

**Guida alle  
prescrizioni in materia di  
informazione e alla valutazione  
della sicurezza chimica  
Parte B: valutazione dei pericoli**

**Versione 2.1  
dicembre 2011**

## AVVISO LEGALE

Il presente documento contiene una serie di orientamenti sul regolamento REACH, che spiegano gli obblighi previsti dal regolamento e illustrano le relative modalità di adempimento. Ad ogni modo, si ricorda agli utenti che il testo del regolamento REACH è l'unico riferimento legale autentico e che le informazioni contenute nel presente documento non costituiscono un parere legale. L'Agenzia europea per le sostanze chimiche declina ogni responsabilità rispetto al contenuto del presente documento.

## CLAUSOLA DI ESCLUSIONE DELLA RESPONSABILITÀ

Questa è una traduzione di lavoro di un documento redatto originariamente in inglese, tradotto dal Centro di traduzione degli Organismi dell'Unione europea, che ha provveduto anche a controllarne la completezza. La sua formulazione tecnica/scientifica è stata esaminata dall'autorità competente italiana. Si noti che la versione originale è soltanto la versione inglese, disponibile anche su questo sito Internet.

## ***Guida alle prescrizioni in materia di informazione e alla valutazione della sicurezza chimica PARTE B: valutazione dei pericoli***

**Riferimento:** ECHA-11-G-09-IT  
**Data di pubblicazione:** dicembre 2011  
**Lingua:** IT

© Agenzia europea per le sostanze chimiche, 2011  
Copertina © Agenzia europea per le sostanze chimiche

La riproduzione è autorizzata a condizione che la fonte sia indicata nel modo seguente: "Fonte: Agenzia europea per le sostanze chimiche, <http://echa.europa.eu/>", e previa notifica scritta all'unità di comunicazione dell'ECHA ([publications@echa.europa.eu](mailto:publications@echa.europa.eu)).

Per inviare domande o osservazioni relative al presente documento, utilizzare il modulo di feedback della guida indicando il numero di riferimento del documento, la data di pubblicazione, il capitolo e/o la pagina cui si fa riferimento. Il modulo di feedback può essere reperito sul sito internet della guida dell'ECHA o direttamente attraverso il seguente collegamento:  
<https://comments.echa.europa.eu/Comments/FeedbackGuidance.aspx>

### **Agenzia europea per le sostanze chimiche**

Indirizzo postale: casella postale 400, 00121 Helsinki, Finlandia  
Sede: Annankatu 18, Helsinki, Finlandia

## PREFAZIONE

Il presente documento descrive le prescrizioni in materia di informazione a norma del regolamento REACH per quanto riguarda le proprietà delle sostanze, l'esposizione, gli utilizzi e le misure di gestione dei rischi, nonché la valutazione della sicurezza chimica. Fa parte di una serie di documenti orientativi redatti allo scopo di assistere tutte le parti interessate nella fase preparatoria in vista dell'adempimento degli obblighi ad essi incombenti ai sensi del regolamento REACH. Questi documenti contengono istruzioni dettagliate relative a una gamma di processi fondamentali collegati al regolamento REACH nonché a taluni metodi scientifici e/o tecnici specifici che le imprese o le autorità devono utilizzare conformemente alle disposizioni del regolamento.

I documenti di orientamento sono stati redatti e discussi nell'ambito dei progetti di attuazione di REACH (REACH Implementation Projects, RIP), sotto la guida dei servizi della Commissione europea, e con la partecipazione di parti interessate degli Stati membri, dell'industria e di organizzazioni non governative. Dopo essere stati accettati dalle autorità competenti degli Stati membri, i documenti di orientamento sono stati inoltrati all'ECHA per la pubblicazione e l'ulteriore aggiornamento. Tutti gli aggiornamenti della guida sono redatti dall'ECHA e sono successivamente soggetti a una procedura di consultazione con la partecipazione di parti interessate degli Stati membri, dell'industria e di organizzazioni non governative. I dettagli della procedura di consultazione sono disponibili all'indirizzo:

[http://echa.europa.eu/doc/about/organisation/mb/mb\\_14\\_2011\\_consultation\\_procedure\\_guidance.pdf](http://echa.europa.eu/doc/about/organisation/mb/mb_14_2011_consultation_procedure_guidance.pdf)

I documenti orientativi possono essere reperiti sul sito web dell'Agenzia europea per le sostanze chimiche

[http://echa.europa.eu/reach\\_en.asp](http://echa.europa.eu/reach_en.asp)

Altri documenti orientativi verranno pubblicati su questo sito web una volta ultimati o aggiornati.

Il presente documento fa riferimento al regolamento REACH (CE) n. 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 18 dicembre 2006<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Rettifica del regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 18 dicembre 2006, concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH), che istituisce un'Agenzia europea per le sostanze chimiche, che modifica la direttiva 1999/45/CE e che abroga il regolamento (CEE) n. 793/93 del Consiglio e il regolamento (CE) n. 1488/94 della Commissione, nonché la direttiva 76/769/CEE del Consiglio e le direttive della Commissione 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE e 2000/21/CE (GU L 396 del 30.12.2006); modificato da: il regolamento (CE) n. 1354/2007 del Consiglio, del 15 novembre 2007, che adegua il regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH), a seguito dell'adesione della Bulgaria e della Romania, il regolamento (CE) n. 987/2008 della Commissione dell'8 ottobre 2008 per quanto riguarda gli allegati IV e V; il regolamento (CE) n. 1272/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 2008, relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele; il regolamento n. 453/2010 della Commissione, del 20 maggio 2010, per quanto riguarda l'allegato II; il regolamento n. 252/2011 della Commissione, del 15 marzo 2011, per quanto riguarda l'allegato I; il regolamento n. 366/2011 della Commissione, del 14 aprile 2011, per quanto riguarda l'allegato XVII (acrilammide), il regolamento n. 494/2011 della Commissione, del 20 maggio 2011, per quanto riguarda l'allegato XVII (cadmio).

### Cronologia del documento

<b>Versione</b>	<b>Commento</b>	<b>Data</b>
Versione 1	Prima edizione	maggio 2008
Versione 1.1	Nell'ultimo paragrafo della sezione B.6.2.1 è stato inserito il riferimento corretto alla sezione R.7.12	ottobre 2008
Versione 2	È stato aggiunto il capitolo B.8	agosto 2011
Versione 2.1	Rettifica del CLP e modifiche editoriali	dicembre 2011

## Convenzione per la citazione del regolamento REACH

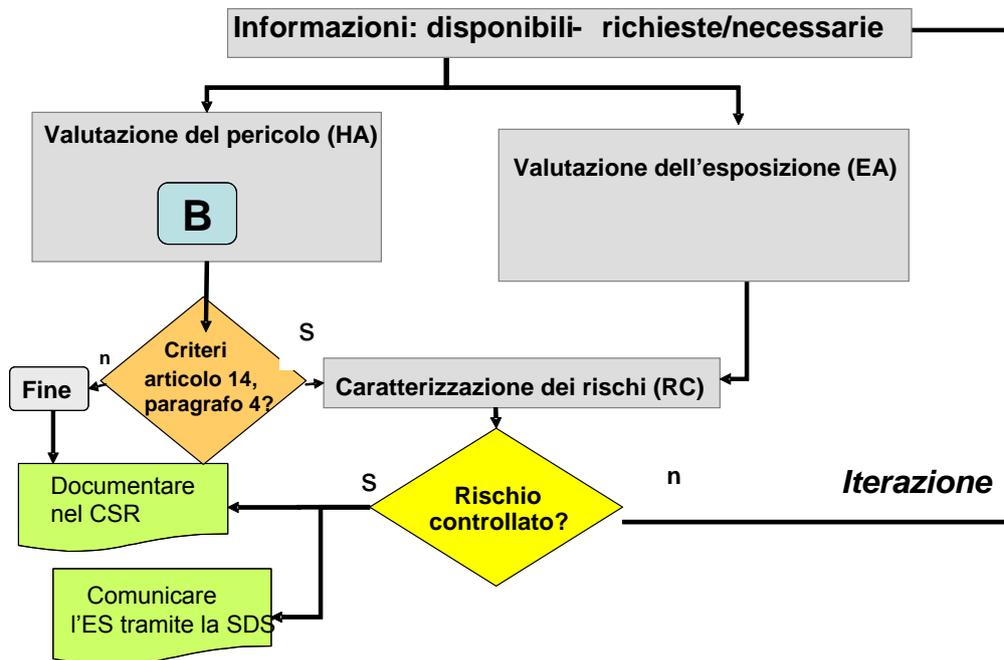
Se il regolamento REACH è citato alla lettera, la citazione è indicata dall'uso del corsivo tra virgolette.

## Tabella dei termini e delle abbreviazioni

Cfr. il capitolo R.20

## Schema

Il grafico seguente illustra la posizione del capitolo B.8 nel documento di orientamento



## SOMMARIO

<b>PREFAZIONE</b> .....	<b>3</b>
<b>B.1 INTRODUZIONE</b> .....	<b>10</b>
B.1.1Scopo del presente modulo.....	10
B.1.2Fasi della valutazione dei pericoli.....	10
<b>B.2 PROCESSO DI RACCOLTA DELLE INFORMAZIONI E VALUTAZIONE</b> .....	<b>11</b>
B.2.1Prescrizioni in materia di informazione a norma di REACH.....	11
B.2.2Raccolta delle informazioni e valutazione .....	11
<b>B.3 RACCOLTA DELLE INFORMAZIONI – ASPETTI PRATICI</b> .....	<b>14</b>
B.3.1Fonti di informazione.....	14
B.3.2Registrazione della strategia di ricerca (sezione R.3.2) .....	15
B.3.3Condivisione dei dati.....	15
<b>B.4 VALUTAZIONE DELLE INFORMAZIONI DISPONIBILI</b> .....	<b>16</b>
B.4.1Pertinenza.....	16
B.4.2Affidabilità .....	16
B.4.3Adeguatezza .....	16
B.4.3.1 Risultati dei test .....	16
B.4.3.2 Dati non derivanti da sperimentazione.....	17
B.4.3.3 Dati sull'uomo .....	18
B.4.4Valutazione e integrazione di tutte le informazioni disponibili compreso il peso dell'evidenza.....	19
<b>B.5 FATTORI PARTICOLARI CHE INFLUENZANO LE PRESCRIZIONI IN MATERIA DI INFORMAZIONE E LE STRATEGIE DI SPERIMENTAZIONE</b> .....	<b>20</b>
B.5.1Adattamenti a norma dell'allegato XI .....	20
B.5.2Altri fattori che determinano la necessità di maggiori informazioni.....	21
<b>B.6 ORIENTAMENTI SPECIFICI PER L'END POINT</b> .....	<b>22</b>
B.6.1Proprietà chimico-fisiche .....	22
B.6.1.1 Infiammabilità.....	23
B.6.1.2 Esplosività .....	24
B.6.1.3 Proprietà comburenti .....	24
B.6.1.4 Altre proprietà fisico-chimiche .....	25
B.6.2End point relativi alla salute umana .....	26
B.6.2.1 Orientamenti sulla tossicocinetica .....	27

B.6.2.2 Irritazione e corrosione.....	28
B.6.2.3 Sensibilizzazione della pelle e delle vie respiratorie.....	28
B.6.2.4 Tossicità acuta.....	29
B.6.2.5 Tossicità a dose ripetuta.....	30
B.6.2.6 Tossicità per la riproduzione e tossicità per lo sviluppo.....	31
B.6.2.7 Mutagenicità.....	32
B.6.2.8 Cancerogenicità.....	32
<b>B.6.3 End point ambientali.....</b>	<b>33</b>
B.6.3.1 Tossicità per l'ambiente acquatico.....	33
B.6.3.2 Tossicità dei sedimenti.....	35
B.6.3.3 Tossicità per i microrganismi presenti negli impianti di trattamento delle acque reflue.....	35
B.6.3.4 Degradazione/biodegradazione.....	36
B.6.3.5 Bioconcentrazione e bioaccumulo nell'ambiente acquatico.....	37
B.6.3.6 Bioaccumulo terrestre.....	37
B.6.3.7 Tossicità a lungo termine sugli uccelli.....	38
B.6.3.8 Tossicità terrestre.....	38
<b>B.7 DERIVAZIONE DI LIVELLI DI EFFETTO CON SOGLIA E SENZA SOGLIA.....</b>	<b>40</b>
<b>B.7.1 Caratterizzazione della relazione dose/concentrazione-risposta per la salute umana.....</b>	<b>40</b>
B.7.1.1 Obiettivi e aspetti chiave.....	40
B.7.1.2 Prescrizioni legislative per la determinazione dei DNEL.....	42
B.7.1.2.1 Derivazione del DNEL.....	42
B.7.1.2.2 Se non è possibile derivare alcun DNEL.....	42
B.7.1.3 Panoramica degli aspetti da considerare nella derivazione dei DNEL/DMEL.....	43
B.7.1.4 Come derivare uno o più DNEL.....	44
B.7.1.4.1 Identificare descrittori di dose e decidere in merito alla modalità di azione.....	44
B.7.1.4.2 Modifica del o dei descrittori di dose pertinenti per l'end point in un punto di partenza corretto.....	45
B.7.1.4.3 Applicazione di fattori di valutazione al punto di partenza corretto al fine di ottenere uno o più DNEL specifici per l'end point per il modello di esposizione pertinente.....	45
B.7.1.5 Derivazione del o dei DMEL per end point senza soglia.....	46
B.7.1.5.1 L'approccio "linearizzato".....	46
B.7.1.5.2 L'approccio basato su un "fattore di valutazione ampio" (approccio "EFSA").....	47
B.7.1.6 L'approccio qualitativo quando non è disponibile alcun descrittore di dose per un end point.....	47
B.7.1.7 Scegliere l'effetto o gli effetti principali sulla salute per i modelli di esposizione pertinenti.....	48
<b>B.7.2 Concentrazione prevedibile priva di effetti (PNEC) per l'ambiente.....</b>	<b>49</b>
B.7.2.1 Principi generali per la derivazione dei valori PNEC.....	49
B.7.2.2 Derivazione di PNEC per le acque dolci.....	51
B.7.2.3 Derivazione di PNEC per l'acqua marina.....	52
B.7.2.4 Derivazione di PNEC per sedimenti e suolo.....	52
B.7.2.5 Derivazione di PNEC per impianti di trattamento delle acque reflue (STP).....	53

B.7.2.6	Derivazione di PNEC per il comparto atmosferico .....	53
B.7.2.7	Derivazione di PNEC per predatori e predatori al vertice della catena alimentare .....	54
<b>B.8</b>	<b>AMBITO DELLA VALUTAZIONE DELL'ESPOSIZIONE.....</b>	<b>56</b>
<b>B.8.1</b>	<b>Contesto e scopo del capitolo .....</b>	<b>56</b>
<b>B.8.2</b>	<b>Principi generali.....</b>	<b>57</b>
<b>B.8.3</b>	<b>Stabilire se una valutazione dell'esposizione è richiesta .....</b>	<b>59</b>
<b>B.8.4</b>	<b>Ambito della valutazione dell'esposizione.....</b>	<b>60</b>
B.8.4.1	Ambito della valutazione dell'esposizione correlata a pericoli tossicologici per la salute dell'uomo.....	62
B.8.4.1.1	Pericoli acuti classificati.....	64
B.8.4.1.2	Pericoli a lungo termine classificati.....	64
B.8.4.1.3	Pericoli non classificati.....	64
B.8.4.2	Ambito della valutazione dell'esposizione correlata ai pericoli per l'ambiente.....	65
B.8.4.2.1	Pericoli classificati .....	67
B.8.4.2.2	Pericoli non classificati.....	67
<b>B.8.5</b>	<b>Tipi di valutazione dell'esposizione e di caratterizzazione dei rischi .....</b>	<b>68</b>
B.8.5.1	Salute umana.....	68
B.8.5.2	Ambiente .....	70
	<b>Appendice 1 Classi di pericolo definite nell'allegato I del regolamento (CE) n. 1272/2008.....</b>	<b>71</b>
	<b>Appendice 2 Classificazione concernente gli effetti per la salute umana a seguito di una esposizione a breve termine .....</b>	<b>72</b>
	<b>Appendice 3 Classificazione concernente gli effetti per la salute umana a seguito di esposizione a lungo termine.....</b>	<b>73</b>
	<b>Appendice 4 Classificazione concernente gli effetti per l'ambiente.....</b>	<b>74</b>

## TABELLE

Tabella B-7-1:	Fattori di estrapolazione del rischio da alte a basse dosi utilizzati per derivare un DMEL 47	
Tabella B-7-2:	Sintetizzare la derivazione di un DNEL/DMEL specifico dell'end point.....	49
Tabella B-8-1:	Valutazione dell'esposizione – panoramica.....	61
Tabella B-8-2:	Tipi di valutazione dell'esposizione e di caratterizzazione dei rischi per la salute umana ...	68

## FIGURE

Figura B-7-1:	Illustrazione delle differenti fasi della valutazione quantitativa dei rischi per la salute dell'uomo per end point con soglia.....	41
Figura B-8-1:	Panoramica del processo decisionale che porta alla necessità di condurre una valutazione dell'esposizione per la salute dell'uomo e per l'ambiente .....	60
Figura B-8-2:	Panoramica del processo decisionale per l'identificazione dell'ambito di applicazione richiesto per la valutazione dell'esposizione in relazione alla salute dell'uomo .....	63
Figura B-8-3:	Panoramica del processo decisionale per l'identificazione dell'ambito di applicazione richiesto per la valutazione dell'esposizione in relazione all'ambiente. ....	66



### B.1 INTRODUZIONE

#### B.1.1 Scopo del presente modulo

La Parte R, principalmente rivolta a tossicologi, ecotossicologi e valutatori dei rischi esperti, fornisce informazioni dettagliate e indicazioni approfondite in merito alla raccolta e alla valutazione di tutte le informazioni pertinenti e disponibili sulle proprietà intrinseche delle sostanze soggette a registrazione ai sensi del regolamento REACH, sulle prescrizioni in materia di informazione specificate dal regolamento, sull'identificazione di eventuali lacune di dati e sulla produzione di informazioni supplementari necessarie per soddisfare le disposizioni del regolamento. La parte R contiene orientamenti in merito a molte delle tematiche più complesse affrontate in REACH, fra cui le prescrizioni sulla sperimentazione di cui agli allegati da VII a X, le strategie di sperimentazione integrate (ITS) per ciascun end point e gli adattamenti del regime di sperimentazione standard in conformità della colonna 2 degli allegati da VII a X e dell'allegato XI.

Il presente modulo fornisce una panoramica più concisa sulle prescrizioni in materia di informazione a norma di REACH, sulle strategie di sperimentazione integrate per ciascun end point e sulle relative possibilità di adattamento. Il documento è destinato a coloro che, non essendo esperti, possono avere la necessità di capire l'approccio alla sperimentazione al fine di collaborare con personale esperto per compilare i fascicoli di registrazione e indica all'utilizzatore le sezioni pertinenti della più dettagliata Parte R, fornendo orientamenti introduttivi in merito a:

1. le prescrizioni in materia di informazione specificate in REACH
2. il processo di raccolta e valutazione di tutti i dati disponibili ai fini della loro adeguatezza, affidabilità e completezza
3. l'uso di tutti i dati compresi quelli derivanti da approcci e metodi di sperimentazione alternativi
4. gli orientamenti sulle strategie per ottenere dati supplementari necessari per la valutazione dei pericoli e per la classificazione ed etichettatura.

#### B.1.2 Fasi della valutazione dei pericoli

Nel presente modulo, così come nella corrispondente Parte R, gli orientamenti iniziano con una descrizione della variazione delle prescrizioni standard in materia di informazione a norma di REACH a seconda del tonnellaggio di una sostanza e del processo globale da seguire per ottemperare alle disposizioni del regolamento ([Capitolo B.2](#)). Le fasi del processo sono ulteriormente definite, partendo dalla fase di raccolta di tutte le informazioni disponibili e pertinenti ([Capitolo B.3](#)) e passando poi alla valutazione dei pericoli delle informazioni a disposizione, un processo che consta di tre elementi, che risultano nelle sezioni della relazione sulla sicurezza chimica:

Fase 1. Valutazione e integrazione delle informazioni disponibili (dal [Capitolo B.4](#) al [B.6](#))

Fase 2. Classificazione ed etichettatura

Fase 3. Derivazione dei livelli soglia per la salute umana e per l'ambiente ([Capitolo B.7](#))

La classificazione e l'etichettatura (fase 2) non sono più coperte dalla Parte B, ma il capitolo R.7 comprende orientamenti su quali informazioni possono essere considerate appropriate ai fini della classificazione e dell'etichettatura di sostanze. Nell'allegato I al regolamento (CE) n. 1272/2008 (regolamento CLP) sono forniti i criteri di classificazione ed etichettatura per le sostanze e le miscele.

## **B.2 PROCESSO DI RACCOLTA DELLE INFORMAZIONI E VALUTAZIONE**

### **B.2.1 Prescrizioni in materia di informazione a norma di REACH**

#### Prescrizioni standard in materia di informazione

L'articolo 10 del regolamento REACH indica le informazioni minime che devono essere presentate quale parte di una registrazione. Di norma, le prescrizioni in materia di informazione aumentano con l'aumentare del tonnellaggio fabbricato o importato, come indicato nell'articolo 12 del regolamento REACH; negli allegati da VI a XI del regolamento sono riportate in dettaglio le prescrizioni in materia di informazione relative a ciascuna fascia di tonnellaggio (cfr. anche Sezione R.2.1).

L'articolo 12, paragrafo 1 e l'allegato VI richiedono espressamente che il fascicolo di registrazione contenga tutte le informazioni fisico-chimiche, tossicologiche ed ecotossicologiche pertinenti di cui dispone il dichiarante. Queste devono quanto meno includere le informazioni di cui agli allegati da VII a X, tenendo in considerazione le norme generali per l'adattamento di tali regimi di sperimentazione standard, secondo quanto stabilito dall'allegato XI.

Le prescrizioni standard in materia di informazione ai fini della registrazione e della valutazione di una sostanza sono elencate nella colonna 1 dell'allegato VII per le sostanze registrate in quantitativi  $\geq 1$  t/a, dell'allegato VIII per quantitativi  $\geq 10$  t/a, dell'allegato IX per quantitativi  $\geq 100$  t/a e dell'allegato X per quantitativi  $\geq 1000$  t/a. Ogni volta che viene raggiunta una nuova soglia di tonnellaggio, occorre soddisfare le prescrizioni enunciate nell'allegato corrispondente. Ciò significa che le informazioni relative a una sostanza registrata, per esempio, per una fascia di tonnellaggio di 100 t/a devono rispettare le prescrizioni relative agli allegati VII e VIII nonché dell'allegato IX. Le informazioni precise richieste per ciascuna sostanza cambieranno in funzione del tonnellaggio, dell'uso e dell'esposizione. Gli allegati devono dunque essere considerati nella loro interezza e nel contesto degli obblighi generali di registrazione e di valutazione e dell'obbligo di cura.

