoner)
--	--

folkehelseinstituttet BIO4530: Regulatorisk toksikologi -våren 2004
Metoder: akutt, irritasjon/etsing og gjentatt eksponering - 5

Akutt toksisitet



folkehelseinstituttet BIO4530: Regulatorisk toksikologi -våren 2004
Metoder: akutt, irritasjon/etsing og gjentatt eksponering - 6

Akutt toksisitet
Avdekke helseskader som skyldes en enkelt eksponering

- LD 50 (OECD TG 401, 402, 403, ikke lenger i EU Annex V)
- "Acute Toxic Class" metoden (EU B.1 tris)
- Opp og ned metoden (OECD TG 425)
- "Acute Toxicity Fixed Dose" metoden (EU B.1 bis)

Limit tests (oral og dermal: 2000 mg/kg kv; Inhalasjon: 5 mg/l/4 t aerosoler/partikler og 20 mg/l/4t gasser/damper)

Identifisere de doser hvor toksiske effekter forekommer, type og graden av skadevirkninger og NOAEL

NOAEL-verdier bestemmes vanligvis ikke i studier av akutt toksisitet

Eksponeringsveier: Vanligvis oral, i tillegg inhalasjon for flyktige væsker (gasser/damper) og/eller dermal

folkehelseinstituttet BIO4530: Regulatorisk toksikologi -våren 2004
Metoder: akutt, irritasjon/etsing og gjentatt eksponering - 7

Vurdere testing for akutt toksisitet

Avdekke helseskader som skyldes en enkelt eksponering

Grunnlag for å vurdere ikke å teste for akutt toksisitet ved svelging

- Stoffet er etsende
- Stoffet antas ikke å føre til systemisk toksisitet ved doser lavere enn de som er etsende

Grunnlag for å vurdere ikke å teste for akutt toksisitet ved innånding

- Stoffet er etsende
- Stoffet er ikke akutt toksisk ved svelging og
- stoffet tas lett opp via mage-tarm-kanalen

Grunnlag for å vurdere å teste for akutt toksisitet ved hudeksponering

- Dersom toksiske effekter er funnet i tester for hud-/øyeirritasjon og/eller tester for hudallergi eller
- Stoffet tas lett opp igjennom huden og fører død (LD50 oral < 200 mg/kg) eller systemisk toksisitet ved svelging eller
- Det foreligger mulighet for omfattende hudeksponering (og LD50 oral < 2000 mg/kg)

folkehelseinstituttet BIO4530: Regulatorisk toksikologi -våren 2004
Metoder: akutt, irritasjon/etsing og gjentatt eksponering - 8

Vurdere testing for akutt toksisitet

Avdekke helseskader som skyldes en enkelt eksponering

Evaluering av toksikologiske data

Humandata

- Godt dokumenterte humandata viktig, spesielt når det gjelder subjektive symptomer (hodepine og lignende)
- Begrensninger i bruk av humandata ligger ofte i lav eksponering, mangelfull rapportering, manglende informasjon om eksponeringsnivåer, få personer som er eksponert, andre eksponeringsveier, osv

Dyreforsøk

- Standardtester for akutt toksisitet (OECD, EU Annex V)
- Ikke-standardtester (flere studier som viser tilsvarende resultater, case-by-case vurdering av de enkelte studier)
- Andre studier enn akutt toksisitetsstudier ("range findings studies", *in vivo* mikrokjernestudier)
- Ingen aksepterte *in vitro* metoder
- Strukturlikhet (lett vannløslige salter av stoffer som er akutt toksiske)

folkehelseinstituttet BIO4530: Regulatorisk toksikologi -våren 2004
Metoder: akutt, irritasjon/etsing og gjentatt eksponering - 9

Akutt toksisitet

Risikokarakterisering

Ved risikokarakteriseringen skal det legges vekt på:

- Formen på dose-respons kurven (dersom data er tilgjengelig)
- Hvilke deler av befolkningen som eksponeres (spesielle grupper som barn eldre, syke, osv)
- Stoffets flyktighet

Dersom det er "tilstrekkelig" forskjell mellom human eksponering og de(n) dose(r) som gir akutte skadevirkninger i forsøksdyr eller mennesker er det ikke nødvendig med ytterligere studier og det er ikke nødvendig med risikoreduserende tiltak.