#### Adattamenti delle prescrizioni standard in materia di informazione

Nella colonna 2 degli allegati da VII a X sono riportate le norme specifiche in base alle quali le informazioni standard prescritte possono essere omesse, sostituite con altre informazioni, fornite in una fase successiva o a un livello di tonnellaggio differente o adattate in altro modo. Oltre a queste norme specifiche, l'insieme di informazioni standard richiesto può essere adattato conformemente alle disposizioni dell'allegato XI. Tutti gli adattamenti delle prescrizioni standard in materia di informazione devono essere giustificati all'interno della registrazione e del CSR (ove previsto) e le motivazioni di ciascun adattamento devono essere riportate chiaramente.

Orientamenti più dettagliati in merito alle prescrizioni in materia di informazione e agli adattamenti appropriati sono fornite nella Parte R ai capitoli da R.1 a R.6, in cui vengono affrontati gli aspetti generali, e al capitolo R.7, che offre orientamenti specifici sui parametri fisico-chimici individuali e su endpoint relativi agli effetti sulla salute umana e sull'ambiente.

### **B.2.2 Raccolta delle informazioni e valutazione**

L'allegato VI descrive quattro fasi che il dichiarante deve seguire per ottemperare alle prescrizioni in materia di informazioni relative a una sostanza (cfr. anche Sezione R.2.2)

- Fase 1: raccolta e condivisione delle informazioni esistenti
- Fase 2: determinazione delle informazioni necessarie
- Fase 3: identificazione di lacune nelle informazioni
- Fase 4: produzione di nuove informazioni o proposta di una strategia di sperimentazione

## Parte B: valutazione dei pericoli

### Fase 1

Nella fase 1, il dichiarante deve raccogliere tutte le informazioni fisico-chimiche, tossicologiche ed ecotossicologiche pertinenti a sua disposizione, a prescindere dal fatto che informazioni per uno specifico end point siano o meno richieste allo specifico livello di . La raccolta deve comprendere i risultati di test disponibili secondo quanto stabilito dagli allegati da VII a X, i dati derivanti da altre sperimentazioni in vivo o in vitro, i dati generati mediante metodi non sperimentali (per esempio derivanti da relazioni quantitative struttura-attività (QSAR), mediante raggruppamento di sostanze, read across o peso dell'evidenza), dati epidemiologici e qualunque altro dato che possa essere utile a identificare la presenza o l'assenza di proprietà pericolose della sostanza.

Tali informazioni possono essere ottenute da diverse fonti quali i dati interni dell'azienda, di altri fabbricanti o importatori della sostanza grazie alla collaborazione all'interno di un SIEF (articolo 29 del regolamento REACH), mediante richiesta all'Agenzia (articolo 26 di REACH) o attraverso banche dati o altre fonti presenti in letteratura aperta o accessibili via Internet. Nella fase di raccolta delle informazioni è anche possibile stabilire l'appartenenza della sostanza a una categoria chimica appropriata (cfr. allegato XI, paragrafo 1.5) e alle informazioni che questa categoria fornisce (compreso il read across derivante da altre sostanze) nonché alle informazioni recuperabili da strumenti di calcolo, quali modelli (Q)SAR (sezioni R.4.3.2 e R.6).

In questa fase il dichiarante deve valutare tutte le informazioni disponibili e pertinenti sulle proprietà fisico-chimiche e relative al destino ambientale, alla tossicità e all'ecotossicità della sostanza ai fini della loro affidabilità, pertinenza, adeguatezza e completezza. Sebbene i criteri di affidabilità siano di natura generale, la decisione in merito all'affidabilità di una singola informazione (vale a dire come attribuire un determinato livello di affidabilità, per esempio utilizzando il punteggio Klimisch) è specifica dell'end point (sezione R.4.2).

Inoltre, il dichiarante è tenuto a raccogliere informazioni su esposizione, uso e misure di gestione dei rischi. A tal fine possono essere necessari maggiori dettagli, per esempio a fabbricazione (se all'interno dell'UE), l'uso, la manipolazione e lo smaltimento della sostanza o degli articoli che la contengono (ossia coprire l'intero ciclo di vita) nonché sulla natura dell'esposizione, vale dire via, frequenza e durata dell'esposizione. Prendendo in considerazione l'insieme di queste informazioni il dichiarante sarà in grado di stabilire se vi sia necessità di produrre ulteriori informazioni.

Tutte le attività di raccolta di informazioni devono essere accuratamente documentate, al fine di consentire una valutazione appropriata della completezza del fascicolo di registrazione e di evitare ripetizioni in una fase successiva; infatti, ciascun fabbricante o importatore (nonché utilizzatore a valle e distributore) è tenuto a riunire tutte le informazioni necessarie per assolvere gli obblighi imposti dal regolamento REACH e ad assicurarne la disponibilità per un periodo di almeno 10 anni dopo che ha fabbricato o importato la sostanza per l'ultima volta.

### Fase 2

Nella fase 2, il dichiarante deve identificare, a partire dagli allegati da VII a X, le prescrizioni standard in materia di informazioni in funzione del tonnellaggio che fabbricato o importa. È possibile che tali prescrizioni standard debbano essere adattate in base a criteri specifici relativi all'end point in questione, come indicato nella colonna 2 degli allegati, o in conformità dei criteri generali relativi all'adattamento delle prescrizioni in materia di informazioni di cui all'allegato XI (sezioni R.2.1 e R.5.1).

Nel caso di end point specifici, la colonna 2 indica le norme in base alle quali le informazioni standard possono essere omesse o sono necessarie. In molti casi, queste norme si riferiscono a informazioni relative ad altre proprietà o end point della sostanza in questione e anche tali informazioni devono essere affidabili, ossia devono essere state sottoposte alla valutazione di cui alla fase 1 (Capitolo R.7).

Quando il dichiarante si avvale dei criteri di cui all'allegato XI (ossia quelli relativi alla necessità scientifica di informazioni, alla possibilità tecnica di condurre sperimentazioni e alla esenzione in base all'esposizione) per eseguire adattamenti delle prescrizioni standard in materia di informazioni, deve basarsi su informazioni affidabili e adeguate secondo quanto specificato

## Parte B: valutazione dei pericoli

nell'allegato XI e deve documentare tale scelta conformemente agli orientamenti forniti (sezione R.5.1).

Qualora non siano soddisfatti i criteri di cui all'allegato III, alle sostanze soggette a regime transitorio fabbricate o importate in una fascia di tonnellaggio pari o superiore a 1 t/a, ma inferiore a 10 t/a, si applicano norme specifiche. In tal caso, le prescrizioni standard in materia di informazioni sono limitate a tutte le informazioni fisico-chimiche, tossicologiche ed ecotossicologiche pertinenti e a disposizione del dichiarante e, quanto meno, agli end point fisico-chimici dell'allegato VII. Il dichiarante deve documentare accuratamente che i criteri di cui all'allegato III non sono soddisfatti, presentando informazioni affidabili e disponibili sulle proprietà pertinenti per i criteri di classificazione e/o sugli usi, se del caso. Nella Parte R sono riportate indicazioni più dettagliate in merito all'adattamento delle prescrizioni in materia di informazioni per le sostanze che rientrano nell'allegato VII (sezioni R.2.1 e R.2.3).

### Fase 3

Nella fase 3, il dichiarante confronta le informazioni necessarie per la sostanza identificata nella fase 2 con le informazioni affidabili e pertinenti già disponibili identificate nella fase 1. Nel caso di end point per i quali le prescrizioni stabilite dal regolamento REACH non possono essere soddisfatte con informazioni disponibili e pertinenti, i dati devono essere ottenuti conformemente alle procedure previste dalla fase 4.

### Fase 4

Quando, nella fase 3, vengono identificate delle lacune di dati in merito alle prescrizioni in materia di informazione degli allegati VII o VIII, il dichiarante deve condurre una prova in conformità dell'articolo 13.

Quando, nella fase 3, vengono identificate delle lacune di dati in merito alle prescrizioni in materia di informazioni di cui agli allegati IX o X, il dichiarante deve elaborare una proposta di sperimentazione e includerla nel fascicolo di registrazione ai sensi dell'articolo 10, lettera a), punto ix). In attesa dei risultati di tale sperimentazione, il dichiarante deve mettere in atto e/o raccomandare misure di gestione dei rischi provvisorie e includerle nello scenario di esposizione e nella relazione sulla sicurezza chimica quale documentazione per il controllo dei rischi (cfr. allegato I, paragrafo 0.5, a REACH).

Per ciascun end point presente nella colonna 1 degli allegati da VII a X, è stata generata una strategia di sperimentazione integrata (ITS) volta a fornire orientamenti specifici per l'end point su come raccogliere e valutare le informazioni disponibili e prendere in considerazione la necessità di nuovi dati e strategie di sperimentazione diverse. Una panoramica di queste strategie di sperimentazione viene presentata nel [Capitolo B.6](#) ed è possibile trovare maggiori dettagli in merito nelle sezioni da R.7.1 a R.7.11.

### B.3 RACCOLTA DELLE INFORMAZIONI – ASPETTI PRATICI

Nel capitolo R.3 vengono fornite indicazioni dettagliate in merito alle strategie di ricerca di informazioni e alle fonti di informazioni consultabili nella prima fase, particolarmente critica, durante la quale occorre riunire tutte le informazioni disponibili su una sostanza o le informazioni che possono risultare utili per conoscere le proprietà di detta sostanza. Le sezioni successive del presente documento offrono solo una breve sintesi delle direttive e dei suggerimenti forniti nei capitoli menzionati della parte R.

#### B.3.1 Fonti di informazione

Ai sensi di REACH, i dichiaranti sono obbligati a raccogliere e presentare tutte le informazioni pertinenti e disponibili relative alle proprietà intrinseche di una sostanza, a prescindere dalla quantità fabbricata o importata, incluse (cfr. anche sezione R.3.1):

- identità della sostanza
- proprietà fisico-chimiche
- esposizione/usi/frequenza e applicazioni
- tossicità per i mammiferi
- tossicocinetica (Sezione R.7.12)
- categorie chimiche (Sezione R.6.2)
- ecotossicità
- destino ambientale, compresa la degradazione chimica e biotica

Una prima fase critica consiste nel riunire tutte le informazioni disponibili su una sostanza e ogni informazione pertinente che possa chiarirne le proprietà. È possibile ottenere tali informazioni da diverse fonti fra le quali, ma non esclusivamente:

- file interni società delle aziende e delle associazioni di categoria (compresi i risultati di test)
- banche dati e basi di dati compilati
- insiemi di dati riconosciuti come il programma sulle sostanze chimiche ad alto volume di produzione (HPV Chemical Program) dell'OCSE
- pubblicazioni
- motori di ricerca Internet e siti web pertinenti
- modelli (Q)SAR (sezione R.6.1)
- condivisione dei dati nel forum per lo scambio di informazioni sulle sostanze (SIEF)

Ulteriori informazioni e orientamenti sul tipo di dati che possono risultare utili corredati da un elenco di articoli che possono aiutare a cercare informazioni in materia di pericoli per la salute, nonché un elenco indicativo di alcune delle principali banche e basi di dati disponibili, possono essere reperiti nelle Sezioni da R.3.1 a R.3.4. Inoltre, un elenco di modelli (Q)SAR è disponibile alla pagina web dell'ECB (<http://ecb.jrc.it/QSAR>).

## Parte B: valutazione dei pericoli

### B.3.2 Registrazione della strategia di ricerca (sezione R.3.2)

La strategia di ricerca esatta per una particolare sostanza dipenderà in gran parte dalla sostanza stessa. Qualunque sia la strategia utilizzata, è importante registrare i criteri di ricerca utilizzati, il percorso e la cronologia, nonché i relativi esiti.

### B.3.3 Condivisione dei dati

Ai sensi dell'articolo 29 di REACH, qualora vi sia più di un dichiarante potenziale per tutte le sostanze soggette a un regime transitorio verrà istituito un forum per lo scambio di informazioni sulle sostanze (SIEF). Lo scopo del SIEF sarà quello di facilitare la condivisione delle informazioni ai fini della registrazione ed evitare duplicazioni di studi. A tal proposito è necessario raggiungere un accordo sui diritti di accesso agli studi relativi alla sperimentazione sugli animali in conformità delle condizioni obbligatorie di condivisione dei dati all'interno del SIEF. In genere, il SIEF deve raggiungere un accordo e presentare congiuntamente le informazioni derivate dall'applicazione degli allegati da VII a XI sulla sperimentazione, la classificazione ed etichettatura della sostanza ed eventuali proposte per ulteriori sperimentazioni. Orientamenti più dettagliati in merito a questo aspetto sono forniti all'interno della *Guida alla condivisione dei dati*.

### B.4 VALUTAZIONE DELLE INFORMAZIONI DISPONIBILI

Tutte le informazioni disponibili raccolte su una sostanza devono essere valutate, per verificarne l'adeguatezza ai fini della classificazione ed etichettatura, per la determinazione dello stato di sostanza PBT o vPvB e per la derivazione di un descrittore di dose da utilizzare nel corso della valutazione della sicurezza chimica (CSA). Le informazioni devono essere valutate in merito a completezza (verificare che le informazioni disponibili soddisfino le prescrizioni stabilite da REACH) e qualità (pertinenza, affidabilità e adeguatezza).

#### B.4.1 Pertinenza

Per pertinenza si intende il grado di appropriatezza dei dati e delle prove condotte in relazione all'identificazione di un particolare pericolo o alla caratterizzazione dei rischi.

#### B.4.2 Affidabilità

Per affidabilità si intende la qualità propria di un rapporto di saggio o di una pubblicazione relativa a una metodologia preferibilmente standardizzata e il modo in cui vengono descritti la procedura sperimentale e i risultati al fine di dimostrare la chiarezza e la plausibilità dei risultati. È importante fare una distinzione fra metodi affidabili e informazioni affidabili.

Il codice Klimisch (Sezione R.4.2) è un sistema di punteggio per l'affidabilità dei dati. Il sistema è costituito da 4 categorie di affidabilità:

1. affidabile senza restrizioni
2. affidabile con restrizioni
3. non affidabile
4. non attribuibile

Questo e altri sistemi di punteggio analoghi consentono di classificare e organizzare le informazioni per successive revisioni.

Nuove prove tossicologiche ed ecotossicologiche devono essere effettuate in conformità dei principi di buona pratica di laboratorio e preferibilmente utilizzando un protocollo regolatorio accettabile (quali i protocolli UE e OCSE). I dati esistenti possono essere stati prodotti prima dell'entrata in vigore dei criteri di buona pratica di laboratorio e della standardizzazione dei metodi, pertanto l'affidabilità degli studi esistenti deve essere attentamente valutata.

#### B.4.3 Adeguatezza

Per adeguatezza si intende l'utilità dei dati ai fini della valutazione dei pericoli e dei rischi.

##### B.4.3.1 Risultati dei test

###### Uso di risultati di test ottenuti mediante metodi UE o internazionali standardizzati

A norma dell'articolo 13, paragrafo 3 di REACH, i saggi necessari a produrre informazioni sulle proprietà intrinseche delle sostanze devono essere condotti in conformità dei metodi di prova contemplati in un regolamento della Commissione o dei metodi di prova internazionali riconosciuti idonei dalla Commissione o dall'Agenzia. I saggi e le analisi tossicologiche o ecotossicologiche devono essere condotte in conformità dei principi stabiliti dalla buona pratica di laboratorio (GLP). Il nuovo regolamento sui metodi di prova (regolamento (CE) n. 440/2008 della Commissione) comprende tutti i metodi di prova precedentemente inclusi nell'allegato V alla direttiva 67/548/CEE.

## Parte B: valutazione dei pericoli

I dati generati mediante uno qualunque di tali metodi sono di per sé considerati adeguati ai fini del regolamento. Altri metodi di prova standardizzati a livello internazionale potranno essere considerati adeguati in futuro dalla Commissione o dall'Agenzia per la generazione di dati ai fini del regolamento.

È intenzione della Commissione adattare al progresso tecnico il regolamento sui metodi di prova ogniqualvolta un nuovo metodo di prova venga elaborato, validato scientificamente e accettato ai sensi del regolamento dai coordinatori nazionali degli Stati membri.

### Uso di risultati di test ottenuti mediante altri metodi

I risultati di test ottenuti mediante altri tipi di esperimenti e/o non in conformità dei principi di buona pratica di laboratorio possono comunque essere considerati adeguati per l'uso a norma di REACH, purché vengano rispettate le condizioni prescritte nell'allegato XI, paragrafo 1.1 al regolamento REACH.

### Uso di dati *in vitro* nell'ambito di REACH

Quando si valuta l'adeguatezza di dati *in vitro* sono necessarie alcune considerazioni specifiche. Occorre distinguere fra l'idoneità della metodologia e l'adeguatezza dei dati prodotti da un metodo. Nell'ambito di REACH sono attualmente considerate idonee due categorie di dati *in vitro*:

- metodi validati. Alcuni esempi comprendono saggi *in vitro* per la corrosione cutanea e saggi *in vitro* di genotossicità come il test di Ames per la mutagenicità in *Salmonella typhimurium*.
- Saggi *in vitro* che soddisfano i criteri di prevalidazione riconosciuti a livello internazionale, per esempio, dal Centro europeo per la convalida di metodi alternativi (ECVAM).

I criteri per la completa validazione e accettazione di un metodo di prova (compresi i saggi *in vitro*) sono forniti nel documento di orientamento GD 34 dell'OCSE (Sezione R.4.3.1, tabella R.4.-1).

### Uso di informazioni adeguate ottenute mediante metodi *in vitro*

Informazioni adeguate derivanti da studi *in vitro* possono essere utilizzate nelle seguenti forme:

- informazioni derivanti da saggi *in vitro* validati scientificamente e accettati a fini regolatori possono sostituire completamente o parzialmente le sperimentazioni condotte sugli animali a seconda dello scopo per il quale il metodo di prova è stato validato. Un criterio fondamentale per l'accettazione ai sensi della normativa è l'adeguatezza delle informazioni generate in detto saggio *in vitro* per la classificazione e l'etichettatura e/o la valutazione dei rischi;
- informazioni derivanti da metodi *in vitro* idonei possono essere utilizzate per l'adattamento di un regime di sperimentazione standard secondo quanto stabilito nell'allegato XI. Per maggiori dettagli, cfr. Sezione R.4.3.1.

### **B.4.3.2 Dati non derivanti da sperimentazione**

I dati non derivanti da sperimentazione sono dati generati mediante modelli (Q)SAR e sistemi esperti e dati ottenuti attraverso approcci di raggruppamento di sostanze (approcci di categorie chimiche e approcci di sostanze analoghe).

#### Dati basati sui metodi (Q)SAR

I dati (Q)SAR possono supportare la mancata esecuzione della sperimentazione o fungere da punto di partenza per ulteriori sperimentazioni. Ai sensi dell'allegato XI del REACH, i risultati ottenuti mediante (Q)SAR possono essere utilizzati in luogo della sperimentazione quando sono soddisfatte tutte le seguenti condizioni:

- i risultati sono derivati da un modello (Q)SAR di cui è stata stabilita la validità scientifica,
- la sostanza rientra nel campo di applicabilità del modello (Q)SAR,

## Parte B: valutazione dei pericoli

- i risultati sono idonei ai fini della classificazione e dell'etichettatura e/o della valutazione dei rischi e
- è fornita una documentazione adeguata e affidabile del metodo applicato.

Se una qualunque delle suddette condizioni non è soddisfatta, i risultati basati sui metodi (Q)SAR non possono essere utilizzati in luogo della sperimentazione, ma possono essere utilizzati come parte di un approccio basato sul peso dell'evidenza.

Una guida sui modelli (Q)SAR può essere reperita nella guida al regolamento REACH, capitolo R.6: Q(SAR) e raggruppamento di sostanze chimiche ([http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/information\\_requirements\\_r6\\_en.pdf?version=20\\_08\\_08](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_r6_en.pdf?version=20_08_08)), mentre sul sito dell'OCSE ([www.oecd.org/env/existingchemicals/qsar](http://www.oecd.org/env/existingchemicals/qsar)) sono disponibili informazioni sulle modalità per valutarne la validità. I modelli (Q)SAR devono essere documentati mediante l'utilizzo del formato di comunicazione del modello (Q)SAR (QMRF). La valutazione della validità del modello (Q)SAR e dell'affidabilità delle stime (Q)SAR deve essere corredata da una valutazione della pertinenza della previsione ai fini regolatori che comprende una valutazione della completezza. Orientamenti esaustivi in merito ai modelli (Q)SAR e ai sistemi esperti sono forniti nella Sezione R.6.1, nella quale si approfondiscono i seguenti aspetti:

- come stabilire la validità di un modello (Q)SAR,
- come stabilire l'adeguatezza di un risultato di un modello (Q)SAR per fini regolatori,
- come documentare e giustificare l'uso regolatorio di un modello (Q)SAR e
- dove trovare informazioni sui modelli (Q)SAR.

### Dati ottenuti mediante approcci basati sul read-across e sul raggruppamento di sostanze

Gli approcci basati sul read-across e sul raggruppamento di sostanze possono essere utilizzati per soddisfare le prescrizioni in materia di informazioni a norma di REACH. Un dichiarante che si avvale di tali metodi deve fornire una giustificazione scientifica e dimostrare che l'approccio utilizzato è adeguato ai fini del regolamento (classificazione ed etichettatura e/o valutazione dei rischi). L'adeguatezza dell'approccio deve essere valutata per ogni singola sostanza di interesse. Orientamenti esaustivi in merito agli approcci basati sul raggruppamento di sostanze sono forniti nella Sezione R.6.2, nella quale si approfondiscono i seguenti aspetti:

- il concetto di categoria, la sua base meccanicistica e la relazione fra categorie e QSAR,
- i principali approcci volti a colmare le lacune di dati, quali read-across, analisi di tendenze e modelli QSAR,
- le procedure sequenziali relative al read-across di analoghi e alle categorie chimiche,
- problematiche specifiche da considerare per particolari tipi di categorie e
- aspetti pratici nell'elaborazione e documentazione di approcci basati sulle categorie.

### **B.4.3.3 Dati sull'uomo**

Esistono quattro tipi principali di dati sull'uomo che possono essere presentati e utilizzati per scopi differenti:

1. gli studi epidemiologici analitici su popolazioni esposte (studi caso-controllo, studi di coorte e studi trasversali) sono utili per identificare una relazione fra l'esposizione umana e gli effetti che provoca e possono fornire i dati migliori per la valutazione dei rischi;
2. gli studi epidemiologici descrittivi o di correlazione sono utili per identificare ambiti destinati a ulteriore ricerca, ma non sono particolarmente utili per la valutazione dei rischi in quanto, spesso, consentono di identificare solo schemi o tendenze senza stabilire quale sia l'agente causale o il grado di esposizione dell'uomo;

## Parte B: valutazione dei pericoli

3. gli studi di casi (*case report*) possono dimostrare gli effetti che non possono essere osservati sulla base di studi sugli animali da laboratorio. È necessario compiere una valutazione approfondita dell'affidabilità e della pertinenza degli studi di casi, poiché spesso mancano informazioni fondamentali, per esempio, su purezza della sostanza, esposizione dell'uomo ed effetti.
4. Studi controllati condotti su volontari sono raramente accettabili. La sperimentazione su volontari è fortemente scoraggiata ma, quando sono già disponibili dati di buona qualità, questi devono essere utilizzati, quando appropriato, in casi opportunamente giustificati.

### **B.4.4 Valutazione e integrazione di tutte le informazioni disponibili compreso il peso dell'evidenza**

L'approccio basato sul peso dell'evidenza [weight of evidence (WoE)] non è un termine scientificamente ben definito né un concetto definito formalmente e concordato. Esso implica la valutazione di pertinenza, affidabilità e adeguatezza di ogni singola informazione disponibile, confrontando le varie informazioni per giungere a una conclusione in merito ai pericoli. Tale processo richiede sempre un giudizio da parte di esperti. È importante documentare e comunicare in maniera affidabile, coerente e trasparente come l'approccio basato sull'evidenza sia stato utilizzato.

## B.5 FATTORI PARTICOLARI CHE INFLUENZANO LE PRESCRIZIONI IN MATERIA DI INFORMAZIONE E LE STRATEGIE DI SPERIMENTAZIONE

### B.5.1 Adattamenti a norma dell'allegato XI

Come notato nella [Sezione B.2.2](#), gli adattamenti alle prescrizioni standard in materia di informazione a norma di REACH sono possibili nel rispetto di determinate condizioni; in aggiunta alle considerazioni specifiche per ciascun end point elencate nella colonna 2 degli allegati da VII a X, nell'allegato XI vengono definite tre aree per l'adattamento.

1. La sperimentazione non appare necessaria dal punto di vista scientifico:

i dati esistenti, gli approcci basati sul peso dell'evidenza, i metodi non basati sulla sperimentazione e i metodi *in vitro* sono in grado di fornire informazioni che possono essere considerate valide, affidabili, pertinenti e adeguate per lo scopo desiderato (classificazione ed etichettatura, valutazione delle proprietà PBT e/o valutazione dei rischi). Orientamenti più dettagliati in merito sono forniti nella Sezione R.5.2.1.

2. La sperimentazione è tecnicamente impossibile:

la sezione 2 dell'allegato XI del REACH stabilisce che la sperimentazione per un end point specifico può essere omessa se è tecnicamente impossibile realizzare lo studio in ragione delle proprietà della sostanza:

- la sperimentazione può essere omessa in virtù delle proprietà fisico-chimiche di una sostanza, quali bassa solubilità nell'acqua, tensione di vapore, reattività, ecc. che impediscono l'applicazione di determinati metodi di prova;
- la somministrazione di dosi precise e costanti di una sostanza può risultare impossibile a causa delle sue proprietà chimico-fisiche, per esempio saggi con composti non solubili in acqua per quanto riguarda la tossicità nei pesci e in colture cellulari immerse.

Orientamenti più dettagliati in merito questi aspetti sono forniti nella Sezione R.5.2.2.

3. Esenzioni o sperimentazioni che tengono conto dell'esposizione adattate specificatamente a una sostanza:

in determinate situazioni, lo schema di esposizione della sostanza da registrare può giustificare l'adattamento della strategia di sperimentazione comportando una esenzione, la generazione, la sostituzione o la modifica degli studi richiesti per la conformità al regolamento REACH. Ulteriori informazioni e orientamenti sugli scenari di esposizione che consentono l'esenzione o determinano la necessità di informazioni sono riportate nell'allegato VIII (sezioni 8.6 e 8.7), negli allegati IX, X e XI a REACH nonché nel Capitolo R.5.1 e nel Capitolo R.7 della presente Guida.

Eventuali adattamenti devono essere opportunamente giustificati e documentati sulla base di un approccio qualitativo o semi-quantitativo basato sul peso dell'evidenza (in funzione delle opzioni della colonna 2) oppure su una valutazione quantitativa dell'esposizione in conformità dell'allegato I, che comprenda anche lo sviluppo di scenari di esposizione (in funzione delle opzioni riportate nell'allegato XI).

## Parte B: valutazione dei pericoli

### B.5.2 Altri fattori che determinano la necessità di maggiori informazioni

#### Tossicocinetica

Le informazioni sulla tossicocinetica di una sostanza possono identificare il tipo e il disegno di studio ottimali, comprese le impostazioni relative al dosaggio, o rendere superflue ulteriori sperimentazioni. Maggiori informazioni sulla tossicocinetica possono essere reperite nella Sezione R.7.12.

#### Sostanze che richiedono considerazioni speciali fase durante la sperimentazione

Le informazioni e i metodi opportuni utilizzati per le sostanze designate come *sostanze non standard, sostanze complesse o sostanze di composizione sconosciuta o variabile, prodotti di una reazione complessa o materiali biologici (UVCB)*, devono essere valutati caso per caso. Ulteriori orientamenti su dette considerazioni sono forniti nella Sezione R.7.13.

## B.6 ORIENTAMENTI SPECIFICI PER L'END POINT

Il Capitolo R.7 comprende orientamenti specifici dettagliati sulla raccolta, la valutazione e, se del caso, la generazione di informazioni sulle proprietà chimico-fisiche e sui diversi end point relativi alla salute umana e all'ambiente al fine di aiutare i dichiaranti a fornire informazioni adeguate e pertinenti per la registrazione a norma di REACH.

Una componente cruciale di queste sezioni dedicate a end point specifici è costituita dalla strategia di sperimentazione integrata (ITS) che fornisce orientamenti su come definire e generare informazioni pertinenti sulle sostanze allo scopo di ottemperare alle prescrizioni imposte da REACH.

Il presente documento indica i principi di base degli orientamenti forniti per ciascun end point all'interno della sezione R, da consultarsi per informazioni e suggerimenti più approfonditi. È inoltre opportuno tenere bene a mente le seguenti considerazioni generali relative agli orientamenti specifici per gli end point:

- gli end point nella valutazione dei pericoli sono correlati:  
le informazioni raccolte nell'ambito di un end point possono influenzare la valutazione dei pericoli/rischi di un altro end point e possono essere utilizzati in più di un end point.
- i metodi per generare informazioni aggiuntive devono essere affidabili:  
i nuovi saggi devono essere condotti in conformità dei metodi di prova specificati in un regolamento della Commissione o mediante metodi riconosciuti idonei dalla Commissione o dall'Agenzia. Nuovi saggi (eco)tossicologici devono essere condotti in conformità della buona pratica di laboratorio o di altri standard confrontabili.
- Occorre tenere in considerazione i prodotti di degradazione e i metaboliti:  
possono risultare necessari studi ulteriori per i prodotti di degradazione e i metaboliti qualora siano considerati pertinenti ai fini della valutazione della sicurezza chimica, della valutazione delle proprietà PBT o della classificazione ed etichettatura.
- Deve essere selezionata la via d'esposizione appropriata per i saggi sulla tossicità:  
la scelta della via di esposizione deve prendere in considerazione tutte le informazioni disponibili, quali proprietà fisico-chimiche della sostanza e le vie di esposizione pertinenti per l'uomo. È possibile procedere a un'estrapolazione da via a via in base a una valutazione caso per caso.

Per ciascun end point per il quale sono disponibili o necessarie informazioni, deve essere elaborato un sommario esauriente di studio in IUCLID 5. Se è disponibile più di uno studio sullo stesso end point (per esempio più di una prova o dati sia sperimentali che non sperimentali), occorre identificare lo studio chiave. Generalmente, lo studio chiave coincide con lo studio dal quale emerge la preoccupazione più elevata, a meno che non vi sia una giustificazione per considerarlo inadeguato o non valido. In tal caso, deve essere elaborato un sommario esauriente di studio anche in relazione allo studio che dimostra il più elevato grado di preoccupazione rispetto allo studio chiave, anche qualora quest'ultimo non venga utilizzato per la valutazione dei pericoli.

### B.6.1 Proprietà chimico-fisiche

Il fascicolo di registrazione della sostanza comprende dati relativi alla maggior parte delle proprietà fisico-chimiche già presenti anche in corrispondenza del livello più basso di tonnellaggio (nell'elenco sono forniti collegamenti alle sezioni pertinenti del Capitolo R.7):

#### **Fabbricazione/importazione di quantità pari o superiori a 1 tonnellata/anno**

- Stato della sostanza a 20° C e 101,3 kPa

## Parte B: valutazione dei pericoli

- Punto di fusione/congelamento (Sezione R.7.1.2)
- Punto di ebollizione (Sezione R.7.1.3)
- Densità relativa (Sezione R.7.1.4)
- Tensione di vapore (Sezione R.7.1.5)
- Tensione superficiale (Sezione R.7.1.6)
- Solubilità in acqua (Sezione R.7.1.7)
- Coefficiente di ripartizione n-ottanolo/acqua (Sezione R.7.1.8)
- Punto di infiammabilità (Sezione R.7.1.9)
- Infiammabilità (Sezione R.7.1.10)
- Proprietà esplosive (Sezione R.7.1.11)
- Temperatura di autoinfiammabilità (Sezione R.7.1.12)
- Proprietà comburenti (Sezione R.7.1.13)
- Granulometria (Sezione R.7.1.14)

### **Fabbricazione/importazione di quantità pari o superiori a 100 tonnellate/anno**

- Stabilità nei solventi organici e identità dei prodotti di degradazione da prendere in considerazione (necessario soltanto se la stabilità della sostanza è ritenuta critica) (Sezione R.7.1.16)
- Costante di dissociazione (Sezione R.7.1.17)
- Viscosità (Sezione R.7.1.18)

Nella relazione sulla sicurezza chimica devono essere valutati i potenziali effetti sulla salute umana di almeno tre proprietà fisico-chimiche: esplosività, infiammabilità e potere ossidante. La valutazione dei potenziali effetti derivanti dalla capacità delle sostanze chimiche pericolose di causare incidenti, in particolare incendi, esplosioni o altre reazioni chimiche pericolose, comprende:

- I pericoli derivanti dalla natura fisico-chimica degli agenti chimici,
- I fattori di rischio identificati nel loro immagazzinamento, trasporto e uso e
- il grado di gravità stimato in caso di avvenimento.

L'obiettivo della valutazione dei pericoli in relazione alle proprietà chimico-fisiche consiste nel determinare la classificazione e l'etichettatura di una sostanza in conformità del regolamento CLP. Nel caso in cui i dati siano inadeguati a determinare se una sostanza deve essere classificata per un particolare end point, il dichiarante deve indicare e giustificare l'azione o la decisione presa.

Ulteriori informazioni sulla valutazione dei pericoli specifica per le proprietà fisico-chimiche sono fornite nel Capitolo R.9.

### **B.6.1.1 Infiammabilità**

L'infiammabilità di una sostanza è una considerazione di sicurezza molto importante. Durante la manipolazione, l'uso e l'immagazzinamento di sostanze infiammabili è necessario adottare precauzioni speciali al fine di evitare incendi ed esplosioni. L'infiammabilità è generalmente considerata come la facilità con cui una sostanza può bruciare o prendere fuoco. Raramente una sostanza può essere spontaneamente infiammabile (piroforica) o prendere fuoco a contatto con l'acqua.

Sulla base delle informazioni raccolte è possibile compiere una distinzione nella classificazione ed etichettatura delle sostanze infiammabili e delle loro potenziali fonti di accensione (per esempio a

## Parte B: valutazione dei pericoli

contatto con l'acqua, scintille elettrostatiche, saldatura/brasatura) che, in combinazione, possono creare effetti gravi per la salute umana.

La classe di pericolo corrispondente determinerà i dispositivi tecnici da utilizzare per evitare eventi pericolosi che, in combinazione con altri end point quali i) limiti di esplosività, ii) punti di infiammabilità (applicabile solo per i liquidi) o iii) temperatura di autoinfiammabilità, possono condurre a evidenti restrizioni delle condizioni d'uso.

**Gas:** un gas infiammabile è un gas con un intervallo di infiammabilità in miscela con l'aria a 20°C e una pressione standard (101,3 kPa). Il limite di esplosività inferiore [Lower Explosive Limit (LEL)] e il limite di esplosività superiore [Upper Explosive Limit (UEL)] devono essere determinati e documentati nel CSR o deve essere fornita una dichiarazione in cui si attesta che il gas non è infiammabile. Il limite di esplosività inferiore e il limite di esplosività superiore sono generalmente espressi in percentuale (%) in volume di gas nell'aria.

**Liquidi:** il punto di infiammabilità è una misura chiave dell'infiammabilità di un liquido. Esso misura la temperatura più bassa a cui la miscela di vapore/aria sovrastante il liquido può prendere fuoco e consente di ottenere alcune indicazioni su come possa avere inizio il processo di combustione della sostanza in oggetto.

**Solidi:** un solido infiammabile è un solido che è facilmente combustibile. È particolarmente difficile estinguere un incendio in presenza di polveri metalliche. Risulta utile conoscere tutte le proprietà esplosive prima di condurre una sperimentazione. La velocità di combustione più rapida della sostanza sottoposta a prova deve essere registrata insieme alla purezza, allo stato fisico e al contenuto in umidità.

### B.6.1.2 Esplosività

Per esplosività s'intende la tendenza di una sostanza a subire una decomposizione violenta e rapida, in opportune condizioni, per produrre calore e/o gas. Se una sostanza con proprietà esplosive sia in grado o meno di produrre un'esplosione dipende da numerosi fattori. Al fine di controllare tali variabili sono state pianificate prove standard con parametri fissi.

Per la maggior parte delle sostanze, l'esplosività non costituisce una preoccupazione e la sperimentazione può essere omessa in base a una considerazione della struttura. I gas non necessitano di essere testati e i liquidi non necessitano di sperimentazione per sensibilità all'attrito.

Le procedure di screening descritte nella Sezione R.7.1.11 rappresentano una strategia di sperimentazione per le proprietà esplosive.

La Commissione europea ha pubblicato un documento orientativo di buone pratiche per la valutazione e la prevenzione della formazione di atmosfere esplosive sul luogo di lavoro, in modo da evitare l'accensione di atmosfere esplosive e controllare gli effetti di un'esplosione<sup>2</sup>. Altri obblighi relativi alla valutazione e all'uso sicuro di sostanze esplosive sono indicati nella direttiva 96/82/CE sul controllo dei pericoli di incidenti rilevanti connessi con determinate sostanze pericolose (cfr. Sezione R.9.1).

### B.6.1.3 Proprietà comburenti

Le sostanze con proprietà comburenti, a contatto con altre sostanze, possono dare luogo a una reazione altamente esotermica, in particolar modo con sostanze infiammabili (cfr. sopra Sezione

---

<sup>2</sup> Comunicazione della Commissione relativa alla Guida di buone prassi a carattere non vincolante per l'attuazione della direttiva 1999/92/CE del Parlamento europeo e del Consiglio relativa alle prescrizioni minime per il miglioramento della tutela della sicurezza e della salute dei lavoratori che possono essere esposti al rischio di atmosfere esplosive, disponibile all'indirizzo <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2003:0515:FIN:IT:PDF> Ulteriori informazioni sono disponibili alla pagina [http://ec.europa.eu/employment\\_social/emplweb/publications/publication\\_en.cfm?id=56](http://ec.europa.eu/employment_social/emplweb/publications/publication_en.cfm?id=56)

## Parte B: valutazione dei pericoli

R.7.1.10). Tali sostanze possono avere effetti irritanti per la pelle, per gli occhi e per le vie respiratorie, in quanto possono reagire con i tessuti umani a seguito della generazione di elevate temperature, distruggendo in tal modo la materia biologica.

Per la maggior parte delle sostanze, le proprietà comburenti non costituiscono una preoccupazione e la sperimentazione può essere omessa in base a una considerazione della struttura. Per i solidi, non è necessario condurre sperimentazioni su sostanze esplosive o altamente infiammabili. I perossidi organici formano una classe distinta di sostanze che sono sempre comburenti.

Nella Sezione R.7.1.13 sono forniti orientamenti in merito alla raccolta e alla valutazione delle informazioni disponibili. Le procedure di screening descritte rappresentano una strategia di sperimentazione integrata per le proprietà comburenti. Se queste procedure sono correttamente applicate, la sperimentazione potrà essere limitata esclusivamente a quelle sostanze per le quali si sospetta un risultato positivo in una dei saggi sulle proprietà comburenti.

Infatti, non tutte le sostanze con proprietà comburenti sono effettivamente pericolose; alcune di esse sono solo lievemente comburenti e presentano pericoli veramente limitati. Per distinguere le sostanze pericolose, le proprietà comburenti di una sostanza vengono confrontate con quelle di sostanze di riferimento standard.

### B.6.1.4 Altre proprietà fisico-chimiche

Numerose altre proprietà chimico-fisiche sono ugualmente importanti in funzione della valutazione della sicurezza chimica.

**Il punto di ebollizione** è una delle proprietà più utili ai fini della caratterizzazione di composti organici. Oltre a indicare lo stato fisico (liquido o gassoso) di una sostanza a temperatura ambiente, il punto di ebollizione funge da indicatore della volatilità anche per i profani in materia, poiché punti di ebollizione elevati indicano bassa volatilità. Il punto di ebollizione costituisce un valore fondamentale nelle equazioni che forniscono stime sulla tensione di vapore di una sostanza chimica in funzione della temperatura.

Il valore del punto di ebollizione è inoltre utile per l'identificazione delle sostanze pure e in combinazione con il punto di fusione e l'indice di rifrazione funge da criterio per la purezza. I risultati ottenuti per miscele o campioni impuri devono essere interpretati con attenzione. Il punto di ebollizione costituisce uno dei criteri utilizzati per assegnare una sostanza a una categoria di infiammabilità appropriata (cfr. quanto sopra).

**La tensione di vapore** è un parametro fondamentale nello stabilire il destino e il comportamento di una sostanza e la conseguente esposizione di lavoratori, consumatori e ambiente. La tensione di vapore di una sostanza chimica consente di comprendere il trasporto e la ripartizione di una sostanza chimica nell'ambiente e in applicazioni commerciali. La volatilità di una sostanza chimica pura dipende dalla tensione di vapore e la sua volatilizzazione dall'acqua dipende dalla tensione di vapore e dalla solubilità in acqua. La forma in cui una sostanza chimica si troverà in atmosfera dipende dalla tensione di vapore. Qualunque evaporazione di sostanze chimiche sarà significativamente influenzata dalle condizioni della superficie dell'acqua e dalla velocità del vento.

I dati sulla tensione di vapore sono richiesti quali pre-requisiti per studi ambientali e su animali. La tensione di vapore fornisce indicazioni in merito alla possibilità che una sostanza possa essere inalata in forma di vapore e se siano necessarie condizioni occlusive per studi per via cutanea (per limitare l'evaporazione dalla pelle).

**L'idrosolubilità** costituisce un parametro significativo, in particolare per le valutazioni in termini ambientali, in quanto la mobilità di una sostanza saggiata è ampiamente determinata dalla sua idrosolubilità. Inoltre, l'idrosolubilità può influenzare la capacità di adsorbimento e desorbimento su terreni e la volatilità da sistemi acquatici. Conoscere l'idrosolubilità costituisce un pre-requisito per definire le condizioni di saggio relative per esempio alla tossicità acquatica o al bioaccumulo.

## Parte B: valutazione dei pericoli

Determinare l'idrosolubilità non è necessario qualora la sostanza è idroliticamente instabile a pH 4, 7 o 9 con una emivita inferiore a dodici ore, facilmente ossidabile in acqua o infiammabile e a contatto con l'acqua. Idrosolubilità, stabilità idrolitica e costante di dissociazione acida sono correlate fra loro e non è possibile misurare una di queste proprietà senza conoscere le altre due.

**Il coefficiente di ripartizione n-ottanolo/acqua ( $K_{ow}$ )** è uno dei parametri chimico-fisici chiave ed è utilizzato in numerosi modelli e algoritmi di previsione per la ripartizione ambientale, per l'assorbimento, per la biodisponibilità, la bioconcentrazione, il bioaccumulo, nonché la tossicità per l'uomo e l'ecotossicità.

In quanto tale il  $K_{ow}$  è un parametro critico ai fini della valutazione della sicurezza chimica (CSA), della classificazione ed etichettatura (C&L) e della valutazione delle proprietà PBT e necessita di essere determinato con la maggiore precisione possibile. Se la sostanza è puramente inorganica non è necessario determinare il  $K_{ow}$ .

Il coefficiente di ripartizione n-ottanolo/acqua ( $K_{ow}$ ) è definito come il rapporto tra le concentrazioni all'equilibrio di una sostanza disciolta in un sistema bifasico costituito dai solventi immiscibili n-ottanolo e acqua (Sezione R.7.1.8). Il  $K_{ow}$  dipende moderatamente dalla temperatura e generalmente viene misurato a 25°C; può essere determinato mediante un metodo di stima appropriato basato sulla struttura della molecola o con un test di laboratorio. In letteratura e nelle banche dati chimiche online i valori misurati e previsti del  $K_{ow}$  possono essere trovati per un'ampia gamma di sostanze organiche. I valori  $K_{ow}$  derivati mediante sperimentazioni di elevata qualità o sottoposti a peer review cui è assegnata una valutazione di "valori raccomandati" sono preferibili rispetto ad altre determinazioni del  $K_{ow}$ .

### B.6.2 End point relativi alla salute umana

Vi sono alcuni principi generali, pertinenti alle prescrizioni in materia di informazioni e alla valutazione dei pericoli, che devono essere presi in considerazione al fine di elaborare end point più efficaci:

- Quando sono seguite strategie informative specifiche per l'end point, le informazioni dovrebbero risultare sufficienti per prendere una decisione in merito alla classificazione in relazione ai pericoli e per fornire i dati necessari per la valutazione dei pericoli e la determinazione del DNEL.
- Ai sensi dell'allegato VI al REACH, il dichiarante deve raccogliere tutti i dati derivanti da saggi disponibili relativi alla sostanza da registrare nonché tutte le altre informazioni disponibili e pertinenti sulla sostanza a prescindere dal fatto che sia o meno richiesta la sperimentazione per un dato end point alla fascia di tonnellaggio specifica.
- Qualora manchino delle informazioni e tale lacuna vada necessariamente colmata, devono essere prodotti nuovi dati (allegati VII e VIII a REACH) oppure deve essere proposta una strategia di sperimentazione (allegati IX e X a REACH), a seconda della fascia di tonnellaggio. Nuove prove su animali vertebrati devono essere condotte o proposte solo in ultima istanza quando tutte le altre fonti di dati risultano inefficaci.
- Le informazioni tossicologiche possono essere reperite dalle banche dati e dalle pubblicazioni quali libri, riviste scientifiche, documenti relativi a criteri, monografie e altre pubblicazioni. Possono risultare pertinenti anche dati pubblicati su analoghi strutturali e proprietà fisico-chimiche.
- In linea di principio, sono possibili tre tipi di *adattamento* derivati da sperimentazione sulla base di considerazioni fatte sull'esposizione: omissione di uno studio basata sull'esposizione, necessità sulla base dell'esposizione di compiere ulteriori studi o scelta di una via di esposizione appropriata. Detti adattamenti non sono pertinenti per tutti gli end point (cfr. Capitolo R.5).