Dersom det **ikke** kan konkluderes med at det **ikke** er nødvendig med ytterligere testing og at ytterligere studier i liten grad vil kunne forbedre risikovurderingen kan det være nødvendig med risikoreduserende tiltak. Krav om ytterligere testing kan være aktuelt dersom det foreligger "peak" eksponering via andre eksponeringsveier enn for de hvor man har informasjon om akutte skadevirkninger og hvor det **ikke** er mulig å ekstrapolere fra en eksponeringsvei til en annen.

folkehelseinstituttet BIO4530: Regulatorisk toksikologi -våren 2004
Metoder: akutt, irritasjon/etsing og gjentatt eksponering - 10

Akutt toksisitet

Jack: was working with epoxy last night. My lips swelled. Epoxy is really a poison!

Jim: I ate fish soup yesterday. My lips swelled too. Fish soup is poison, too!

folkehelseinstituttet BIO4530: Regulatorisk toksikologi -våren 2004
Metoder: akutt, irritasjon/etsing og gjentatt eksponering - 11

Irritasjon og etsing

Definisjoner og tester

Irritasjon og etsing er lokale effekter (opptrer der hvor stoffet først kommer i kontakt med kroppen).

Irriterende stoffer er stoffer som innen kort tid etter eksponering fører til lokale betennelsesreaksjoner - reversible effekter.

Etsende stoffer er stoffer som innen kort tid etter eksponering fører til ødelegges av vevet de kommer i kontakt med - irreversible effekter.

Det finnes egne sett av kriterier for å skille etsende mellom irriterende stoffer og fra stoffer som ikke har denne type effekter (se forskrift om klassifisering og merking av kjemikalier).

Aktuelle tester for hud- og øyeirritasjon er OECD TG 404 (24. april 2002; EU B.4) og OECD TG 405 (24. april 2002; EU B.5).

folkehelseinstituttet BIO4530: Regulatorisk toksikologi -våren 2004
Metoder: akutt, irritasjon/etsing og gjentatt eksponering - 12

Irritasjon og etsing

Irritasjon, våt sement

Etseskader etter eksponering for etylenoksid

folkehelseinstituttet BIO4530: Regulatorisk toksikologi -våren 2004
Metoder: akutt, irritasjon/etsing og gjentatt eksponering - 13

Irritasjon og etsing

Hensikt

- Avdekke om et stoff er eller sannsynligvis er irriterende/etsende for mennesker
- Om det ut fra dyrestudier eller *in vitro* studier må kunne antas at stoffet er irriterende/etsende for hud, øyne eller luftveiene
- Om det ut fra bruk av stoffet er holddepunkter for at det er irriterende/etsende for hud, øyne og slimhinner hos mennesker som eksponeres
- Få informasjon om eventuell forsknet effekt, graden av effekt og om denne er reversibel eller ikke

Vurder all tilgjengelig informasjon for stoffet testes in vivo for å unngå testing av stoffer som er etsende eller sterkt irriterende (benytte EU B.40 in vitro/ex vivo for å avdekke mulig hudirriterende potensiale)

Informasjon fra tester for irritasjon/etsing

- Hud: rødhet, skorpedannelse, væskeansamling eller vevsnekrose
- Øyne: Uklarhet i hornhinnen, irisskader, rødhet i bindehinnen, væskeansamling i bindehinnen, vedvarende eyeskade eller blindhet
- Luftveier: Ingen dyretest – vurdering oftest basert på human erfaring

folkehelseinstituttet BIO4530: Regulatorisk toksikologi -våren 2004
Metoder: akutt, irritasjon/etsing og gjentatt eksponering - 14

Irritasjon og etsing

Vurdering av dyre- og humandata

- Gode humandata kan gi verdifulle opplysninger om irritasjon ved hudkontakt og innånding. Ofte er humandata den eneste muligheten til å vurdere om et stoff kan irritere luftveiene. Erfaring har vist at det ofte er vanskelig å få gode humandata når det gjelder øyerritasjon.
- Ofte foreligger resultater fra flere dyrestudier som **ikke** tilfredsstillers dagens krav til testing. Dersom resultatene fra disse i stor grad er konsistente kan de gi tilstrekkelig informasjon om stoffets hud-/øyerriterende/etsende potensiale.
- Dersom det er stor grad av forskjell når det gjelder graden av irritasjon mellom de ulike studiene er det nødvendig å vurdere studiene individuelt og så velge det som er mest "pålitelig".
- Positive *in vitro* studier kan være tilstrekkelig til å konkludere at et stoff er hud- eller øyerriterende, men kan ikke benyttes til å konkludere at et stoff **ikke** er irriterende.
- Fysikalsk-kjemiske data (pH) kan benyttes til å identifisere stoffer som er etsende, men kan **ikke** benyttes til å si at et stoff er ikke-irriterende.
- Stoffer som har avfettende egenskaper kan føre til "hudirritasjon" (sprekkdannelse og hudavflassing).