## Parte B: valutazione dei pericoli

- Nell'approccio basato sulla categoria, non tutte le sostanze necessitano di essere sperimentate per ogni end point. Tuttavia, le informazioni stilate alla fine per la categoria devono dimostrarsi adeguate a supportare una valutazione dei pericoli, una valutazione dei pericoli e una classificazione per la categoria e i membri che ne fanno parte. L'insieme finale di dati deve consentire la valutazione degli end point per i quali non è stata effettuata una sperimentazione, preferibilmente mediante interpolazione fra i membri della categoria.
- L'aderenza alle linee guida pertinenti in materia di test e alla buona pratica di laboratorio garantisce l'affidabilità dei dati (rif. A valutazione dei rischi nel Capitolo R.4).
- Un incremento dose correlato dell'effetto costituisce uno dei criteri per valutare i risultati positivi dei saggi. In alcuni casi, effetti come la saturazione della bioattivazione possono portare a una risposta costante a livelli di esposizione più elevati.
- La derivazione dei DNEL è necessaria ai fini della valutazione della sicurezza chimica (CSA) delle sostanze fabbricate/importate/usate in quantitativi pari o superiori a 10 t/a, ma non per le sostanze comprese fra 1 e 10 t/a.
- Se sono disponibili dati su diverse specie, ai fini della valutazione della sicurezza chimica deve essere scelta la specie più sensibile, a condizione sia la più pertinente per l'uomo.

Nel capitolo successivo, sono sintetizzate le prescrizioni in materia di informazioni specifiche per ciascun end point e gli orientamenti in materia di valutazione dei pericoli.

### B.6.2.1 Orientamenti sulla tossicocinetica

Sebbene il regolamento REACH non richieda specificatamente la produzione di informazioni sulla tossicocinetica, esso prescrive che tutte le informazioni pertinenti disponibili vengano utilizzate per valutare il comportamento tossicocinetico di una sostanza e che la valutazione dei pericoli per la salute umana tenga in considerazione il profilo tossicocinetico della sostanza. Il profilo tossicocinetico di una sostanza ne descrive l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione.

Conoscere il comportamento tossicocinetico di una sostanza mediante i dati a disposizione potrebbe rendere inutile la conduzione di ulteriori sperimentazioni in termini di prevedibilità di altre proprietà. Gli studi tossicocinetici possono fornire informazioni utili e importanti, per esempio sulla biodisponibilità di una sostanza, la non linearità e la saturazione dell'assorbimento, le vie metaboliche o di escrezione, l'accumulo di composti precursori o di metaboliti nei tessuti, la potenziale bioattivazione di una sostanza e il suo meccanismo di azione tossicologica. È importante tenere in considerazione questi e altri fattori simili durante l'interpretazione dei dati, l'elaborazione delle categorie, per le estrapolazioni tra specie e tra vie di esposizione e durante l'ottimizzazione del progetto di sperimentazione, per esempio al momento di scegliere le dosi appropriate per gli studi *in vivo*.

I modelli tossicocinetici (empirici o su base fisiologica) possono essere in grado di prevedere la tossicocinetica di una sostanza in maniera più rapida e più economica rispetto ai classici studi *in vitro* e *in vivo* e inoltre di ridurre l'impiego di animali da esperimento. Orientamenti più esaustivi in merito ai dati tossicocinetici e alla loro applicazione sono forniti nella Sezione R.7.12.

Le appendici alla Sezione R.7.12 forniscono un elenco di esempi e informazioni pertinenti sulla tossicocinetica, compresi numerosi parametri fisiologici utili relativi a specie da laboratorio comuni e all'uomo (appendice R.7.12-1), l'uso futuro di metodi *in silico* (computazionali) e/o *in vitro* (appendice R.7.12-2), un esempio di elaborazione di un fattore di valutazione utilizzando modelli PBK (appendice R.7.12-3) e calcoli della percentuale di assorbimento cutaneo sulla base di studi *in vivo* condotti su cavie in combinazione con dati *in vitro* e una proposta per un approccio in più fasi per la valutazione dei rischi (appendice R.7.12-4).

## Parte B: valutazione dei pericoli

### B.6.2.2 Irritazione e corrosione

Irritazione e corrosione si riferiscono a effetti locali sulla pelle, negli occhi o nell'apparato respiratorio. La corrosività comporta danni irreversibili dei tessuti mentre l'irritazione della pelle, degli occhi o dell'apparato respiratorio è considerata reversibile e generalmente meno grave.

Le prescrizioni in materia di informazioni in merito alla irritazione/corrosione sono definite già per la fascia di tonnellaggio più bassa (1-10 t/a). In primo luogo, devono essere valutati tutti i dati disponibili sull'uomo e sugli animali, l'attuale classificazione, il pH della sostanza e gli studi esistenti sulla tossicità acuta per via cutanea. Le sostanze fortemente acide o alcaline così come gli ossidanti forti sono noti per le loro proprietà corrosive o irritanti, in funzione della loro concentrazione. Quando per sostanze a una fascia di tonnellaggio compresa fra 1-10 t/a non è possibile trarre una conclusione sulla loro proprietà irritanti o corrosive a partire dai dati disponibili, devono essere eseguiti saggi in vitro. In corrispondenza della successiva fascia di tonnellaggio (10-100 t/a), la prescrizione standard in materia di informazioni è costituita da studi in vivo sull'irritazione cutanea e oculare. Tuttavia, è necessario prendere in considerazione le norme specifiche di adattamento riportate nella colonna 2 dell'allegato pertinente (VIII) e le norme generali di adattamento (allegato XI) prima che venga proposta la sperimentazione in vivo. Attualmente non esiste alcun saggio validato per l'irritazione per le vie respiratorie. Le sostanze che risultano corrosive sulla pelle in vivo non devono essere testate sugli occhi. Per maggiori informazioni in merito alle prescrizioni e per una strategia informativa dettagliata, cfr. Sezione R.7.2.6.

In alcuni casi, dati pertinenti provengono da studi di casi e rapporti sulle esposizioni professionali. Devono essere applicati gli orientamenti generali sulla valutazione della qualità dei dati quando vengono sottoposti a valutazione i dati che si riferiscono all'uomo (cfr. Capitolo R.4). Nel caso di pelle e occhi, i risultati di saggi in vivo sono pertinenti, in quanto si presume che i meccanismi di tali effetti locali siano considerati gli stessi sia per gli animali che per l'uomo. Alcune differenze tra le specie sono state osservate nel meccanismo dell'irritazione delle vie respiratorie. Se una sostanza chimica è nota per essere corrosiva per la pelle o è prevista essere tale, questa sarà automaticamente considerata gravemente irritante per gli occhi. Dati generati mediante QSAR o read-across/categoria possono essere utilizzati in conformità dei principi stabiliti nell'allegato XI.

I dati relativi all'uomo sull'irritazione cutanea e delle vie respiratorie possono essere disponibili, e costituiscono la base su cui sono stati stabiliti i limiti di esposizione professionale (OEL) ad agenti chimici in numerosi casi. Qualora una sostanza soddisfi i criteri di classificazione pertinenti, non è generalmente necessaria ulteriore sperimentazione. Orientamenti dettagliati sulla valutazione e sulle strategie di sperimentazione integrate (ITS) sono forniti nella Sezione R.7.2

Le informazioni sull'esatta concentrazione che provoca l'irritazione o la corrosione non sono sempre disponibili. Quando tali informazioni mancano, deve essere adottato un approccio qualitativo, grazie al quale è possibile ottenere dalle prove una risposta "si/no" e le misure di gestione dei rischi saranno eventualmente determinate dalla gravità dell'effetto (cfr. Parte E). Per le sostanze corrosive, devono essere prese rigide misure per prevenire qualunque contatto. Occasionalmente, quando i segni clinici di irritazione o corrosione sono stati registrati nello studio di tossicità per via cutanea/inalazione a dose ripetuta, è possibile ottenere un DNEL che può essere utilizzato per la caratterizzazione dei rischi (cfr. appendice 9 in R.8).

### B.6.2.3 Sensibilizzazione della pelle e delle vie respiratorie

La sensibilizzazione cutanea è causata da agenti che possono attivare il sistema immunitario, comportando una risposta allergica. A seguito di ulteriori esposizioni della pelle, possono insorgere dermatiti allergiche da contatto o dermatiti atopiche. A seguito di esposizione per inalazione possono verificarsi effetti nocivi per la salute fra cui asma o polmonite allergica da sostanze estranee. Una ipersensibilità respiratoria può essere provocata da meccanismi immunologici o non immunologici.

## Parte B: valutazione dei pericoli

Una prescrizione in materia di informazione sulla sensibilizzazione cutanea (generalmente un test Local Lymph Node Assay - LLNA) è prevista in corrispondenza della fascia di tonnellaggio 1-10 t/a. La sperimentazione in vivo con le sostanze corrosive in concentrazioni o dosi che producono corrosività devono essere evitate. I dati disponibili, quando sufficienti ai fini della classificazione, e il pH della sostanza devono necessariamente essere presi in considerazione prima della sperimentazione in vivo. Per quanto riguarda la sensibilizzazione delle vie respiratorie, non esistono prescrizioni standard in materia di informazioni. In alcuni casi i dati disponibili sull'uomo possono risultare sufficienti per la valutazione dei pericoli.

Quando si valutano i risultati del test LLNA devono essere presi in considerazione i dati relativi alla tossicità locale, l'infiammazione della pelle e le informazioni disponibili sull'irritazione cutanea. È stato dimostrato che il test LLNA presenta una correlazione relativamente buona con i dati sull'uomo in relazione alla sensibilizzazione cutanea e può pertanto essere utilizzato per la valutazione dei pericoli.

I dati sull'uomo, per esempio studi clinici diagnostici, sorveglianza sanitaria dei lavoratori e studi di casi (nella letteratura medica) possono essere utilizzati nella valutazione del potenziale di sensibilizzazione delle sostanze. Quando affidabili e pertinenti, i dati sull'uomo sono di norma preferibili a quelli sugli animali. Tuttavia, la mancanza di risultati positivi sull'uomo non annulla necessariamente i dati positivi e di buona qualità sugli animali.

Un'analisi con modelli (Q)SAR può essere utile, in quanto possono essere basati sul fatto che il potenziale di sensibilizzazione cutanea di una sostanza chimica è correlato alla sua capacità di reagire con le proteine della pelle per formare coniugati legati covalentemente e sul riconoscimento di questi da parte del sistema immunitario. Nella maggior parte dei casi ciò è dovuto alla reattività elettrifila della sostanza. Non sono ancora disponibili modelli QSAR per la sensibilizzazione respiratoria.

Non esistono prove *in vitro* ufficialmente adottate per la sensibilizzazione cutanea o la sensibilizzazione respiratoria. Orientamenti dettagliati sulla valutazione e sulle ITS sono forniti nella Sezione R.7.3.

Per i sensibilizzanti cutanei il primo approccio da adottare dovrebbe essere la caratterizzazione qualitativa dei rischi basata sulla categorizzazione dell'efficacia (sensibilizzanti forti/estremi e moderati) e la definizione delle misure di gestione dei rischi (RMM) secondo quanto descritto nella Parte E. Il DNEL dovrebbe essere definito (se possibile) al fine di stabilire la probabilità restante/residua/ di rischi successivamente all'applicazione delle misure di gestione dei rischi. La definizione di un DNEL può essere basata sui dati derivanti da uno studio LLNA e/o dal peso dell'evidenza ottenuto utilizzando dati derivanti da un saggio LLNA e da dati storici sull'uomo.

### B.6.2.4 Tossicità acuta

Una tossicità acuta si riferisce agli effetti nocivi, derivanti da un'esposizione singola o a breve termine. I relativi meccanismi e sintomi variano. Sono spesso osservate modifiche patologiche nei tessuti e negli organi, che possono condurre al decesso. Diversi effetti sistemici possono causare una tossicità acuta, di cui esempi di meccanismi soggiacenti possono essere la citotossicità basale e una citotossicità selettiva. Le sostanze corrosive provocano tossicità acuta; poiché la corrosività è locale essa viene affrontata nel capitolo relativo alla irritazione/corrosione.

Le prescrizioni in materia di informazioni relative alla tossicità acuta per via orale sono stabilite per la fascia di tonnellaggio di 1-10 t/a. Le sostanze corrosive e quelle già sperimentate per inalazione, non necessitano di essere testate. Per la fascia di tonnellaggio successiva (10-100 t/a), la prescrizione standard in materia di informazioni comprende anche pelle saggi di tossicità cutanea e per inalazione. La prescrizione è adattata in funzione delle proprietà fisiche della sostanza e della probabile via di esposizione per l'uomo.

I dati sull'uomo in relazione alla tossicità acuta possono essere disponibili, per esempio, nelle relazioni dei centri antiveleni e in casistiche cliniche. I casi di esposizione umana sono il risultato di

## Parte B: valutazione dei pericoli

esposizioni eccezionali, e devono essere considerati attentamente quando si selezionano le misure di gestione dei rischi. Se messa a confronto con altri end point, per la tossicità acuta vi sono relativamente pochi modelli (Q)SAR in grado di prevederla. I dati esistenti pertinenti relativi alla tossicità acuta sugli animali possono essere derivati dalla letteratura scientifica e dalle banche dati.

Sebbene non esistano attualmente prove *in vitro* adottate ufficialmente, vi sono saggi sulla citotossicità in fase di validazione, che possono costituire delle alternative alle prove sulla tossicità sistemica acuta per via orale.

Prima della fine della valutazione della tossicità acuta, devono essere prese in considerazione la natura e la reversibilità degli effetti tossici. Se in occasione della prova limite (generalmente 2000 mg/kg) non vengono rilevati segni di tossicità acuta, generalmente non viene prescritta la classificazione della sostanza in funzione della tossicità acuta. Per orientamenti dettagliati in merito cfr. Sezione R.7.4.

I dati relativi alle DL50 e CL50 possono costituire una base sufficiente per identificare un DNEL. In alcuni casi, tuttavia, l'approccio qualitativo risulta più appropriato in quanto le prove non forniscono informazioni su tutti gli aspetti della tossicità acuta per l'uomo. Nella maggior parte dei casi per un tonnellaggio superiore alle 10 t/a definire un DNEL per la tossicità acuta non è necessario, in quanto il DNEL basato su tossicità a dose ripetuta è generalmente sufficiente a garantire che non insorgano effetti nocivi.

Nel caso in cui sia stata condotta una prova limite e non siano stati osservati effetti nocivi per la salute, la dose limite può essere considerata come il descrittore di dose nella definizione del DNEL.

In rari casi, quando non è possibile stabilire la dose di tossicità acuta a causa delle restrizioni imposte dai protocolli di prova, deve essere eseguita una caratterizzazione qualitativa dei rischi in relazione alla tossicità acuta per le sostanze che presentano una tossicità acuta molto alta/tossicità a seguito di esposizione singola (ossia, classificate come Acute Tox 1 e 2 o STOT SE 1 ai sensi del regolamento CLP). Per queste sostanze verranno messe in atto misure di gestione dei rischi molto rigide (per esempio sistemi chiusi, ecc.) al fine di garantirne il controllo (cfr. Parte E). Di base le misure di gestione dei rischi devono assicurare che non siano raggiunte concentrazioni di picco superiori al DNEL a lungo termine. Solitamente i risultati dei test standard relativi alla tossicità acuta consentono una caratterizzazione quantitativa dei rischi.

Quando vi è una possibilità di esposizioni a picchi elevati (per esempio durante il campionamento o durante la connessione/scollegamento delle apparecchiature) e se è stato identificato un pericolo di tossicità acuta (che porta alla C&L), deve essere stabilito il DNEL per le esposizioni di picco (inferiori a 15 minuti), cfr. Sezione R.8, appendice 8.

### B.6.2.5 Tossicità a dose ripetuta

La tossicità a dose ripetuta si riferisce agli effetti tossici generali che si verificano dopo somministrazione giornaliera di una sostanza per un periodo di 28 o 90 giorni o per la maggior parte dell'arco della vita in caso di esposizione cronica. Gli effetti esaminati in tali studi possono comprendere modifiche nella morfologia, fisiologia, crescita o durata di vita, chimica clinica o comportamento.

Per la fascia di tonnellaggio 10-100 t/a vengono stabilite inizialmente prescrizioni standard in materia di informazioni per uno studio di esposizione di 28 giorni, mentre per la fascia di tonnellaggio successiva è richiesto uno studio di 90 giorni. La via di esposizione più appropriata sperimentazione per il saggio è quella più probabile per l'uomo.

Prima di condurre sperimentazioni in vivo, devono essere presi in considerazione per esempio le proprietà fisico-chimiche della sostanza, i dati esistenti relativi a saggi su animali, i dati relativi alla tossicocinetica, i dati relativi alla tossicità specifica (per esempio immunotossicità, neurotossicità),

## Parte B: valutazione dei pericoli

la corrosività, i dati sull'esposizione umana e la relazione struttura-attività. Per la ITS dettagliata, cfr. Sezione R.7.5.6 e allegato VIII.

In conformità delle linee guida dei test, il più alto di tre livelli di dose deve essere scelto allo scopo di indurre una tossicità ma non la morte. Una serie di dosi decrescenti deve essere scelta al fine di mostrare ogni risposta relata al dosaggio e un livello al quale non si osservano effetti avversi [no-observed-adverse-effect level (NOAEL)] al più basso livello di dose.

È importante sottolineare che anche gli studi della tossicità per la riproduzione e per lo sviluppo possono fornire informazioni sugli effetti tossicologici generali derivanti da esposizioni ripetute.

I dati sugli studi di tossicità a dose ripetuta devono consentire di stabilire la relazione dose-risposta e la soglia di effetto e inoltre, possono servire come base per elaborare il CSA e la classificazione delle sostanze. Se pertinenti e affidabili, i dati epidemiologici positivi disponibili sarebbero preferibili a quelli sugli animali. Attualmente non sono disponibili alternative in vitro approvate alla sperimentazione sugli animali per la determinazione della tossicità a seguito di esposizione ripetuta. Gli approcci QSAR attualmente non sono ben validati per la tossicità a dose ripetuta e non possono essere fatte raccomandazioni definitive in merito al loro impiego in una strategia di sperimentazione in questo ambito. Per maggiori dettagli cfr. Sezione R.7.5.

Generalmente un NOAEL o un LOAEL può essere ottenuto da studi sulla tossicità a dose ripetuta. Vengono normalmente applicati quanto meno fattori di valutazione inter e intra specie (cfr. Sezione B.7.1). Qualora non vengano osservati effetti nocivi in una prova limite (fino a 1000 mg/kg di peso corporeo) non è generalmente necessario valutare la sostanza per la tossicità a dose ripetuta.

### B.6.2.6 Tossicità per la riproduzione e tossicità per lo sviluppo

La tossicità per la riproduzione si riferisce a effetti quali riduzione della fertilità, effetti sulle gonadi e disturbo della spermatogenesi e comprende anche la tossicità per lo sviluppo. Gli effetti di quest'ultima si riferiscono, per esempio, al ritardo nella crescita e nello sviluppo, a malformazioni e deficit funzionali nella progenie.

Le prescrizioni in materia di informazioni vengono stabilite in primo luogo per la fascia di tonnellaggio 10-100 t/a, per la quale è necessaria una prova di screening sulla tossicità per la riproduzione e per lo sviluppo.

Per la fascia di tonnellaggio 100-1000 t/a, deve essere eseguito uno studio sulla tossicità per lo sviluppo prenatale. Se lo studio di 28 o 90 giorni indica effetti nocivi su organi riproduttivi o tessuti, è necessario uno studio sulla tossicità per la riproduzione su due generazioni.

Uno studio della tossicità per la riproduzione su due generazioni è la prescrizione standard in materia di informazioni per tonnellaggi superiori a 1000 t/a. Non è richiesta sperimentazione per qualunque fascia di tonnellaggio, per sostanze cancerogene e mutagene sulle cellule germinali, per le quali i rischi sono controllati. Fattori che possono influenzare le prescrizioni in materia di sperimentazione sono le QSAR, le proprietà cancerogene mutagene, i dati disponibili provenienti da esposizione dell'uomo alla sostanza e preoccupazione per una perturbazione endocrina.

Studi epidemiologici, condotti sulla popolazione generale o su coorti di lavoratori, possono fornire informazioni sulla tossicità per la riproduzione. Sebbene non siano finalizzati direttamente all'investigazione della tossicità per la riproduzione, gli studi sulla tossicità a dose ripetuta possono rivelare effetti sugli organi riproduttivi negli animali del saggio. Lo scopo della valutazione è quello di distinguere fra *effetto specifico* sulla riproduzione ed effetto nocivo sulla riproduzione che è una conseguenza non specifica della *tossicità in generale*, sebbene in molti casi i dati non consentiranno di compiere una distinzione ben definita.

La relazione struttura-attività (SAR) offre approcci per la valutazione della tossicità per la riproduzione per esempio nel caso in cui la tossicità potenziale possa essere estrapolata o interpolata a partire da una serie di omologhi o da una categoria. Attualmente non vi sono linee guida adottate ufficialmente per prove in vitro pertinenti alla tossicità per la riproduzione.

## Parte B: valutazione dei pericoli

Recentemente il Centro europeo per la convalida di metodi alternativi ha dichiarato scientificamente valide tre prove i cui risultati positivi possono risultare utili. Per maggiori orientamenti in merito cfr. Sezione R.7.6.

Quando i dati a disposizione lo consentono, devono essere derivati il DNEL per gli effetti sulla fertilità (DNEL<sub>fertility</sub>) e quello per la tossicità per lo sviluppo (DNEL<sub>development</sub>). Generalmente, si ritiene che nel caso della tossicità per la riproduzione vi sia un meccanismo di soglia della dose soggiacente e normalmente i dati ottenuti mediante saggi devono fornire un NOAEL o un LOAEL.

### B.6.2.7 Mutagenicità

I rischi causati da sostanze mutagene devono essere controllati al fine di evitare alterazioni/danni genetici. Tali alterazioni possono portare all'insorgenza del cancro nel caso se hanno luogo in cellule somatiche o possono provocare danni genetici ereditari se hanno luogo in cellule germinali.

Le prescrizioni standard in materia di informazioni per la mutagenicità sono previste già per la fascia di tonnellaggio più bassa (studio in vitro di mutazione genica sui batteri). Per la fascia di tonnellaggio successiva, 10-100 t/a, sono richieste informazioni in merito all'induzione di mutazioni geniche e di aberrazioni cromosomiche in vitro. Se negli studi in vitro viene rilevato un effetto mutageno, sono necessarie informazioni derivate da un appropriato studio in vivo di genotossicità sulle cellule somatiche. Possono essere disponibili dati basati su modelli (Q)SAR o derivati mediante approccio di raggruppamento. Le prescrizioni in materia di informazioni degli allegati a REACH non richiedono questo tipo di dati, ma potrebbero risultare utili nell'analisi del peso dell'evidenza. In molti casi la precisione dei dati ottenuti mediante QSAR costituirà un aiuto sufficiente o consentirà di condurre una sperimentazione o di prendere una decisione regolatoria specifica, mentre, in altri casi, l'incertezza risulterà inaccettabile a causa delle gravi conseguenze di un possibile errore. I dati sull'uomo sarebbero disponibili solo occasionalmente.

Nel momento in cui viene effettuata la valutazione dei dati dei saggi, l'attivazione metabolica e le proprietà chimico-fisiche della sostanza sottoposta a prova devono essere prese in considerazione. I dati sulla tossicocinetica sono importanti quando si analizza se il composto del saggio ha effettivamente raggiunto l'organo bersaglio. Generalmente esperimenti in vivo e dati ottenuti utilizzando linee cellulari di mammiferi sono considerati più altamente significativi. La pertinenza del tipo di indicatore delle prove, quale un legame al DNA e un saggio di scambio fra cromatidi fratelli [Sister Chromatid Exchanges (SCE)], è considerata inferiore. Le sostanze che risultano mutagene in cellule somatiche in vivo e che possono raggiungere le cellule germinali vengono valutate come se fossero in grado di provocare alterazioni genetiche ereditarie e, di conseguenza, classificate come mutagene di categoria 2. Per orientamenti dettagliati cfr. Sezione R.7.7.1.

Generalmente non è possibile ottenere un DNEL dai dati a disposizione, pertanto, deve essere utilizzato un approccio qualitativo qualora debbano essere attuate misure severe al fine di prevenire eventuali esposizioni dell'uomo a una sostanza mutagena. La valutazione qualitativa e le relative categorie di gestione dei rischi vengono chiarite nella Parte E.

### B.6.2.8 Cancerogenicità

Le sostanze cancerogene possono aumentare l'incidenza di tumori nella popolazione esposta. La cancerogenesi può comportare sia mutazioni che eventi non genetici. Mentre in molti casi il meccanismo soggiacente corrisponde al verificarsi di un danno genetico, esistono altri meccanismi non genotossici, come marcata proliferazione cellulare e alterata comunicazione intercellulare. La cancerogenicità genotossica si distingue da molti altri tipi di tossicità per l'effetto ritardato. Nel caso in cui siano coinvolti meccanismi genotossici si ritiene che l'effetto sia senza soglia.

Le prescrizioni in materia di informazioni per la cancerogenicità sono fissate solo per il livello più alto di tonnellaggio (1000 t/a). Tuttavia, anche per tale livello, la necessità di condurre sperimentazioni sulla cancerogenicità dipenderanno, per esempio, dall'uso ampiamente dispersivo

## Parte B: valutazione dei pericoli

o da un'esposizione frequente/a lungo termine e dal fatto che la sostanza sia classificata come mutagena di categoria 3 o sia in grado di causare iperplasia e/o lesioni preneoplastiche in studi a dose ripetuta.

Dato che è molto probabile che le sostanze mutagene di categoria 1A e 1B siano cancerogene e si presuppone che il rischio venga gestito di conseguenza, generalmente non è necessario che questi vengano sottoposti a sperimentazione.

Una ITS per la mutagenicità ambisce a fornire un "avvertimento precoce" sul rischio cancerogeno. È considerevolmente provata una correlazione positiva fra la mutagenicità delle sostanze in vivo e la loro cancerogenicità negli studi a lungo termine sugli animali. Inoltre, l'iperplasia e le lesioni preneoplastiche osservate negli studi sulla tossicità a dose ripetuta possono fornire un contributo al peso dell'evidenza in relazione al potenziale cancerogeno.

Possono essere disponibili o possono essere ottenuti dati derivati mediante QSAR o read-across/categoria. Questo tipo di dati risulterebbe utile in quanto gli allarmi strutturali di cancerogenicità sono ben caratterizzati e sono disponibili fonti di informazione ad accesso libero (per esempio modelli QSAR già pronti, cfr. Sezione R.7.7.8) su determinati gruppi di sostanze.

Un approccio basato sul peso dell'evidenza è importante ai fini della valutazione del potenziale cancerogeno.

Quando sono disponibili uno o più test biologici per la cancerogenicità o dati epidemiologici sull'uomo affidabili questi costituiscono informazioni in assoluto più pertinenti ai fini della valutazione. Il più delle volte, tuttavia, queste informazioni non sono disponibili. È importante che la modalità di azione sottostante (con soglia o senza soglia) venga presa in considerazione nella valutazione, in quanto questa influenza la definizione del livello derivato con effetto minimo (DMEL, derived minimal effect level) e le misure di gestione di rischi.

Per scopi regolatori, viene generalmente riconosciuto che una sostanza la cui genotossicità è sufficientemente provata, deve essere trattata come un cancerogeno. Le sostanze la cui cancerogenicità è in parte provata, ma non sufficientemente, devono essere valutate caso per caso. Se disponibili devono essere presi in considerazione test biologici a breve e medio termine e studi su roditori transgenici che potrebbero essere proposti anche in sostituzione di test biologici condotti su roditori convenzionali. La valutazione della cancerogenicità per fasce di tonnellaggio inferiori a 1000 t/a è basata, per esempio, su dati sulla mutagenicità, studi sulla tossicità a dose ripetuta e approcci QSAR/categorie (cfr. Sezione R.7.7.8).

Per un cancerogeno senza soglia, per il quale si dispone di dati di cancerogenicità adeguati in animali, è adottato l'approccio basato sul livello derivato con effetto minimo [Derived Minimal Effect Level (DMEL)]. Ciò implica l'uso di un fattore di valutazione ampio specifico per l'end point, vale a dire 10 000 al fine di garantire che l'esposizione causi un rischio minimo. Il descrittore di dose specifico BMDL10 viene diviso per il valore di valutazione (AF). Questo approccio e altri approcci "linearizzati" sono descritti nella Sezione R.8.5.2. Quando non è possibile stabilire un DMEL, nella valutazione deve essere applicato un approccio qualitativo. Le più severe misure di gestione dei rischi dovranno essere necessarie ad affrontare i rischi causati da cancerogeni (cfr. Parte E).

### B.6.3 End point ambientali

#### B.6.3.1 Tossicità per l'ambiente acquatico

La tossicità per l'ambiente acquatico si riferisce alla proprietà intrinseca di una sostanza di essere nociva per un organismo acquatico a seguito di un'esposizione a breve e/o lungo termine a detta sostanza.

L'esposizione per via d'acqua a sostanze è generalmente considerata la via d'esposizione principale. Tuttavia, gli organismi acquatici possono essere esposti anche attraverso il nutrimento

## Parte B: valutazione dei pericoli

(per esempio sostanze lipofile). Vi è una distinzione fra effetti a breve termine (cosiddetti acuti) e effetti a lungo termine (cronici):

**Tossicità acuta:** tossicità per gli organismi acquatici esposti a sostanze in un intervallo di tempo che varia da alcune ore ad alcuni giorni (relativamente breve se rapportato alla durata del ciclo di vita degli organismi). Gli effetti sono generalmente espressi in concentrazione letale media (CL<sub>50</sub>) o concentrazione effetto media (CE<sub>50</sub>), che è la concentrazione del saggio alla quale il 50% degli organismi è influenzato o alla quale il 50% dell'effetto viene misurato in relazione a un end point specificatamente definito (per esempio effetti sul tasso di crescita delle alghe).

**Tossicità cronica:** tossicità per gli organismi acquatici esposti a sostanze per un periodo prolungato. La durata dell'esposizione (saggio) può variare notevolmente a seconda della specie utilizzata, ma in genere è relativamente lunga se rapportata alla durata del ciclo di vita dell'organismo. Detti effetti cronici comprendono generalmente una gamma di end point quali sopravvivenza, crescita e riproduzione. La concentrazione più alta testata alla quale non è stato osservato alcun effetto (concentrazione senza effetto osservato o NOEC<sup>3</sup>) è il parametro utilizzato più di frequente, che può spesso essere sostituito da una CE<sub>10</sub> che può essere stimata in base alla relazione concentrazione-effetto.

Informazioni aggiuntive sui dettagli e su come stabilire tali valori possono essere reperite nella Sezione R.7.8.4.1.

Le informazioni minime che devono essere disponibili comprendono i dati relativi alla tossicità a breve termine sugli invertebrati e i dati relativi all'inibizione della crescita sulle piante acquatiche per la fascia di tonnellaggio più bassa (1-10 t/a) nonché i dati relativi alla tossicità a breve termine sui pesci per la successiva fascia di tonnellaggio (10-100 t/a). Per la fascia di tonnellaggio più alta, devono essere presi in considerazione i dati relativi agli effetti a lungo termine sugli invertebrati e sui pesci in funzione dei risultati del CSA.

Sebbene la classificazione si basi sulle informazioni disponibili, un confronto completo con i criteri richiederebbe informazioni sulla tossicità acuta per l'ambiente acquatico per i pesci, la *Daphnia* e le alghe. L'assenza di effetti a lungo termine a una conc. di 1 mg/l può essere utilizzata per declassificare una sostanza. Maggiori informazioni saranno rese disponibili nella Guida alla classificazione ed etichettatura.

Ulteriori orientamenti su come procedere per una valutazione delle proprietà PBT possono essere reperite nella Parte C.

Tutti i dati disponibili sulla tossicità per l'ambiente acquatico devono essere valutati nella valutazione dei pericoli e, se opportuno, utilizzati per derivare una concentrazione prevedibile priva di effetti [Predicted No-Effect-Concentration (PNEC)] per il comparto acquatico. L'insieme minimo di dati richiesto è quello di dati a breve o lungo termine per tutti e tre i livelli trofici. A seconda dell'esito di una eventuale caratterizzazione dei rischi, possono risultare utili ulteriori informazioni.

La Sezione R.7.8.4.1 fornisce informazioni dettagliate sull'interpretazione dei dati esistenti compresi orientamenti in merito all'uso di dati prodotti mediante sperimentazione e dati non sperimentali, specie raccomandate, end point pertinenti e affidabilità dei dati. Informazioni su come comportarsi con sostanze problematiche possono altresì essere reperite nella Sezione R.7.8.4. L'appendice R.7.8-1 fornisce informazioni aggiuntive sulle proprietà delle sostanze, sui sistemi di prova e su altri fattori che influenzano la valutazione di saggi di tossicità condotti in ambiente acquatico.

---

<sup>3</sup> La definizione scientifica formale di NOEC (concentrazione senza effetto osservato) è "la concentrazione immediatamente inferiore al LOEC che, se confrontata con il controllo, non ha alcun effetto statisticamente significativo rispetto ai controlli" (OCSE 211, 1998b).

## Parte B: valutazione dei pericoli

La Sezione R.7.8.5 fornisce considerazioni specifiche in merito alla valutazione della tossicità della sostanza nel caso in cui l'insieme delle informazioni disponibili è idoneo per l'elaborazione di decisioni regolatorie e nel caso in cui vi siano lacune di dati che devono essere colmate.

Nella Sezione R.7.8.5.4 sono fornite considerazioni specifiche su come trarre conclusioni generali per i diversi end point regolatori relativi alla tossicità per l'ambiente acquatico, ossia classificazione ed etichettatura, valutazione delle proprietà PBT e CSA. La Sezione R.7.8.5.3 comprende una ITS per la tossicità per l'ambiente acquatico.

### B.6.3.2 Tossicità dei sedimenti

I sedimenti possono comportarsi sia come un collettore di sostanze chimiche mediante assorbimento (legame) di contaminanti sul materiale particolato sia come fonte di sostanze chimiche per gli organismi che si alimentano di particelle attraverso risospensione o ritorno alla fase acquosa mediante desorbimento. In virtù di tale processo i sedimenti attenuano gli effetti della contaminazione superficiale dell'acqua ma possono prolungare l'esposizione nel tempo e pertanto causare un pericolo per le comunità acquatiche (sia pelagiche che bentoniche) che non può essere previsto direttamente a partire dalle concentrazioni nella colonna d'acqua. Pertanto, le sostanze potenzialmente capaci di depositarsi sui sedimenti o di essere da essi assorbite in ampia misura devono essere valutate in relazione alla tossicità per gli organismi dei sedimenti (bentonici).

In funzione dell'esposizione generalmente a lungo termine degli organismi bentonici alle sostanze legate ai sedimenti, risultano più pertinenti le prove a lungo termine con end point subletali come la riproduzione, la crescita o la natalità.

Per l'end point relativo alla tossicità per gli organismi dei sedimenti non sono previste prescrizioni in materia di dati per livelli di produzione o importazione fino a 1000 t/a (allegati VII, VIII e IX). Tuttavia, per tonnellaggi inferiori alle 1000 t/a per sostanze con  $\log K_{ow} > 3$  o con altre proprietà che suggeriscano un probabile assorbimento ai sedimenti, i dati (derivati da saggi) possono rivelarsi necessari.

Per tonnellaggi  $\geq 1000$  t/a, la sperimentazione della tossicità a lungo termine è proposta dal dichiarante se i risultati della valutazione della sicurezza chimica rivelano la necessità di approfondire l'esame degli effetti della sostanza e/o dei suoi prodotti di degradazione sugli organismi che vivono sui sedimenti. La scelta della prova o delle prove appropriate dipende dal risultato della valutazione della sicurezza chimica.

La Sezione R.7.8.10.1 fornisce informazioni dettagliate sull'interpretazione dei dati esistenti compresi orientamenti sull'uso di dati non sperimentali e di quelli prodotti mediante sperimentazione. Sono inoltre disponibili informazioni in merito agli organismi preferiti, agli end point pertinenti, alle vie di esposizione, alla composizione dei sedimenti, ai metodi di arricchimento intenzionale, all'alimentazione, alla durata dell'esposizione, alla qualità dell'acqua, al sistema di conduzione delle prove e al loro disegno.

### B.6.3.3 Tossicità per i microrganismi presenti negli impianti di trattamento delle acque reflue

La tossicità per i microrganismi presenti negli impianti di trattamento delle acque reflue (STP) deve essere valutata allo scopo di proteggere le funzioni di biodegradazione e rimozione dei nutrienti, nonché le prestazioni dei processi in generale, degli STP municipali e industriali.

Informazioni in merito all'inibizione respiratoria su fanghi attivi sono necessarie a partire da volumi pari o superiori alle 10 t/a. L'inibizione respiratoria è solo uno dei molteplici effetti possibili sui microbi, ma è l'indicatore più largamente accettato dell'attività combinata dei microrganismi dei fanghi. Le informazioni sull'inibizione della nitrificazione devono essere ottenute qualora vi siano indicazioni sull'eventuale tossicità della sostanza per i batteri nitrificanti.

## Parte B: valutazione dei pericoli

La tossicità per i microrganismi presenti negli impianti di trattamento delle acque reflue non è utilizzata per la classificazione dei pericoli per l'ambiente e per la valutazione delle proprietà PBT/vPvB. I dati saranno applicati nel CSA qualora una  $PNEC_{\text{microrganismi}}$  (nel presente documento chiamata  $PNEC_{\text{stp}}$ ) debba essere derivata e utilizzata come misura della tossicità per il calcolo del rischio per gli impianti da trattamento delle acque reflue.

In mancanza di modelli QSAR ben definiti per la tossicità degli impianti da trattamento delle acque reflue, per derivare una  $PNEC_{\text{stp}}$  saranno utilizzati dati sull'inibizione microbica derivati principalmente mediante sperimentazione. I dati disponibili sulla tossicità microbica devono essere necessariamente valutati e, se del caso, utilizzati per ottenere di una concentrazione prevedibile senza effetti ( $PNEC_{\text{stp}}$ ).

Lo scopo principale della ITS per la tossicità degli impianti di trattamento delle acque reflue è quello di garantire che tutte le informazioni disponibili e pertinenti sull'esposizione e sugli effetti possano essere utilizzate in maniera integrata prima che sia avviata una nuova sperimentazione. La strategia di sperimentazione integrata consente di affinare i dati sfavorevoli a livello di screening mediante sperimentazione di livello superiore. Lo schema proposto può essere seguito negli impianti di trattamento delle acque reflue industriali e/o domestiche (ossia municipali), in quanto applicabile a partire dal modello di rilascio dei prodotti chimici.

### B.6.3.4 Degradazione/biodegradazione

La degradazione è la perdita o la trasformazione di una sostanza chimica nell'ambiente, a seguito di processo abiotico o biotico. Una degradazione abiotica o non biologica può verificarsi mediante processi fisico-chimici quali idrolisi, ossidazione e fotolisi. La biodegradazione può avere luogo in presenza di ossigeno (biodegradazione aerobica) o in assenza di ossigeno (biodegradazione anaerobica). È necessario fornire considerazioni in merito al fatto che la sostanza in fase di valutazione possa essere degradata per dare prodotti di degradazione stabili e/o tossici. Se tale degradazione può avvenire, la valutazione deve tenere adeguatamente conto delle proprietà (compresi gli effetti tossici e il potenziale bioaccumulo) dei prodotti che ne potrebbero derivare.

Le informazioni minime che devono essere disponibili già per la fascia di tonnellaggio 1-10 t/a sono quelle relative alla pronta biodegradabilità (delle sostanze organiche). Per la fascia di tonnellaggio successiva (10-100 t/a) devono essere disponibili anche le informazioni sull'idrolisi. Per tonnellaggi più alti, devono essere prese in considerazione ulteriori informazioni sulla degradazione in diversi comparti ambientali, a seconda dell'esito del CSA.

Le informazioni sulla degradabilità di prodotti chimici possono essere utilizzate ai fini della valutazione dei pericoli (per esempio per la classificazione ed etichettatura), la valutazione dei rischi (per la valutazione della sicurezza chimica) e le valutazioni sulla persistenza (per la valutazione delle proprietà PBT/vPvB).

La valutazione della degradazione e della persistenza è generalmente basata sui dati ottenuti in test standardizzati sulla pronta biodegradabilità e sull'idrolisi. Possono essere prese in considerazione anche previsioni derivate da modelli QSAR per la biodegradazione. I risultati delle prove che simulano la biodegradazione in acqua, in sedimenti acquatici e nel suolo sono considerati dati di livello superiore dei quali è possibile avvalersi anche per gli scopi qui affrontati. Altri tipi di dati derivati da test possono essere presi in considerazione nella valutazione dei pericoli o dei rischi potenziali per l'ambiente, compresi i dati derivati da simulazione di un impianto di trattamento delle acque reflue (STP), biodegradabilità intrinseca, biodegradabilità anaerobica, biodegradabilità in acqua marina e trasformazione abiotica. Nello stabilire quali dati di livello superiore o derivati da simulazione di degradazione siano richiesti, è necessario tenere nella dovuta considerazione il comportamento di partizione della sostanza chimica e il suo modello di rilascio o emissione. (cfr. Sezione R.7.9)

## Parte B: valutazione dei pericoli

### B.6.3.5 Bioconcentrazione e bioaccumulo nell'ambiente acquatico

La *bioconcentrazione* è l'accumulo di una sostanza disciolta in acqua da un organismo acquatico. Il *fattore di bioconcentrazione* (BCF [l/kg]) è il rapporto della concentrazione di una sostanza in un organismo e la sua concentrazione in acqua una volta raggiunto uno stato costante. Tale fattore può essere derivato in due modi: statico o dinamico (Sezione R.7.10.1.1). Ai fini regolatori il BCF statico e il BCF dinamico (cinetico) di uguale validità sono interscambiabili.

L'*accumulo* è un termine generico con cui si indica il risultato netto dell'assorbimento (assunzione), distribuzione, metabolismo ed escrezione (ADME) di una sostanza in un organismo. Tali processi sono discussi dettagliatamente nel documento di orientamento sulla tossicocinetica nei mammiferi (Sezione R.7.12). Il *bioaccumulo* fa riferimento all'assorbimento da tutte le fonti ambientali compresi acqua, cibo e sedimenti. Il *fattore di bioaccumulo* (BAF) può essere espresso come il rapporto allo stato stazionario della concentrazione della sostanza in un organismo e la sua concentrazione in acqua o in sedimenti. Questi fattori possono essere utilizzati per stimare la concentrazione di una sostanza chimica in un organismo che vive in acqua o in sedimenti contaminati.

La *biomagnificazione* indica l'accumulo prodotto mediante la catena alimentare e può essere definita come l'aumento nella concentrazione interna (normalizzata in grassi) di una sostanza in organismi presenti nei successivi livelli trofici di una catena alimentare. Il potenziale di biomagnificazione può essere espresso come un fattore di biomagnificazione (BMF) o come fattore trofico di magnificazione (TMF).

Per un tonnellaggio  $\geq 100$  t/a, deve essere presa in considerazione la conduzione di uno studio sul bioaccumulo in un organismo acquatico (preferibilmente un pesce).

Il potenziale di bioaccumulo deve essere necessariamente considerato in relazione agli effetti a lungo termine e alla classificazione dei pericoli per l'ambiente. Per la maggior parte delle sostanze organiche non ionizzate, la classificazione può inizialmente essere basata sul log  $K_{ow}$  qualora non sia disponibile alcun BCF affidabile misurato nei pesci.

Il potenziale di bioaccumulo ("B") costituisce parte della valutazione delle proprietà PBT/vPvB. Dati relativi a BCF affidabili misurati sui pesci o su invertebrati sono generalmente necessari per l'elaborazione delle conclusioni finali su B per le sostanze PBT o vPvB. Una valutazione di screening può essere eseguita a fronte di criteri di screening basati su log  $K_{ow}$  di quelle sostanze organiche per le quali si suppone un accumulo mediante diffusione passiva.

Nel CSA, il valore di BCF e i BMF nei pesci vengono utilizzati per la valutazione dell'avvelenamento secondario della flora e della fauna, nonché per l'esposizione alimentare dell'uomo. Un BMF per gli uccelli e i mammiferi può rivelarsi pertinente anche per scenari marini. Un BCF per gli invertebrati può essere utilizzato per descrivere una catena alimentare basata su consumo dei vermi dei sedimenti o dei molluschi.

Se il log  $K_{ow}$  (pertinente solo per le sostanze organiche non ionizzate) non costituisce un buon indicatore di potenziale di accumulazione (cfr. Sezione R.7.10.6), deve essere seguita la ITS e può risultare necessario condurre una prova *in vivo*. Se non è disponibile alcun BCF per i pesci, possono essere utilizzati BCF affidabili determinati per specie diverse dai pesci.

Un BCF prevedibile può essere usato per una valutazione dei rischi di primo livello. Se il rapporto PEC/PNEC basato sul BCF del caso peggiore o con valori BMF predefiniti indica rischi potenziali a uno qualunque dei livelli trofici, il BCF/BMF può essere rivisto, se del caso. Una procedura basata sul *peso dell'evidenza* può essere utilizzata per un giudizio di esperti sui dati disponibili e per decidere sulla necessità di sperimentazioni supplementari (Sezione R.7.10.5).