folkehelseinstituttet BIO4530: Regulatorisk toksikologi -våren 2004
Metoder: akutt, irritasjon/etsing og gjentatt eksponering - 15

Irritasjon og etsing

Dose-responsammenheng

- Ut fra eksisterende OECD/EU tester for irritasjon er det **ikke** mulig å angi en ikke-irriterende konsentrasjon av stoffet. Det må i så fall foreligge data fra en rekke studier hvor stoffet er undersøkt ved ulike konsentrasjoner.
- I forbindelse med inhalasjonsstudier vil det være mulig å angi en konsentrasjon som ikke irriterer luftveiene. I slike tilfeller vil dose-respons kurven gi viktig informasjon om hvor meget eksponering må reduseres for å redusere risikoen for irritasjon.

Usikkerhet i de type studier som benyttes for å avdekke irriterende egenskaper

- Humanstudier lider ofte av at det er mangelfull rapportering av studiene, manglende angivelse av konsentrasjoner, subjektive effekter og lite antall personer som inngår i studiene.
- Studier utført etter gjeldende testretningslinjer vil gi entydig informasjon om stoffet har irriterende egenskaper i den arten det er studert og det er en generell oppfatning at stoffer som er irriterende i dyrestudier også er irriterende hos mennesker.
- *In vitro* studier som er godt mekanistisk funderte vil kunne benyttes til vurdere om et stoff er irriterende, men ikke omvendt.

folkehelseinstituttet BIO4530: Regulatorisk toksikologi -våren 2004
Metoder: akutt, irritasjon/etsing og gjentatt eksponering - 16

Irritasjon og etsing

Risikokarakterisering


- Dersom man kjenner til de konsentrasjoner av stoffet som ikke fører til irritasjon hos mennesker bør det gjøres en kvantitativ risikovurdering ved at disse konsentrasjoner sammenholdes med aktuell eksponerings nivåer.
- Dersom man ikke har kunnskap om hvilke konsentrasjoner som er ikke-irriterende bør det gjøres en "pragmatisk" vurdering av risiko basert på eksponeringsvei, graden av human eksponering og bruksmønstre.
- Ved vurdering av risiko for irritasjon skal det i alle tilfelle tas hensyn til:
 1. Foreligger det en sammenheng mellom dose(konsentrasjon) og graden av irritasjon;
 2. Gradens av irritasjon når kun en konsentrasjon/dose ble undersøkt;
 3. I hvilken grad skaden er reversibel eller ikke;
 4. Foreligger opplysninger om langvarig eller gjentatt eksponering for stoffet;
 5. Benyttes stoffet som sådan eller foreligger det i produkter;
 6. Relevante fysikalsk-kjemiske egenskaper (fysisk form, eventuelle hydrolyseprodukter, pH osv)

folkehelseinstituttet BIO4530: Regulatorisk toksikologi -våren 2004
Metoder: akutt, irritasjon/etsing og gjentatt eksponering - 17

Gjentatt eksponering

Lokale effekter er effekter som observeres der hvor stoffet først kommer i kontakt med kroppen

En systemisk effekt er en effekt som opptrer et annet sted enn der stoffet først kommer i kontakt med kroppen



Med kronisk og subkronisk toksisitet forstås skadelige effekter som først opptrer ved langvarig eller gjentatt eksponering. Reproduksjonstoksisitet, arvestofskade og kreft er effekter som ikke inngår når effekter som skyldes gjentatt eksponering vurderes. Kreft, arvestoff- og reproduksjonsskade vurderes separat i egne tester

folkehelseinstituttet BIO4530: Regulatorisk toksikologi -våren 2004
Metoder: akutt, irritasjon/etsing og gjentatt eksponering - 18