### B.6.3.6 Bioaccumulo terrestre

Il bioaccumulo dal suolo alle specie terrestri è espresso dal fattore di accumulo biota-suolo (BSAF), simile al fattore di accumulo biota-sedimento degli organismi bentonici. In alternativa, la

## Parte B: valutazione dei pericoli

concentrazione negli organismi può essere correlata alla concentrazione nell'acqua interstiziale del terreno calcolando un BCF [l/kg]. Questi fattori possono essere utilizzati per stimare la concentrazione di una sostanza chimica in un organismo che vive in un suolo contaminato.

Il regolamento REACH non prescrive informazioni in merito al bioaccumulo terrestre ma, a seconda dell'esito del CSA, la conduzione di tale studio può risultare utile.

Se una sostanza è un composto organico non ionizzabile, i metodi di stima basati sul  $K_{ow}$  possono essere utilizzati per generare le informazioni sul BCF terrestre necessarie. Se il valore del BCF prevedibile suggerisce un rischio, le informazioni sul bioaccumulo devono essere necessariamente riviste. In generale, i dati ottenuti dalle prove saranno necessari solo per la fascia di 1 000 t/a, se il CSA identifica la necessità di ulteriori informazioni in merito al bioaccumulo terrestre. Il monitoraggio su campo potrebbe fornire dati aggiuntivi sul rischio di bioaccumulo. (cfr. Sezione R.7.10.12)

### B.6.3.7 Tossicità a lungo termine sugli uccelli

Gli studi sulla tossicità per gli uccelli possono misurare gli effetti subletali e letali dell'esposizione orale a breve termine, effetti letali o subletali dell'esposizione alimentare a medio termine (fino a diversi giorni) o gli effetti letali e sulla riproduzione dell'esposizione alimentare a lungo termine (fino a 20 settimane). Tuttavia, a causa della scarsa correlazione tra effetti a breve e lungo termine, solo gli studi a lungo termine sono considerati idonei ai fini del CSA.

Lo scopo di una prova sulla tossicità per gli uccelli consiste nel fornire dati che possano essere utilizzati nella valutazione dell'avvelenamento secondario, qualora il CSA dimostri la necessità di tale studio (particolarmente rilevante per le sostanze con un potenziale di bioaccumulo e di elevata tossicità per i mammiferi).

I dati ottenuti da specie utilizzate in metodi di prova standard sono considerati rappresentativi per tutte le specie. Gli studi tramite dieta sono preferibili, in quanto più pertinenti alla via di esposizione investigata. (cfr. Sezione R.7.10.18)

### B.6.3.8 Tossicità terrestre

A causa della complessità e diversità dell'ambiente terrestre, una valutazione globale degli effetti per l'intero comparto può essere ottenuto esclusivamente mediante un insieme di end point che comprenda (i) le diverse vie attraverso le quali gli organismi terrestri possono essere esposti alle sostanze (vale a dire cibo, acqua interstiziale, suolo bulk) e (ii) i gruppi tassonomici e funzionali più pertinenti degli organismi terrestri (microrganismi, piante, invertebrati, vertebrati) potenzialmente interessati.

L'ambito di applicazione della valutazione degli effetti sull'ambiente terrestre a norma del regolamento REACH adottato è strettamente limitato agli organismi del suolo, vale a dire agli organismi non vertebrati che vivono la maggior parte del proprio arco di vita all'interno del suolo ed esposti alle sostanze attraverso il terreno e conforme alla pratica precedente nella valutazione dei rischi per l'ambiente delle sostanze nuove ed esistenti nel territorio dell'UE.

Le informazioni sulla tossicità a breve termine per gli organismi del suolo devono essere prese in considerazione per le sostanze  $\geq 100$  t/a, a meno che vi siano poche probabilità di esposizione diretta o indiretta. Per le sostanze  $\geq 1000$  t/a, le informazioni sulla tossicità a lungo termine devono essere prese in considerazione a seconda dell'esito del CSA.

Le informazioni relative alla tossicità per gli organismi terrestri non sono utilizzate ai fini della classificazione ed etichettatura né tantomeno ai fini della valutazione delle proprietà PBT. Quando vi sono probabilità di esposizione rilevante per l'ambiente terrestre, il comparto deve essere preso in considerazione nel CSA.

## Parte B: valutazione dei pericoli

Diversi tipi di informazione risultano pertinenti nel corso della valutazione dell'esposizione dell'ambiente terrestre e della conseguente tossicità per gli organismi del suolo. Informazioni utili comprendono le proprietà chimiche e fisiche delle sostanze e i sistemi di prova nonché i dati disponibili derivati dalla sperimentazione (*in vitro* e *in vivo*) e i risultati dei metodi non sperimentali, come il metodo della ripartizione all'equilibrio. (cfr. Sezione R.7.11)

## **B.7 DERIVAZIONE DI LIVELLI DI EFFETTO CON SOGLIA E SENZA SOGLIA**

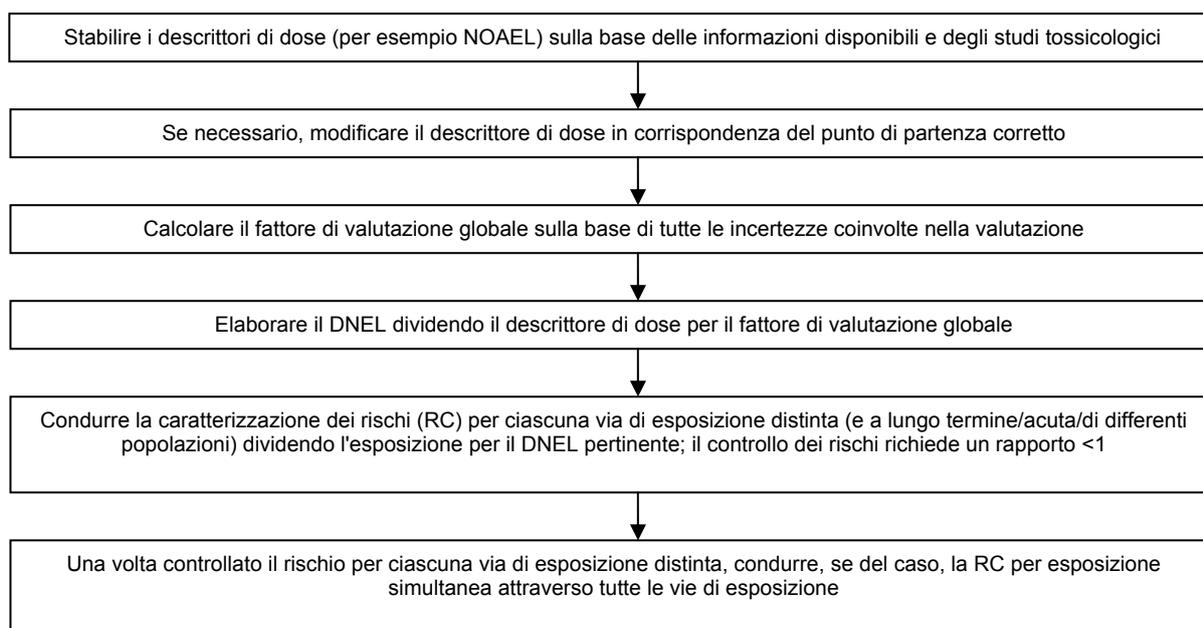
### **B.7.1 Caratterizzazione della relazione dose/concentrazione-risposta per la salute umana.**

#### **B.7.1.1 Obiettivi e aspetti chiave**

A norma di REACH, i fabbricanti, gli importatori e gli utilizzatori a valle devono garantire una fabbricazione, immissione sul mercato o uso delle sostanze tale da non arrecare effetti avversi per la salute dell'uomo. Al fine di valutare ciò, deve essere condotto un confronto degli effetti nocivi potenziali di una sostanza con l'esposizione prevista. Il presente capitolo fornirà una breve panoramica su come caratterizzare i potenziali effetti nocivi, ossia "la potenza" della sostanza come punto di partenza per la caratterizzazione dei rischi (Parte E). Questa sezione si pone come scopo quello di fornire alcuni chiarimenti sul processo e su alcuni concetti a un lettore non esperto della materia. Una descrizione più dettagliata dell'argomento è fornita nel Capitolo R.8. Si conviene sul fatto che per condurre una valutazione sulla sicurezza e per apprezzare i contenuti dettagliati presenti nella guida saranno necessarie una vasta competenza e una notevole esperienza in tossicologia.

Per condurre una valutazione generale sui pericoli e la sicurezza, sono necessarie informazioni in merito al destino delle sostanze nell'organismo (tossicocinetica, ossia assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione) e ai successivi end point relativi alla salute umana; informazioni su tossicità acuta, irritazione e corrosività, sensibilizzazione, tossicità a dose ripetuta, mutagenicità, cancerogenicità e tossicità per la riproduzione nonché ogni altra informazione disponibile sulla tossicità della sostanza. Si noti che, a norma del regolamento REACH le prescrizioni standard relative a questi end point dipendono dal tonnellaggio della sostanza. Tuttavia, prima di condurre sperimentazioni volte a generare tali dati, devono essere raccolte e valutate tutte le informazioni disponibili, compresi dati sull'uomo correttamente raccolti e comunicati (cfr. Capitoli R.3 e R.4). La valutazione di tali informazioni sui pericoli hanno come scopo quello di identificare il NOAEL (o un altro descrittore di dose) per i principali effetti sulla salute e le incertezze relative al NOAEL. Successivamente, viene derivato un DNEL (livello derivato senza effetto) dividendo il NOAEL per i fattori di valutazione che rappresentano le incertezze (per esempio in merito all'extrapolazione fra le specie e fra gli individui umani). Il DNEL rappresenta un livello di esposizione al di sopra del quale non dovrebbe aver luogo l'esposizione dell'uomo. Qualora non possa essere derivato alcun DNEL, REACH richiede una valutazione qualitativa. Tuttavia, per gli end point senza soglia (per esempio cancerogenicità senza soglia) l'elaborazione di un valore di riferimento (semi)quantitativo (DMEL, livello derivato con effetto minimo), se i dati lo consentono, può risultare utile (cfr. quanto segue). La [figura B-7-1](#) mostra le diverse fasi della procedura di valutazione quantitativa del DNEL.

## Parte B: valutazione dei pericoli



**Figura B.7-1:** Illustrazione delle differenti fasi della valutazione quantitativa dei rischi per la salute umana per end point con soglia

Nota bene: Questo schema si riferisce solo alla caratterizzazione quantitativa dei rischi. Successivamente e nella Parte E viene ulteriormente descritto quando e come questa caratterizzazione processo debba essere integrata da una caratterizzazione qualitativa dei rischi.

### **Conclusioni sulla classificazione e l'etichettatura della sostanza in funzione della necessità di una valutazione dell'esposizione e di una caratterizzazione dei rischi (RC)**

Uno scopo della valutazione dei pericoli per la salute umana consiste nel determinare la classificazione ed etichettatura della sostanza in conformità del regolamento CLP. Dalla valutazione dei pericoli per gli end point relativi alla salute dell'uomo, è possibile concludere se una sostanza risponde ai criteri di una delle classi o categorie di pericolo elencate nell'articolo 14, paragrafo 4, del regolamento REACH, modificato dal 1° dicembre 2010 dall'articolo 58, paragrafo 1, del regolamento CLP, nello specifico:

- le classi di pericolo da 2.1 a 2.4, 2.6 e 2.7, 2.8 tipi A e B, 2.9, 2.10, 2.12, 2.13 categorie 1 e 2, 2.14 categorie 1 e 2, 2.15 tipi da A a F.
- le classi di pericolo da 3.1 a 3.6, 3.7 effetti nocivi sulla funzione sessuale e la fertilità o sullo sviluppo, 3.8 effetti diversi dagli effetti narcotici, 3.9 e 3.10.
- la classe di pericolo 4.1:
- la classe di pericolo 5.1,

D'ora in avanti, (solo) queste classi e categorie verranno descritte come "classi o categorie di pericolo ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 4" (vale a dire escludendo specificamente le proprietà PBT o vPvB).

Nel caso in cui la sostanza è classificata, sono richieste una valutazione dell'esposizione e una caratterizzazione dei rischi, al fine di garantire che siano controllati i rischi associati ai valori di esposizione stimati (per tutti gli effettivi scenari di esposizione della sostanza relativi alla fabbricazione, agli usi identificati e alle fasi del ciclo di vita da essi derivanti). Se possibile, i DNEL devono essere derivati, anche per le sostanze non classificate.

## Parte B: valutazione dei pericoli

### B.7.1.2 Prescrizioni legislative per la determinazione dei DNEL

#### B.7.1.2.1 Derivazione del DNEL

Se possibile, il DNEL o i DNEL devono essere derivati per tutte le sostanze soggette a registrazione che sono fabbricate/importate/utilizzate in quantitativi pari o superiori a 10 tonnellate all'anno, come parte della valutazione della sicurezza chimica (CSA). Il DNEL o i DNEL devono essere documentati nella relazione sulla sicurezza chimica (CSR). Qualora sia richiesta una valutazione dell'esposizione e una caratterizzazione dei rischi, il DNEL deve successivamente essere:

- utilizzato nella parte relativa alla caratterizzazione dei rischi facente parte del CSA e
- comunicato come parte della scheda di dati di sicurezza (SDS).

In merito alla derivazione del o dei DNEL, REACH specifica, fra le altre cose, che può risultare necessario identificare differenti DNEL per ciascuna popolazione umana pertinente (per esempio lavoratori, consumatori e esseri umani esposti indirettamente attraverso l'ambiente) ed eventualmente per determinate (sotto)popolazioni vulnerabili (per esempio bambini, donne in stato di gravidanza) nonché per differenti vie di esposizione (orale, cutanea, per inalazione) e per differenti durate di esposizione. Quando si stabilisce un DNEL, le incertezze nella valutazione devono essere tenute in considerazione (per esempio differenze fra le specie coinvolte, differenze di sensibilità fra gli individui e la qualità della base di dati). Il DNEL può essere considerato come un livello senza effetti (No-effect-level) "globale" per una determinata esposizione (via, durata, frequenza), che tiene conto delle incertezze/variabilità nei relative ai dati in esame e alla popolazione esposta.

Per una esposizione sul luogo di lavoro, possono già esistere dei limiti di esposizione professionale [occupational exposure limits (OEL)]. In determinate circostanze detti OEL e/o le informazioni utilizzate per stabilirli possono essere utilizzati per determinare i DNEL. Ulteriori informazioni sono disponibili nell'appendice R.8-13.

Il confronto tra esposizione e DNEL per ciascuno scenario di esposizione rappresenta, in linea di principio, un semplice strumento per la RC, in particolare per gli utilizzatori a valle che non dispongono di dati relativi ai pericoli. Per ogni scenario di esposizione, il rischio per gli esseri umani può essere considerato adeguatamente sotto controllo se i livelli di esposizione non superano il DNEL appropriato.

#### B.7.1.2.2 Se non è possibile derivare alcun DNEL

Non è sempre possibile determinare il o i DNEL per un end point. Il caso è più evidente quando i dati derivanti dai saggi sono assenti, in quanto non è necessaria alcuna sperimentazione sulla base di argomentazioni relative all'esposizione (cfr. Capitolo R.5 per dettagli) o perché la sperimentazione non era tecnicamente possibile a causa delle proprietà di una sostanza.

Ciò si applica quando:

- una sostanza esercita il suo effetto mediante un modo di azione senza soglia (per esempio sostanze mutagene e cancerogeni genotossici), nel qual caso si suppone automaticamente che anche a livelli di esposizione molto bassi i rischi non possono essere esclusi. Di conseguenza, non è possibile stabilire una dose priva di effetti potenziali,
- una sostanza esercita il suo effetto mediante un modo di azione con soglia, ma i dati disponibili non consentono di identificare in modo affidabile la soglia (per esempio sensibilizzazione e irritazione).

Se non è possibile determinare un DNEL, il Regolamento REACH stabilisce che "si procede a una valutazione qualitativa della probabilità che siano evitati gli effetti nella definizione dello scenario d'esposizione" nella sezione relativa alla caratterizzazione dei rischi del CSA.

## Parte B: valutazione dei pericoli

Nell'**approccio qualitativo** si pone l'accento sulla valutazione dell'adeguatezza del controllo dell'esposizione della popolazione umana di interesse utilizzando informazioni diverse dal DNEL al fine di descrivere qualitativamente la potenza dell'effetto sulla salute. Queste informazioni vengono utilizzate poi per lo sviluppo di scenari di esposizione corredati di misure di gestione dei rischi e condizioni operative per il controllo delle esposizioni e di conseguenza dei rischi.

In relazione a un effetto senza soglia (per es. cancerogeni senza soglia) può risultare utile includere nella valutazione qualitativa un elemento **semi-quantitativo** al fine di valutare la probabilità di evitare gli effetti. In questi casi, supponendo che i dati siano disponibili per consentirlo, il dichiarante deve derivare un **DMEL** (livello derivato con effetto minimo), ossia un livello dei rischi di riferimento che si ritiene susciti poca preoccupazione in relazione a un determinato scenario di esposizione. I DMEL determinati in conformità degli orientamenti vanno considerati come un livello di effetti tollerabile, ma va tuttavia considerato che questo non costituisce un livello in corrispondenza del quale non possono essere previsti potenziali effetti, quanto piuttosto un livello di esposizione corrispondente a un basso rischio, possibilmente teorico. Un DMEL è un valore di riferimento correlato ai rischi che deve essere utilizzato per meglio individuare le misure di gestione dei rischi.

È importante sottolineare che per cancerogeni e mutageni, la direttiva sugli agenti cancerogeni (2004/37/CE) prescrive che le esposizioni sul luogo di lavoro siano il più possibile evitate/ridotte al minimo nei limiti della fattibilità tecnica. Dato che REACH non prevale sulla direttiva sugli agenti cancerogeni, l'approccio per il controllo dell'esposizione nei luoghi di lavoro deve essere conforme a dette prescrizioni volte a ridurre al minimo l'esposizione. L'approccio del DMEL risulta utile nella preparazione della valutazione della sicurezza chimica per giudicare la probabilità restante/residua di rischi. In funzione di tale giudizio il dichiarante potrebbe dover rivedere le modalità di uso o le raccomandazioni sull'uso della sostanza rivedendo lo scenario o gli scenari di esposizione provvisori pertinenti per l'uso della sostanza.

### B.7.1.3 Panoramica degli aspetti da considerare nella derivazione dei DNEL/DMEL

In funzione delle specifiche fornite in REACH, quando si determina il o i DNEL devono essere presi in considerazione diversi aspetti. Si noti che a tal fine è necessaria una notevole competenza.

**Prescrizioni relative ai dati** La determinazione dei DNEL è richiesta ai fini della valutazione della sicurezza chimica (CSA) delle sostanze fabbricate/importate/usate in quantitativi pari o superiori a 10 t/a. Per derivare i DNEL devono essere valutate tutte le informazioni disponibili sui pericoli e, se possibile, devono essere stabiliti i descrittori di dose (N(L)OEL, dose di riferimento, ecc.). I dati possono derivare da osservazioni presenti in studi condotti sull'uomo, su animali da laboratorio (per es. studi di tossicità a dose ripetuta di 28/90 giorni), studi in vitro e con fonti non sperimentali [(Q)SAR, read across o categorie chimiche). Dato che per ogni livello superiore di tonnellaggio sono richieste ulteriori informazioni tossicologiche, in grado di fornire valutazioni più esaurienti, i DNEL devono essere riconsiderati per ciascuno di questi livelli, ogniqualvolta si rendano disponibili nuove informazioni tossicologiche significative.

**Incertezza/variabilità** Il regolamento REACH prescrive che vi siano differenze fra i dati tossicologici (spesso ottenuti da studi sugli animali) e la situazione reale di esposizione dell'uomo, tenendo in considerazione la variabilità e l'incertezza presenti all'interno e fra le specie. Al fine di individuare tali differenze, devono essere applicati fattori di valutazione (AF). I fattori di valutazione applicati vanno solo a correggere le incertezze/la variabilità presenti nei dati relativi agli effetti, non le incertezze relative all'esposizione.

**Popolazioni e vie** È possibile che i DNEL debbano essere derivati per i lavoratori (esposizione per via cutanea e inalazione) e per la popolazione generale (esposizione di consumatori e individui per via ambientale, cutanea, per inalazione e/o orale). Se pertinenti, possono necessitare valutazione anche esposizioni combinate attraverso differenti vie. In determinate circostanze

## Parte B: valutazione dei pericoli

potrebbe anche essere necessaria la determinazione dei DNEL per alcune (sotto)popolazioni, ossia quelle che coprono una sensibilità particolarmente maggiore dei bambini.

**Durata dell'esposizione** A seconda dello scenario di esposizione, la durata dell'esposizione può variare da un singolo evento a un'esposizione di diversi/e giorni/settimane/mesi all'anno, oppure potrebbe essere anche continua (come accade, per es., nel caso di individui esposti attraverso l'ambiente). Dato che la durata dell'esposizione avrà spesso un impatto sull'effetto o sugli effetti che possono insorgere, potrebbe essere necessario dover calcolare i DNEL per diverse durate di esposizione (DNEL<sub>lungo-termini</sub> e DNEL<sub>acuto</sub>), cercando in tal modo di far coincidere il più possibile la durata dell'esposizione dello studio sulla tossicità con la durata di esposizione dello scenario di esposizione.

**Effetti sistemici e locali** A seconda della sostanza, potrebbe essere necessario dover stabilire i DNEL per gli effetti sistemici e/o per gli effetti locali (per via cutanea o inalazione).

**Le unità** di esposizione sono normalmente espresse in valori esterni (ossia quantità di sostanza presente sulla pelle o concentrazione nell'aria inalata). I DNEL devono, pertanto, essere espressi automaticamente in valori di esposizione esterni corrispondenti. Le unità di dose esterne pertinenti per il DNEL sono mg/persona/giorno (o mg/cm<sup>2</sup> superficie del corpo/giorno), mg/kg peso corporeo/giorno e mg/m<sup>3</sup> rispettivamente per esposizione cutanea, per via orale e per inalazione.

### B.7.1.4 Come derivare uno o più DNEL

#### B.7.1.4.1 Identificazione dei descrittori di dose e decisione in merito alla modalità di azione

Come parte della valutazione di studi sulla tossicità, i descrittori di dose (per es. NOAEL, NOAEC, BMD, DL50, CL50, T25) devono essere identificati per l'end point di interesse. Per un end point particolare, è possibile che siano disponibili dati provenienti da più di uno studio pertinente e valido (per es. in specie differenti, di differenti durate) e che sia identificato più di un descrittore di dose per l'end point. Dato che non è possibile sapere in anticipo quale fra questi descrittori di dose risulterà essere il più pertinente per il DNEL specifico per l'end point, potrebbe essere pertinente, a volte, calcolare i DNEL per più descrittori di dose per end point, prima di scegliere il DNEL più basso relativo all'end point in questione. Ciò dipenderà dal giudizio degli esperti, compreso l'utilizzo di un approccio basato sul peso dell'evidenza. Una parte integrante di questa fase è costituita dall'esame della modalità d'azione.

- Se la sostanza esercita il suo effetto attraverso una modalità di azione con soglia, dovrà essere determinato un DNEL relativo all'end point in questione sulla base del descrittore di dose più pertinente. Se i dati disponibili non consentono di identificare in modo affidabile la soglia, e pertanto non può essere determinato alcun descrittore di dose quantitativo né alcun DNEL, deve essere adottato un approccio qualitativo/semi quantitativo [Sezione B.7.1.6](#)).
- Se la sostanza esercita il suo effetto attraverso una modo di azione senza soglia (per es. cancerogeni genotossici), in linea di principio qualunque livello di esposizione comporta un rischio e pertanto non può essere stabilita una dose priva di effetti. Per questi effetti, come già detto nella [Sezione B.7.1.2.2](#), devono essere determinati uno o più DMEL come parte dell'approccio qualitativo, sempre che i dati lo consentano.
- Se i dati non consentono di stabilire un DNEL o un DMEL, la valutazione rigorosamente qualitativa descritta nella [Sezione B.7.1.6](#) deve essere applicata).

Se una sostanza presenta sia effetti con soglia che effetti senza soglia, i DNEL devono tuttavia essere calcolati e parallelo deve essere applicato un approccio qualitativo.

## Parte B: valutazione dei pericoli

### B.7.1.4.2 Modifica del o dei descrittori di dose pertinenti per l'end point in un punto di partenza corretto

In un numero di situazioni limitate il descrittore di dose non potrà essere direttamente confrontabile con la valutazione dell'esposizione in termini di via di esposizione, di unità e/o di dimensioni. In queste situazioni, è necessario convertire il descrittore di dose per l'effetto con soglia (per es. NOAEL) in un punto di partenza corretto (per es. NOAEL corretto), Sezione R.8.4.2.

Ciò si applica:

- 1) quando vi esiste una differenza di biodisponibilità fra animali da laboratorio ed esseri umani;
- 2) il descrittore di dose per l'animale corrisponde a un'altra via di esposizione rispetto a quella dell'uomo (occorre un'estrapolazione da via a via);
- 3) esistono differenze nelle condizioni di esposizione sperimentali e quelle dell'uomo;
- 4) esistono differenze di volumi respiratori fra gli animali da laboratorio e gli esseri umani

### B.7.1.4.3 Applicazione di fattori di valutazione al punto di partenza corretto al fine di ottenere uno o più DNEL specifici per l'end point per il modello di esposizione pertinente

La fase successiva nel calcolo di un DNEL è quello di affrontare le incertezze relative all'estrapolazione dei dati sperimentali alla situazione reale di esposizione dell'uomo (Sezione R.8.4). Tutte queste incertezze/differenze vengono affrontate singolarmente dai fattori di valutazione (AF). Nella situazione ideale il valore di ciascun fattore di valutazione individuale dovrebbe basarsi sulle informazioni specifiche alla sostanza. Tuttavia, il più delle volte bisogna utilizzare fattori di valutazione predefiniti.

Il fattore di valutazione predefinito per le **differenze intraspecie** individua le differenze nella sensibilità tra gli animali da laboratorio e gli esseri umani, dando per supposto che gli uomini sono più sensibili degli animali da laboratorio. Questo AF non è necessario quando sono utilizzati dati sull'uomo come punto di partenza per la caratterizzazione dei rischi.

Gli esseri umani hanno una sensibilità differente al danno tossico a causa di molteplici fattori biologici quali poliformismo genetico, età, genere, stato di salute e stato nutrizionale. Queste **differenze intraspecie** sono più macroscopiche fra gli esseri umani rispetto agli animali da laboratorio consanguinei (inbred) (maggiormente dotati dello stesso patrimonio genetico). Pertanto devono essere applicati fattori di valutazione che tengano conto di queste differenze all'interno della **popolazione generale** e della **popolazione dei lavoratori**, se del caso.

Un AF che consente differenze nella **durata dell'esposizione** sperimentale e nella durata dell'esposizione per la popolazione e lo scenario in esame necessita di essere analizzata tenendo in considerazione il fatto che a) in generale il NOAEL sperimentale diminuirà all'aumentare del tempo di esposizione e che b) altri effetti più gravi possono insorgere all'aumentare del tempo di esposizione. Il fattore di valutazione per la **relazione dose-risposta** deve tenere in considerazione la distanza fra una dose e l'altra nel corso dell'esperimento, la forma e la pendenza della curva dose-risposta (curve molto basse e ripide possono giustificare un AF) e la misura e gravità dell'effetto osservato in corrispondenza del LOAEL.

Un AF sulla **qualità dell'intera base di dati** deve, se giustificato, essere applicato per compensare le restanti incertezze potenziali nel DNEL derivato. Bisogna considerare in particolar modo i NOAEL (o altri descrittori di dose) derivati da dati ottenuti con metodi alternativi, per es. dati in vitro, (Q)SAR, read across o categorie chimiche.

Il **fattore di valutazione globale** è ottenuto semplicemente moltiplicando i singoli AF. Al fine di derivare il o i DNEL specifici per l'end point per il modello di esposizione pertinente (durata, frequenza, via d'esposizione e popolazione umana esposta), l'AF globale deve essere applicato

## Parte B: valutazione dei pericoli

direttamente al o ai descrittori di dose nel seguente modo (esemplificato con NOAEL come descrittore di dose):

$$\text{Endpoint – specific DNEL} = \frac{NOAEL_{corr}}{AF_1 * AF_2 * \dots * AF_n} = \frac{NOAEL_{corr}}{\text{Overall AF}}$$

### B.7.1.5 Derivazione del o dei DMEL per end point senza soglia

Il presente documento di orientamento definisce due metodologie (predefinite) che possono essere applicate per il calcolo di un DMEL (Sezione R.8.5). L'approccio "linearizzato", produce essenzialmente valori DMEL che rappresentano un rischio di cancro nell'intera durata di vita considerato poco preoccupante. L'approccio basato su un "fattore di valutazione ampio" produce similmente valori DMEL che suscitano un basso grado di preoccupazione da un punto di vista di salute pubblica. Se i dati lo consentono, possono essere applicate metodologie più sofisticate per la determinazione di un DMEL. La scelta di queste metodologie alternative deve essere giustificata.

#### B.7.1.5.1 L'approccio "linearizzato"

Questo approccio per la derivazione di un DMEL è fondamentalmente basato sul presupposto di una relazione dose-risposta lineare fra insorgenza di tumori ed esposizione. Questo elemento dell'approccio linearizzato è incorporato nel fattore di valutazione *dell'estrapolazione da alte a basse dosi*. Il valore T25 (dose che provoca tumori nel 25% degli animali) deve essere utilizzato, come il descrittore di dose predefinito, come punto di partenza per l'estrapolazione lineare. Se necessario, il o i descrittori di dose pertinenti vengono modificati nel punto di partenza corretto, come descritto in precedenza nel caso della determinazione del DNEL, ma con attenzione particolare alle differenze fra la condizione di esposizione lavorativa e condizione di esposizione nell'intero arco di vita. In linea di principio i fattori di valutazione devono essere considerati come indicato precedentemente, sebbene nella pratica debba essere applicato generalmente solo il fattore di valutazione relativo alle differenze del ritmo metabolico (scala allometrica), fatta eccezione per i tumori locali e nel caso in cui uno studio di inalazione sia utilizzato come punto di partenza per il calcolo di un DMEL di inalazione espresso come concentrazione nell'aria.

Le fasi precedenti (correzione del punto di partenza e applicazione di fattori di valutazione) dovrebbero dare come risultato la pertinente (ossia in relazione alla via e all'assorbimento) dose equivalente giornaliera per l'uomo nell'arco di vita, HT25 ("T25 riferita all'uomo"). La fase di estrapolazione con un dosaggio da dose alta a dose bassa è la successiva fase per la determinazione del DMEL, ossia un livello di esposizione che si ritiene rappresenti un livello di rischio considerato di bassa preoccupazione (nella consapevolezza che per i cancerogene senza soglia non può essere identificato un livello della dose privo di eventuali rischi residui di cancro). Se una dose di riferimento (BMD10 – dose derivata che si suppone provochi tumori nel 10% degli animali) è utilizzata come descrittore di dose, è necessario utilizzare un fattore di estrapolazione leggermente più alto.

## Parte B: valutazione dei pericoli

**Tabella B-7-1: Fattori di estrapolazione del rischio da alte a basse dosi utilizzati per derivare un DMEL**

Fattore di estrapolazione del rischio da alte a basse dosi (HtLF)		Valore predefinito di tumori sistemici Per T25; per BMD10
Estrapolazione da alte a basse dosi	Per es. in caso di: - rischio di 10 <sup>-5</sup> - Rischio di 10 <sup>-6</sup>	25 000; 10 000 250 000; 100 000

Il DMEL (basato su un T25 come punto di partenza) relativo, per esempio, a un rischio di cancro di uno su 100 000 esposti (10<sup>-5</sup>), viene derivato nel seguente modo:

$$DMEL \text{ representing } 10^{-5} \text{ risk} = \frac{T25_{corr}}{AF_1 \cdot HtLF} = \frac{T25_{corr}}{AS \cdot 25000}$$

Dove "AF" è l'abbreviazione di *assessment factor* (fattore di valutazione) e "AS" di *alometric scaling* (aggiustamento alometrico). Dettagli in merito sono disponibili nel Capitolo R.8. Livelli di rischio di cancro di 10<sup>-5</sup> e 10<sup>-6</sup> possono eventualmente essere considerati livelli indicativi di rischi tollerabili al momento di stabilire i DMEL rispettivamente per i lavoratori e per la popolazione generale.

### B.7.1.5.2 L'approccio basato su un "fattore di valutazione ampio" (approccio "EFSA")

Questo approccio di caratterizzazione e valutazione dei rischi cancerogeni consiste nell'applicazione di diversi fattori di valutazione al punto di partenza, piuttosto che l'estrapolazione lineare del descrittore di dose, e si utilizza la BMDL10 (limite di confidenza inferiore della BMD10) come descrittore di dose preferenziale. Il descrittore di dose viene modificato, se necessario, e il descrittore di dose corretto viene poi diviso per un fattore di valutazione totale pari rispettivamente a 10 000 (per la popolazione generale) o a 5 000 (per i lavoratori).

Cfr. Capitolo R.8 per maggiori dettagli sulla determinazione di questi fattori di valutazione ampi globali. Il valore del DMEL per la popolazione generale ottenuto mediante questa procedura a partire da una BMDL10<sub>corr</sub> è stato calcolato nel seguente modo:

$$DMEL = \frac{BMDL10_{corr}}{AF_1 * AF_2 * \dots * AF_n} = \frac{BMDL10_{corr}}{10000}$$

### B.7.1.6 L'approccio qualitativo quando non è disponibile alcun descrittore di dose per un end point

Quando non può essere stabilito un descrittore di dose affidabile per un end point, deve essere scelto un approccio più qualitativo, che può essere applicato per la tossicità acuta, l'irritazione/la corrosione, la sensibilizzazione e la mutagenicità/cancerogenicità. In questa situazione, indicazioni qualitative della potenza della sostanza sono utilizzate per elaborare scenari di esposizione corredati da misure di gestione dei rischi (RMM) e di condizioni operative (OC) volte al controllo dei rischi. La Parte E descrive un approccio che mette in relazione in modo proporzionale l'elaborazione dello scenario di esposizione con la natura e la gravità del pericolo. Ciò si basa sul principio che la gestione dei rischi per i quali non può essere determinato alcun valore DNEL sono affrontati in modo tale che quanto più è elevato il pericolo tanto più rigida è la gestione dei rischi che deve essere messa in atto (cfr. Sezione R.8.6 e Parte E sulla caratterizzazione dei rischi per ulteriori dettagli).

## Parte B: valutazione dei pericoli

### B.7.1.7 Scegliere l'effetto o gli effetti principali sulla salute per i modelli di esposizione pertinenti

Dopo aver determinato il o i DNEL o il o i DMEL specifici dell'end point e dopo avere elaborato una descrizione qualitativa degli end point per i quali non è possibile stabilire alcun DNEL/DMEL, l'effetto o gli effetti principali per la salute e i corrispondenti DN(M)EL critici dovranno essere scelti e/o dovrà essere stabilita una descrizione qualitativa della potenza (Sezione R.8.7 e Parte E).

In quanto segue sarà brevemente esposta la scelta dei DNEL/DMEL critici. Ulteriori dettagli su come affrontare gli end point per i quali non è possibile derivare alcun DNEL/DMEL sono forniti nel Capitolo R.8 e nella Parte E.

Il DN(M)EL critico utilizzato per la caratterizzazione (semi)quantitativa dei rischi deve essere il DN(M)EL più basso ottenuto per la combinazione pertinente di popolazione/via/modello di esposizione.

I DNEL o DMEL scelti sono quindi utilizzati per le esposizioni associate agli scenari di esposizione. Per gli **effetti sistemici a lungo termine**, cinque DN(M)EL possono essere pertinenti (a seconda delle vie di esposizione e delle popolazioni esposte). Nella maggior parte dei casi, DNEL a lungo termine sono necessari per le vie di esposizione cutanea e per inalazione nei lavoratori. Inoltre, può essere necessario stabilire tre DNEL a lungo termine per la popolazione generale (cutanea, orale e/o per inalazione) se la sostanza è presente nei prodotti a disposizione dei consumatori o è rilasciata nell'ambiente ed è presente come contaminante ambientale.

Per alcune sostanze, per le quali esiste una possibilità di picchi di esposizione, i DNEL a lungo termine (che devono essere *una media* su per es. un giorno lavorativo) potrebbero non essere in grado di garantire un livello sufficiente di protezione a fronte di effetti sistemici acuti, in quanto esposizioni elevate a più breve termine potrebbero essere significativamente al di sopra del DNEL a lungo termine. Empiricamente, questo può essere il caso in cui livelli di esposizione di picco effettivi superano in modo significativo le esposizioni giornaliere medie. In questi casi, un DNEL<sub>acuto</sub> deve essere stabilito e valutato in funzione dei livelli di esposizione più elevati cui possono essere soggetti gli esseri umani. Generalmente ciò implicherà un DNEL<sub>acuto</sub> relativo ai lavoratori per inalazione, ma potrebbe anche applicarsi ai consumatori e in teoria anche ad altre vie di esposizione.

Per gli **effetti locali a lungo termine e gli effetti acuti**, può essere necessario stabilire i DNEL per i lavoratori e la popolazione generale esposti per via cutanea e per inalazione (ossia quattro DNEL locali).

## Parte B: valutazione dei pericoli

**Tabella B-7-2:** Sintesi della determinazione di un DNEL/DMEL specifico dell'end point

End point	Descrittore di dose quantitativo <sup>1</sup> (unità appropriata) o valutazione qualitativa		Descrittore di dose corretto (unità appropriata)		AF globale applicato	DNEL/DMEL specifico dell'end point (unità appropriata)	
	Effetto locale <sup>2</sup>	Effetto sistemico <sup>3</sup>	Locale <sup>2</sup>	Sistemico <sup>3</sup>		Effetto locale <sup>2</sup>	Effetto sistemico <sup>3</sup>
End point (.....tossicità) - orale - cutanea - per inalazione					End point (.....tossicità) - orale - cutanea - per inalazione		

<sup>1</sup> Scegliere la popolazione pertinente

<sup>2</sup> Le unità sono in mg/m<sup>3</sup> per una esposizione per inalazione e mg/cm<sup>2</sup> pelle, mg/persona/giorno (per es. calcolato in base al quantitativo depositato per cm<sup>2</sup> volte dell'area del corpo effettivamente esposta) o una misurazione della concentrazione per l'esposizione cutanea

<sup>3</sup> Le unità sono in mg/m<sup>3</sup> per una esposizione per inalazione, e mg/kg peso corporeo/giorno per una esposizione orale e cutanea

Globalmente, pertanto, la procedura (semi)quantitativa implica l'identificazione di un descrittore di dose sulla base degli studi disponibili (colonna 2), la sua conversione all'unità appropriata (colonna 3), il calcolo del fattore di valutazione globale (colonna 4) e infine una divisione del descrittore di dose per l'AF allo scopo di ottenere il DNEL/DMEL finale (colonna 5). Questo procedimento va applicato per gli effetti locali e sistemici e per le vie di esposizione pertinenti.

La Parte E descrive in maniera dettagliata come condurre una caratterizzazione quantitativa dei rischi basata su informazioni qualitative e/o (semi)quantitative sulla relazione dose-risposta.

### B.7.2 Concentrazione prevedibile priva di effetti (PNEC) per l'ambiente

La presente sezione comprende una parte introduttiva che descrive i principi generali per la derivazione della PNEC (sezione B.7.2.1) seguita da più parti corrispondenti ciascuna a un tipo di valore PNEC che può essere derivato (Sezioni da B.7.2.2 a B.7.2.7).

#### B.7.2.1 Principi generali per la derivazione dei valori PNEC

##### Scopo

Calcolare una concentrazione prevedibile priva di effetti relativa a un'esposizione a lungo e/o breve termine di un dato comparto ambientale (PNEC<sub>comp</sub>).

##### Contesto

La PNEC è la concentrazione di una sostanza chimica in un eventuale comparto al di sotto della quale con ogni probabilità non avranno luogo effetti inaccettabili per l'ecosistema acquatico e per i suoi organismi nel corso di un'esposizione a lungo o breve termine. La PNEC è di preferenza calcolata a partire dai dati relativi alla tossicità per gli organismi che vivono nel comparto in esame e che sono stati ottenuti mediante saggi di laboratorio o metodi non sperimentali. Tuttavia, se non sono disponibili dati sperimentali per gli organismi di un dato comparto (per es. suolo), un valore PNEC può essere stimato sulla base dei risultati di saggi condotti sugli organismi acquatici.

## Parte B: valutazione dei pericoli

Di base, le informazioni a disposizione sulla tossicità per l'ambiente acquatico dipendono dalla quantità di sostanza fabbricata o importata. In genere, i dati relativi alla tossicità a breve termine saranno disponibili per gli organismi che rappresentano 3 differenti livelli/gruppi trofici di organismi (alghe, invertebrati, pesci) quando una sostanza è fabbricata o importata in un quantitativo superiore a 10 t/a e inferiore a 100 t/a, ma possono occasionalmente essere disponibili anche dati derivati da altri gruppi di organismi o relativi alla tossicità a lungo termine. Per tonnellaggi superiori, saranno spesso disponibili maggiori dati (cfr. allegati VII-X a REACH).

Dato che la diversità negli ecosistemi è elevata e solo poche specie vengono utilizzate in laboratorio, si ritiene che gli ecosistemi saranno con ogni probabilità più sensibili alle sostanze chimiche di quanto non lo siano i singoli organismi in laboratorio. Pertanto, i risultati di saggi non vengono utilizzati direttamente per la valutazione dei rischi ma come base per l'estrapolazione della PNEC.

Metodi di estrapolazione sono stati sviluppati per stimare valori PNEC relativi a sostanze chimiche presenti nell'ambiente acquatico e terrestre. Esistono due tipi differenti di metodi di estrapolazione: metodi basati su fattori di valutazione e metodi basati sulla distribuzione della sensibilità.

### *Metodi basati sui fattori di valutazione*

Il principio generale alla base di questi metodi è che il risultato ottenuto in un saggio di laboratorio viene diviso per un fattore di valutazione (AF) appropriato. Quanto più scarsi sono i dati a disposizione tanto più alto sarà il fattore di valutazione. Le PNEC sono stimate dividendo il valore di tossicità più basso per il fattore di valutazione pertinente. I risultati dei saggi a lungo termine (espressi come CE10/NOEC per un parametro subletale) sono preferiti a quelli dei saggi a breve termine (CE/CL<sub>50</sub>), in quanto tali risultati forniscono un quadro più realistico degli effetti sugli organismi nel corso del loro interno ciclo di vita.

Nello stabilire l'entità di tali fattori di valutazione, sono stati affrontati numerosi aspetti al fine di effettuare un'estrapolazione dai dati ottenuti in laboratorio su una sola specie a un ecosistema costituito da più specie. Gli ambiti in oggetto comprendono:

- variazione intra e inter laboratori dei dati relativi alla tossicità;
- variazioni intra e inter-specie (variazione biologica);
- estrapolazione della tossicità da breve a lungo termine;
- estrapolazione dai dati di laboratorio all'impatto sul comparto.

### *Metodi basati sulla distribuzione della sensibilità*

Quando sono disponibili informazioni sufficienti per una descrizione matematica della distribuzione delle sensibilità tra le differenti specie, queste possono essere utilizzate per stimare una bassa concentrazione di esposizione che protegga la maggior parte delle specie presenti in un ecosistema.

I metodi basati sulla distribuzione della sensibilità sono basati su calcoli statistici e richiedono valori di NOEC ricavati sperimentalmente per un certo numero di saggi (un minimo di 10) condotte su specie provenienti da differenti gruppi tassonomici (un minimo di 8). Questi metodi hanno lo scopo di calcolare una concentrazione, che si ritiene essere in grado di proteggere dagli effetti tossici una determinata percentuale (per es. 95%) delle specie presenti nell'ecosistema.

I presupposti e le prescrizioni relative ai metodi basati sulla distribuzione della sensibilità sono descritti in maggior dettaglio nella Sezione R.10.3.1.3. Quando i dati disponibili non soddisfano tali prescrizioni (nella maggior parte dei casi), sono utilizzati i metodi basati sui fattori di valutazione. Per questa ragione i metodi basati sui fattori di valutazione sono utilizzati più di frequente e solo questi metodi sono descritti all'interno del presente documento. Informazioni dettagliate sui metodi basati sulla distribuzione della sensibilità sono disponibili nella Sezione R.10.3.1.3.