Gjentatt eksponering

Hensikt

- Hvilke skadevirkninger kan tenkes å opptre ved gjentatt eksponering – identifisering av målorganer og skadetyper
- Avdekke dose-responsammenhenger
- Identifisere en null-effekt-dose (NOAEL) som kan benyttes i risikokarakterisering

Tilgjengelige data

Humandata

- Epidemilogiske data
- Erfaring (enkelttilfeller, "case studies")

Dyredata

- Standard OECD/EU tester (subakutt, subkronisk og kronisk)
- "Spesialstudier" for å avdekke effekter som ikke lett plukkes opp i standardtester for gjentatt eksponering (nevrotoksisitet, immuntoksisitet og effekter på endokrine systemer)

folkehelseinstituttet BIO4530: Regulatorisk toksikologi -våren 2004
Metoder: akutt, irritasjon/etsing og gjentatt eksponering - 19

Gjentatt eksponering

Evaluering av data

Humandata

- Nyttige for å identifisere skadevirkninger, men kan sjelden benyttes alene for å kartlegge dose-responsammenhenger.
- Oftest blandet eksponering, hyppigheten av effektene er lave, antallet individer som er eksponert er lavt og ofte kan det være lang latensid før skadevirkninger oppstår
- Hetrogen sammensatt populasjon som eksponeres (kjønn, alder, sykdom, ernæring og genetisk sammensetning/polymorfismer)

Dyrestudier

- Velge den dyreart som er mest lik menneske når det gjelder toksikokinetikk og toksikodynamikk;
- Eller velge den art som er mest sensitiv
- Foretrekker tester som er mest relevante mht eksponeringsvei, hyppighet og varighet av eksponeringen.
- Tester hvor det er mulig å bestemme en NOAEL (LOAEL)
- Tester med lengre eksponering (en 90-dags test foretrekkes fremfor en 28-dags test).
- Tester som er utført etter GLP og aksepterte testretningslinjer foretrekkes.

folkehelseinstituttet BIO4530: Regulatorisk toksikologi -våren 2004
Metoder: akutt, irritasjon/etsing og gjentatt eksponering - 20

Gjentatt eksponering

Dose-respons sammenheng:

- Typen av skade
- Dose-effekt sammenheng
- Tid-effekt sammenheng
- Dose-respons sammenheng
- Tid-respons sammenheng
- Biologisk relevant effekt
- Reversibilitet
- Hyppigheten/variasjon av tilsvarende effekt i kontrolldyrene (historiske kontroller)

The graph plots Effect (Y-axis) against Dose (X-axis). It shows a sigmoidal curve. Key points on the x-axis are: NOEL (No Observed Effect Level), NOAEL (No Observed Adverse Effect Level), LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level), and NOAEL (Benchmark Dose). The y-axis is labeled 'Effect' and 'Adverse Effect'.

Identifisering av NOAEL:

Bestemmelse av NOAEL "Benchmark dose"

Lokale effekter:
For lokale effekter som først opptrer ved gjentatt eksponering bør det bestemmes en NOAEL (LOAEL)

Den kvantitative NOAEL-verdien (mg/kg/dag) er avhengig av antallet og avstand mellom de doser (konsentrasjoner) som benyttes i studiet. Eksisterende testretningslinjer anbefaler minst 3 dosegrupper + kontroll og den høyeste dosen skal gi en effekt, men ikke død eller tydelig lidelse, eller være minst 1000 mg/kg/dag. Den laveste dosen skal ikke gi noen effekt. Det bør benyttes 2 eller 4 gangers intervaller mellom dose.

folkehelseinstituttet BIO4530: Regulatorisk toksikologi -våren 2004
Metoder: akutt, irritasjon/etsing og gjentatt eksponering - 21

Gjentatt eksponering

Eksponeringsvurdering

- Hvilke eksponeringssituasjoner foreligger (yrke, forbruker, indirekte via miljø, kombinert)?
- Hvilken grad av eksponering foreligger (konsentrasjon i luft, mat, drikke, direkte hud)?
- Hvor hyppig skjer eksponeringen?
- Hvor lenge varer eksponeringen (kortvarig, langvarig)?
- Hvem eksponeres (enkeltpersoner, liten gruppe, alle, spesielle grupper)?
- Hva karakteriserer den eksponerte gruppen (kjønn, alder, spesielt høy eksponering, følsomme grupper som syke feilemnering)?
- Hva er den interne dosen, hva er måldosen?

folkehelseinstituttet BIO4530: Regulatorisk toksikologi -våren 2004
Metoder: akutt, irritasjon/etsing og gjentatt eksponering - 22

Gjentatt eksponering

Hva er, er ikke en "adverse" effekt?

En "ikke-adverse" (helsekadelig) effekt kan sies å være en biokjemisk, adferdsmessig, morfologisk eller fysisk forandring som **ikke** påvirker den generelle helsestatusen, vekst, utvikling eller levede hos det eksponerte individ (ecetoc technical report no 85, 2003).

```

graph TD
    Q0[Trinn 0: er det en forskjell mellom test og kontroll grupper?] -- Ja --> Q1[Trinn 1: skyldes forandringen i en effekt en eksponering?]
    Q0 -- Nei --> A0[Ytterligere vurdering ikke nødvendig]
    Q1 -- Ja --> Q2[Trinn 2: er effekten "adverse"?]
    Q1 -- Nei --> A1[Ytterligere vurdering ikke nødvendig]
    Q2 -- Ja --> A2[Effekten er "vist" å være "adverse"]
    Q2 -- Nei --> A3[Effekten er ikke "vist" å være "adverse"]
    
```

En "adverse" effekt er en biokjemisk forandring eller patologisk skade som enten alene eller i kombinasjon fører til effekter som negativt påvirker organismens funksjon eller reduserer organismens mulighet til å svare på andre miljøpåvirkninger

folkehelseinstituttet BIO4530: Regulatorisk toksikologi -våren 2004
Metoder: akutt, irritasjon/etsing og gjentatt eksponering - 23

Gjentatt eksponering

Trinn 1: forskjellen skyldes trolig ikke eksponering dersom:

- Det foreligger ingen åpenbar doserespons;
- Den skyldes observasjoner i ett eller et lite antall dyr, "outlier(s);
- Manglende presisjon i det endepunktet som måles;
- Er innen den normale variasjonen i historiske kontroller;
- Observert effekt klart forskjellig fra det som er forventet ut fra antatt virkningsmekanisme, gruppeeffekter osv.

Trinn 2: den observerte effekten er trolig ikke "adverse" dersom:

- Det er ingen forandring i dyrets generelle funksjoner eller i det organ eller vev som er påvirket
- Den er sekundær til en annen "adverse" effekt
- Det er en adaptiv respons
- Den er forbigående
- Effekten opptrer isolert (det foreligger ikke forandringer i andre parametre som assosieres med den observerte skadevirkning)
- Effekten er ikke et ledd i en kjede av kontinuerlige forandringer som utvikles med tid til en etablert type skade
- Den er en konsekvens av den eksperimentelle modellen som benyttes

Basert på ECETOC TR No 85, 2003

folkehelseinstituttet BIO4530: Regulatorisk toksikologi -våren 2004
Metoder: akutt, irritasjon/etsing og gjentatt eksponering - 24

Gjentatt eksponering

EU kriterier når R48 (alvorlige skadevirkninger ved gjentatt eller langvarig påvirkning) ikke skal anvendes:

- Kliniske observasjoner eller forandring i økning i kroppsvekt, forinntak eller vanninntak som kan ha en viss toksikologisk betydning, men som i seg selv ikke tyder på alvorlig skade.
- Små endringer i klinisk biokjemi, hematologi eller urinalyse som er tvilsom eller er av minimal toksikologisk betydning.
- Endringer i organvekt uten tegn til funksjonsforstyrrelser.
- Ulike tilpassningsreaksjoner og hudirritasjon.
- Når det er påvist artsspesifikke toksisitetsmekanismer som ikke anses relevante hos mennesker

folkehelseinstituttet BIO4530: Regulatorisk toksikologi -våren 2004
Metoder: akutt, irritasjon/etsing og gjentatt eksponering - 24

Gjentatt eksponering

Forhold som skal være vurdert før et gjentatt eksponeringsforsøk startes:

- Stoffets fysiske form (gass, væske, fast stoff, pulver)
- Fysikalsk-kjemiske parametere (løselighet, log Kow, damptrykk)
- Resultatet av tidligere toksikologiske studier
- Stoffets kjemiske struktur og eventuell likhet med andre stoffer med kjent toksisitet (SAR)
- Forurensninger i stoffet og mulig metabolitter eller nedbrytningsprodukter
- Relevante data når det gjelder å velge eksponeringsvei
- Nødvendigheten av å ta med ytterligere vev for morfologi og klinisk-kjemiske og hematologiske parametere

folkehelseinstituttet BIO4530: Regulatorisk toksikologi -våren 2004
Metoder: akutt, irritasjon/etsing og gjentatt eksponering - 26

Gjentatt eksponering

Kriterier for valg av 90-dagers og ikke 28-dagers test som den første testen for toksisitet ved gjentatt eksponering

- Stoffet antas å ha lav systemisk toksisitet, men kan føre til lungefibrose.
- Stoffet forventes å ha noe toksisitet, produksjonen antas å være økende og det foreligger toksikologisk informasjon som gjør det mulig å fastsette relevante testdoser.
- Typen av de antatte effekter er slik at de ikke vil kunne oppdages i et 28-dagers studie.
- Eksponeringsmønsteret (nivå, hyppighet og varighet) er slik at det er mer relevant med en 90-dagers studie enn en 28-dagersstudie.

Studier av spesifikke organeffekter

- For visse typer effekter gir standardtester for gjentatt eksponering ingen fullgod karakterisering av skaden, kun indikasjoner på skade (SAR).
- Nevrotoksistet: forandret morfologi, nevrofysiologi, adferd og nevrokjemi
- Immuntoksistet: immunsuppresjon og autoimmunitet.
- Effekter på endokrine systemer: skjoldbruskkjertel, gonader og binyrer - endringer i hormonnivåer (tyroksin, testosteron og adrenalin).

folkehelseinstituttet BIO4530: Regulatorisk toksikologi -våren 2004
Metoder: akutt, irritasjon/etsing og gjentatt eksponering - 27

Gjentatt eksponering

Risikokarakterisering

Anslå hyppigheten og alvorligheten av skadevirkninger som sannsynligvis vil oppetre i befolkningen ut fra beregnet eller målt eksponering for et stoff

- Identifisere kritiske effekter av stoffet
- Bestemme NOAEL (LOAEL) for de kritiske effekter av stoffet
- Velge den laveste kritiske NOAEL-verdien og benytte den i risikovurderingen av stoffet
- Vurdere relevante eksponeringsscenarier for stoffet
- Identifisere spesielt utsatt grupper i befolkningen
- Gjøre risikovurdering for yrkeseksponerte, forbrukere og personer som eksponeres indirekte fra miljøet
- Beregne sikkerhetsmarginer (Margins Of Safety, MOS-verdier)

MOS = NOAEL(LOAEL, Benchmark dose)/eksponeringsdose

folkehelseinstituttet BIO4530: Regulatorisk toksikologi -våren 2004
Metoder: akutt, irritasjon/etsing og gjentatt eksponering - 28

Gjentatt eksponering

Risikokarakterisering - konklusjoner

På bakgrunn av MOS-verdier eller kvalitativ vurdering av risiko for skadevirkninger å komme frem til en eller flere av følgende konklusjoner (eksisterende kjemikalier):

- Det er ikke behov for ytterligere informasjon eller testing
- Det er på dette tidspunkt ikke behov for ytterligere informasjon og/eller testing og det er ikke behov for ytterligere risikoreducerende tiltak utover de som benyttes i dag
- Det er et behov for å redusere risiko; risikoreducerende tiltak som allerede benyttes skal tas med i vurderingen

folkehelseinstituttet BIO4530: Regulatorisk toksikologi -våren 2004
Metoder: akutt, irritasjon/etsing og gjentatt eksponering - 29

Gjentatt eksponering

MOS-verdier

- MOS-verdi < 10 = grunn til bekymring, risikoreducerende tiltak
- MOS-verdi > 10 og < 50 = Ytterligere testing, bedret eksponeringskarakterisering, spesielt sensitive befolkningsgrupper
- MOS > 100 = Det er ikke behov for ytterligere informasjon eller testing
- Lavere MOS-verdier ved yrkeseksponering tolereres. Eksponering indirekte via miljøet eller for spesielt sensitive befolkningsgrupper vil kunne kreve høyere MOS-verdier enn 100

folkehelseinstituttet BIO4530: Regulatorisk toksikologi -våren 2004

The end

Exceeds occupational threshold limit value for a normal work period, and maximum legal limits for air pollution for ambient air quality.

Gjentatt eksponering

Gjentatt eksponering