## Parte B: valutazione dei pericoli

### Fasi della valutazione

L'approccio tipico consisterà nell'utilizzo del metodo basato sull'AF. Pertanto, si applicano le seguenti fasi di valutazione:

- per il comparto ambientale, selezionare gli studi chiave per ciascun livello/gruppo trofico di organismi
- identificare il livello/gruppo trofico più sensibile di organismi e all'interno di tale gruppo le specie con la concentrazione di effetto più bassa
- identificare il fattore di valutazione (AF) appropriato come funzione dei dati disponibili
- dividere la concentrazione di effetto più bassa per il fattore di valutazione per calcolare la  $PNEC_{comp}$

### Calcolo

Per derivare la PNEC può essere utilizzata la seguente equazione generale:

$$PNEC_{comp} = \frac{\text{Min}\{EC_{comp}\}}{AF}$$

### Dati in entrata

Parametro	Descrizione	Fonte
Min{CE <sub>comp</sub> }	La più bassa concentrazione di effetto valida relativa agli organismi del comparto in esame, vale a dire CE50 o CL50 per tossicità a breve termine o CE10/NOEC per tossicità a lungo termine, generalmente espressa in [mg/l] o [mg/kg]	Fascicolo tecnico [cfr. art. 10, lettera a), punti vi) e vii)]
AF	Fattore di valutazione, la cui entità dipende dal tipo e dalla quantità di informazioni sulla tossicità disponibili	Capitolo R.10.3.1

### Dati in uscita

Parametro	Descrizione	Uso
PNEC <sub>comp</sub>	Concentrazione prevedibile priva di effetti relativa al comparto in esame, generalmente espressa in [mg/l] o [mg/kg]	Valutazione dei rischi

### **B.7.2.2 Derivazione di PNEC per le acque dolci**

In funzione dei dati sulla tossicità disponibili per gli organismi acquatici, vengono scelti i fattori di valutazione per estrapolare le prove sulla tossicità condotte su una sola specie a una PNEC volta a proteggere gli organismi che vivono nel comparto acquatico. Vengono distinti i seguenti livelli trofici per le acque dolci e l'ambiente marino:

- alghe (produttori primari);
- invertebrati/*Daphnia* (consumatori primari);
- pesci (consumatori secondari);
- altre specie (per es. organismi demolitori).

Nel Capitolo R.10.3.1 sono forniti i fattori di valutazione specifici da utilizzare in funzione dei dati sull'ecotossicità disponibili.

**Esempio:**

## Parte B: valutazione dei pericoli

Un fascicolo relativo a una sostanza fabbricata in quantitativi compresi fra 10 e 100 tonnellate (prescrizioni dell'allegato VIII) presenta i seguenti dati sull'ecotossicità

Alghe: *Scenedesmus subspicatus* CE50 (72 ore) = 10 mg/l

Invertebrati: *Daphnia magna* CE50 (48 ore) = 1 mg/l

Pesci: *Pimephales promelas* CE50 (96 ore) = 0,8 mg/l

In questa situazione sono disponibili solo i dati relativi all'ecotossicità a breve termine. Il livello trofico più sensibile è quello dei pesci con una CE50 (96 ore) = 0,8 mg/l (=  $\min\{CE_{acqua}\}$ ).

In conformità della Sezione R.10.3.1.2 quando sono disponibili solo i dati relativi alla tossicità a breve termine il fattore di valutazione (AF) da utilizzare sui tre livelli trofici è di 1 000.

La  $PNEC_{acqua} = 0,8/1000 = 0,0008 \text{ mg/l} = 0,8 \text{ } \mu\text{g/l}$

Se viene identificato un rilascio discontinuo in una fase del ciclo di vita, per la caratterizzazione dei rischi devono essere presi in considerazione solo gli effetti a breve termine relativi a detta fase (solo per il comparto acquatico). Il rilascio discontinuo è definito come "discontinuo ma che si ripete solo di rado, ossia meno di una volta al mese e per non più di 24 ore" (Sezione R.16.2.1.5). Fattori di valutazione specifici devono essere applicati ai dati disponibili sulla tossicità a breve termine come specificato nella Sezione R.10.3.3.

### B.7.2.3 Derivazione di PNEC per l'acqua marina

Per la determinazione della PNEC per le acque marine vengono utilizzati differenti fattori di valutazione. La maggiore diversità dei taxa nell'ambiente marino, in confronto con le acque dolci, può comportare una più ampia distribuzione della sensibilità delle specie. Nei casi in cui sono disponibili solo dati relativi alle alghe, ai crostacei e ai pesci di acque dolci o salate, deve essere applicato un fattore di valutazione più alto rispetto a quello utilizzato per il calcolo della  $PNEC_{acqua}$  relativa alle acque dolci. Questo fattore di valutazione più alto riflette una maggiore incertezza nell'estrapolazione. Se sono disponibili dati relativi a gruppi tassonomici marini aggiuntivi, per esempio rotiferi, echinodermi o molluschi, le incertezze nell'estrapolazione si riducono e l'ampiezza del fattore di valutazione applicato a un insieme di dati può essere diminuita.

Nella Sezione R.10.3.2.3 sono forniti i fattori di valutazione specifici da applicare.

### B.7.2.4 Derivazione di PNEC per sedimenti e suolo

La  $PNEC_{\text{sedimenti/suolo}}$  può essere derivata in due modi a seconda dei dati a disposizione.

- Risultati di saggi su organismi che vivono in sedimenti/nel suolo
- Utilizzando il metodo della ripartizione all'equilibrio [equilibrium partitioning method (EPM)] quando sono disponibili solo i dati sulla tossicità (risultati di saggi o metodi non sperimentali) relativi agli organismi acquatici (pelagici)

La  $PNEC_{\text{sedimenti/suolo}}$  il più delle volte viene calcolata utilizzando dapprima il metodo della ripartizione all'equilibrio (EPM) e i dati sulla tossicità relativi agli organismi acquatici in quanto i risultati di saggi condotti su organismi che vivono nei sedimenti/nel suolo sono raramente disponibili. Se sono disponibili dati solo su organismi acquatici, la  $PNEC_{\text{sedimenti/suolo}}$  viene stimata sulla base del fatto che la sensibilità degli organismi pelagici e quella degli organismi che vivono nei sedimenti sono confrontabili, ma tenendo conto che nei sedimenti/nel suolo la disponibilità della sostanza è ridotta a causa dell'assorbimento della sostanza al(la) (materia organica del) sedimento/suolo. Ciò implica l'uso di calcoli di ripartizione, assumendo che l'equilibrio sia stato ottenuto. La disponibilità di dati sugli organismi che vivono nei sedimenti è decisiva per stabilire se deve essere usato uno o entrambi gli approcci.

## Parte B: valutazione dei pericoli

### Ripartizione all'equilibrio

Se sono disponibili solo dati su organismi acquatici, la  $PNEC_{\text{sedimenti/suolo}}$  è calcolata a partire dalla ripartizione all'equilibrio.

- Trovare la  $PNEC_{\text{acqua}}$  o nel caso di sedimenti marini la  $PNEC_{\text{acquasalata}}$
- Trovare il Koc (studio chiave) identificato per
- Utilizzare caratteristiche del sedimento standard e condizioni standard
- Effettuare il calcolo secondo l'equazione sottostante

Per derivare la  $PNEC_{\text{sedimento}}$  per le acque dolci e il comparto marino deve essere utilizzata la seguente equazione:

$$PNEC_{\text{sediment}} = (0.783 + 0.0217 \cdot K_{oc}) \cdot PNEC_{\text{water}}$$

La  $PNEC_{\text{sedimento}}$  è applicabile a un sedimento standard posto su solidi in sospensione da poco depositati costituito da una percentuale del 10% di solidi e del 10% di carbonio organico.

Per derivare la  $PNEC_{\text{suolo}}$  deve essere utilizzata la seguente equazione:

$$PNEC_{\text{soil}} = (0.174 + 0.0104 \cdot K_{oc}) \cdot PNEC_{\text{water}}$$

- La  $PNEC_{\text{suolo}}$  è applicabile a un suolo standard costituito da una percentuale del 60% di solidi, 20% di acqua e 20% di aria, e con un 2% di carbonio organico nei solidi del suolo.

### Metodi basato sul fattore di valutazione

Se sono disponibili dati ottenuti con organismi che vivono nel suolo o nei sedimenti, l'approccio tipico sarà il metodo basato sui fattori di valutazione secondo quanto descritto nella Sezione B.7.2.1 utilizzando i fattori di valutazione forniti nelle Sezioni R.10.5.2.2 per i sedimenti e R.10.6.2 per il suolo.

#### **B.7.2.5 Derivazione di PNEC per impianti di trattamento delle acque reflue (STP)**

La  $PNEC_{\text{microrganismi}}$  è la concentrazione di una sostanza chimica nell'acqua al di sotto della quale con ogni probabilità non avranno luogo effetti inaccettabili sui microrganismi presenti in un impianto di trattamento delle acque reflue (STP) anche nel corso di un'esposizione continua (a lungo termine).

La  $PNEC_{\text{microrganismi}}$  è generalmente derivata da dati relativi alla tossicità nei microrganismi presenti nei fanghi attivati che sono stati ottenuti mediante saggi di laboratorio o con metodi non sperimentali. Si presuppone che i risultati derivanti da saggi di inibizione della respirazione condotta su fanghi attivati siano disponibili. Possono essere disponibili altri dati come descritto nella Sezione R.10.4.

I fattori di valutazione utilizzati ai fini del calcolo della  $PNEC_{\text{microrganismi}}$  sono forniti nella Sezione R.10.4.2.

#### **B.7.2.6 Derivazione di PNEC per il comparto atmosferico**

Sebbene non esistano procedure standardizzate, sono disponibili diverse opzioni per esaminare i dati sugli effetti relativi al comparto atmosferico (per es. relativi all'esposizione di organismi mediante sostanze gassose) in quanto sono presi in considerazione sia gli effetti biotici che quelli abiotici (cfr. Sezione R.10.7).

## Parte B: valutazione dei pericoli

### B.7.2.7 Derivazione di PNEC per predatori e predatori al vertice della catena alimentare

Le sostanze che sono bioaccumulabili e che presentano una bassa degradabilità possono accumularsi nelle catene alimentari e, in taluni casi, provocare effetti tossici nei pesci, uccelli e mammiferi predatori (i cosiddetti predatori al vertice della catena), compreso l'uomo, a livelli più alti delle catene alimentari. Questo effetto è denominato avvelenamento secondario.

In particolare deve essere tenuto in considerazione l'assorbimento attraverso le catene alimentari che in taluni casi conduce all'avvelenamento secondario e deve essere elaborata una strategia volta a valutare tale fenomeno. Detta strategia tiene in conto della concentrazione ambientale prevista  $PEC_{comp}$ , dell'assorbimento diretto e della concentrazione derivante presente nel cibo degli organismi viventi e della tossicità della sostanza chimica per i mammiferi e gli uccelli. Su questa base, vengono stimati i possibili effetti sugli uccelli e sui mammiferi presenti nell'ambiente dovuti all'assorbimento attraverso la catena alimentare acqua/suolo → organismi viventi → predatore → mammifero o uccello predatori al vertice. La lunghezza della catena alimentare dipende dal comparto in questione.

Pertanto, se una sostanza possiede un potenziale di bioaccumulo e una bassa degradabilità, è necessario considerare la possibilità che la sostanza possieda anche un potenziale per causare effetti tossici se accumulata in organismi superiori. Questa valutazione è condotta in base alle classificazioni, sulla scorta dei dati relativi alla tossicità per i mammiferi, vale a dire la classificazione STOT (esposizione ripetuta) categoria 1 o 2 (H372 "Provoca danni agli organi in caso di esposizione prolungata o ripetuta", H373 "Può provocare danni agli organi in caso di esposizione prolungata o ripetuta"), tossico per la riproduzione, categoria 1A, 1B o 2 (H360F "Può nuocere alla fertilità", H360D "Può nuocere al feto", H360f "Sospettato di nuocere alla fertilità", H361d "Sospettato di nuocere al feto", H362 "Può essere nocivo per i lattanti allattati al seno"). Se è questo il caso, deve essere condotta necessariamente un'attenta valutazione dell'avvelenamento secondario.

La valutazione dell'avvelenamento secondario viene attuata sotto forma di processo su più livelli

#### 1. Valutazione del potenziale di bioaccumulo della sostanza

Raccolta delle informazioni relative al fattore di bioconcentrazione (BCF) o al  $\log K_{ow}$  e alla degradabilità

Confronto con i seguenti criteri

- $\log K_{ow} \geq 3$ ; **o**;
- $BCF \geq 100$
- **e** assenza di proprietà attenuanti quale pronta biodegradabilità o idrolisi (emivita inferiore a 12 ore)

Se tali criteri sono soddisfatti, procedere alla fase successiva.

#### 2. Calcolare la concentrazione priva di effetti sugli alimenti ( $PNEC_{orale,predatore}$ )

L'approccio tipico consisterà nell'utilizzo del metodo basato sull'AF. Pertanto, si applicano le consuete fasi di valutazione:

- Per il comparto ambientale, scegliere gli studi chiave fra i dati a disposizione sulla tossicità per via orale per gli uccelli o i mammiferi (ossia raccogliere i dati derivanti dagli studi sulla tossicità che riportano informazioni sull'esposizione alimentare e orale, preferibilmente studi a lungo termine in cui siano riportati i valori NOEC relativi, per esempio, alla mortalità, alla riproduzione o alla crescita)
- Nel caso in cui i dati sulla tossicità siano forniti esclusivamente sotto forma di NOAEL, questi NOAEL devono essere convertiti in NOEC utilizzando i fattori di conversione,

## Parte B: valutazione dei pericoli

che dipendono dalla specie del mammifero o dell'uccello studiata. I fattori di conversione sono forniti nella tabella R.10-12 della Sezione R.10.8.

- Identificare fra i gruppi di organismi lo studio chiave con la concentrazione effetto più bassa
- Identificare lo studio che fornisce la  $CL50_{\text{uccello}}$ ,  $NOEC_{\text{uccello}}$  o  $NOEC_{\text{mammifero}}$  più bassa. Questo è  $TOX_{\text{orale}}$
- identificare il fattore di valutazione (AF) appropriato in funzione dei dati disponibili. I fattori di valutazione sono forniti nelle Sezioni R.10.8.
- Dividere la concentrazione di effetto più bassa per il fattore di valutazione per calcolare la  $PNEC_{\text{orale,predatore}}$

Per derivare la  $PNEC_{\text{orale,predatore}}$  possono essere utilizzate le seguenti equazioni

$$NOEC_{\text{oral,predator}} = NOAEL_{\text{oral,predator}} \cdot CONV_{\text{predator}}$$

$$PNEC_{\text{oral,predator}} = \frac{TOX_{\text{oral,predator}}}{AF_{\text{oral,predator}}}$$

### Dati in entrata

Parametro	Descrizione	Fonte
$PNEC_{\text{comp}}$	Concentrazione prevedibile in fase acquosa	[Risultato delle stime dell'esposizione]
$\log K_{ow}$	Coefficiente di ripartizione ottanolo/acqua	Fascicolo
$NOAEL_{\text{orale,predatore}}$	La concentrazione di effetto valida più bassa derivata da studi sulla tossicità per via orale o attraverso l'alimentazione per gli uccelli o i mammiferi, generalmente espressa in [mg/kg peso corporeo/giorno]	Fascicolo
$NOEC_{\text{orale,predatore}}$	La concentrazione di effetto valida più bassa derivata da studi sulla tossicità per via orale o attraverso l'alimentazione per gli uccelli o a mammiferi, espressa in [mg/kg cibo]	Fascicolo [o calcolato a partire dal $NOAEL_{\text{predatore}}$ ]
$TOX_{\text{orale,predatore}}$	$CL50_{\text{uccello}}$ , $NOEC_{\text{uccello}}$ o $NOEC_{\text{mammifero}}$ più bassa	Fascicolo [o $NOEC_{\text{orale,predatore}}$ da sopra]
$AF_{\text{orale,predatore}}$	Fattore di valutazione, la cui entità dipende dal tipo e dalla quantità di informazioni disponibili sulla tossicità	Tabella R.10-13 in sezione R.10.8.2

### Dati in uscita

Parametro	Descrizione	Uso
$PEC_{\text{orale}}$	Concentrazione prevedibile in preda/cibo generalmente espressa in [mg/kg]	Valutazione dei rischi per avvelenamento secondario
$PEC_{\text{orale,predatore}}$	Concentrazione prevedibile priva di effetti su preda/cibo, generalmente espressa in [mg/kg]	Valutazione dei rischi per il comparto suolo

## B.8 AMBITO DELLA VALUTAZIONE DELL'ESPOSIZIONE

### B.8.1 Contesto e scopo del capitolo

L'articolo 14, paragrafi 1 e 4 di REACH prescrive che una valutazione dell'esposizione e una conseguente caratterizzazione dei rischi sia condotta per le sostanze soggette a registrazione, fabbricate o importate in quantitativi pari o superiori a 10 tonnellate/anno e qualora il dichiarante, al termine della valutazione dei pericoli, giunga alla conclusione che la sostanza risponde ai criteri di classificazione di una delle classi o categorie di pericolo di cui all'articolo 58, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 1272/2008 (regolamento CLP), che modifica l'articolo 14, paragrafo 4, del regolamento REACH a decorrere dal 1° dicembre 2010, nello specifico:

- classi di pericolo da 2.1 a 2.4, 2.6 e 2.7, 2.8 tipi A e B, 2.9, 2.10, 2.12, 2.13 categorie 1 e 2, 2.14 categorie 1 e 2, 2.15 tipi da A a F.
- classi di pericolo da 3.1 a 3.6, 3.7 effetti nocivi sulla funzione sessuale e la fertilità o sullo sviluppo, 3.8 effetti diversi dagli effetti narcotici, 3.9 e 3.10.
- classe di pericolo 4.1:
- classe di pericolo 5.1;
- che presenta proprietà PBT o vPvB.

D'ora in avanti, tali classi, categorie e proprietà verranno descritte come "classi, categorie o proprietà di pericolo ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 4".

In base a quanto sopra, se si decide che la caratterizzazione dell'esposizione e dei rischi è necessaria in relazione a una sostanza, la fase successiva consiste nello stabilire l'ambito della valutazione dell'esposizione. Ai sensi dell'allegato I a REACH, la valutazione dell'esposizione deve comprendere tutti i pericoli che sono stati identificati in conformità delle sezioni da 1 a 4 dell'allegato I a REACH. Ai fini della chiarezza è bene notare che tali pericoli identificati per i quali è necessaria una valutazione dell'esposizione sono di tre tipi:

- pericoli per i quali sono previsti criteri di classificazione e vi sono informazioni volte a stabilire che la sostanza soddisfa detti criteri ed è pertanto classificata;
- pericoli per i quali sono previsti criteri di classificazione e vi sono informazioni sulle proprietà della sostanza che dimostrano che essa possiede queste proprietà, ma la gravità degli effetti è inferiore rispetto a quella stabilita dai criteri ai fini della classificazione e pertanto la sostanza non è classificata;
- iii) pericoli per i quali non esiste al momento alcun criterio di classificazione, ma vi sono informazioni che dimostrano che la sostanza presenta le proprietà pericolose in questione.

Per illustrare l'identificazione dei pericoli, in particolare per i casi di sostanze non classificate, è utile prendere in considerazione la definizione proposta dall'OCSE di identificazione dei pericoli: l'identificazione dei pericoli deve individuare i differenti "tipi e natura degli effetti avversi che un agente ha le capacità intrinseca di causare su un organismo, sistema o (sotto)popolazione"<sup>4</sup> Per effetti avversi si intende "un cambiamento nella morfologia, fisiologia, crescita sviluppo, riproduzione o tempo di vita di un organismo, di un sistema o di una (sotto)popolazione che comporta un danno delle capacità funzionali, della capacità di compensare un ulteriore stress o un aumento nella suscettibilità ad altre influenze".<sup>5</sup>

<sup>4</sup>[http://www.who.int/ipcs/publications/methods/harmonization/en/terminol\\_part-II.pdf](http://www.who.int/ipcs/publications/methods/harmonization/en/terminol_part-II.pdf) - definizione dell'OCSE di identificazione dei pericoli.

<sup>5</sup><http://www.inchem.org/documents/harmproj/harmproj/harmproj1.pdf> - definizione dell'OCSE di effetti avversi (IPCS RISK ASSESSMENT TERMINOLOGY, 2004).

## Parte B: valutazione dei pericoli

Inoltre REACH specifica nell'allegato I che la valutazione dell'esposizione deve considerare tutte le fasi del ciclo di vita della sostanza risultanti dalla fabbricazione e dagli usi identificati della sostanza. Per ciascuna fase del ciclo di vita, la valutazione dell'esposizione deve coprire eventuali esposizioni riconducibili ai **pericoli individuati** dalla valutazione dei pericoli condotta come prima parte della valutazione della sicurezza chimica, secondo quanto precedentemente descritto.

Lo scopo della valutazione dell'esposizione è quello di conseguire un uso sicuro della sostanza. Pertanto lo o gli scenari di esposizione sviluppati a partire dalla valutazione devono poter garantire il "controllo dei rischi" derivanti da tutti i pericoli identificati.

La presente guida costituisce un aiuto per i dichiaranti nel determinare quale sia l'ambito di applicazione richiesto per la valutazione dell'esposizione sulla base dell'esito della valutazione dei pericoli sulla per la salute dell'uomo e per gli effetti sull'ambiente. Il documento si basa sui principi e sugli orientamenti già presentati in altri capitoli della Guida alle prescrizioni in materia d'informazione e valutazione della sicurezza chimica (Guida IR/CSA).

La presente guida non comprende argomenti già affrontati in altri documenti di orientamento, quali:

- argomenti relative all'esposizione per decidere in merito alla produzione od omissione di dati di registrazione secondo quanto disposto dagli allegati da VIII a X;
- prescrizioni relative alla valutazione dell'esposizione per sperimentazioni che tengano conto dell'esposizione adattate in modo specifico a una sostanza ai fini dell'omissione di prescrizioni standard in materia di informazioni ai sensi dell'allegato XI sezione 3 (cfr. Capitolo R.5 della Guida);
- l'ulteriori possibilità di valutazione dell'esposizione per sostanze che possiedono proprietà PBT o vPvB (cfr. Capitolo R.11 della Guida);
- la presentazione di misure di gestione dei rischi e della caratterizzazione dei rischi per i pericoli fisico-chimici all'interno della relazione sulla sicurezza chimica (CSR), in quanto la valutazione di questi pericoli segue altri principi rispetto a quelli della valutazione dell'esposizione per pericoli tossicologici ed ecotossicologici. (Si noti che è in fase di elaborazione una revisione del Capitolo R.9 della Guida volto ad affrontare queste tematiche).

### B.8.2 Principi generali

La valutazione dei pericoli per la **salute dell'uomo** e per l'**ambiente** ai sensi dell'allegato I a REACH, comprende le seguenti fasi:

1. valutazione delle informazioni
  - identificazione dei pericoli sulla base di tutte le informazioni pertinenti a disposizione <sup>6</sup> e
  - determinazione della relazione quantitativa o semi-quantitativa dose (concentrazione)-risposta (effetto) o di un'analisi qualitativa, qualora ciò non sia possibile;
2. classificazione ed etichettatura;

---

<sup>6</sup> "Informazioni disponibili" significa informazioni di cui il dichiarante dispone al momento di adempiere alle prescrizioni stabilite negli allegati da VI a XI e durante la conduzione della valutazione di tali informazioni. Si noti che: Considerazioni in merito all'uso e all'esposizione possono già risultare pertinenti ai fini dell'adempimento delle prescrizioni in materia di informazioni per esempio in merito alla determinazione delle vie di esposizione probabili/improbabili per l'uomo o alla probabilità di suolo/sedimenti di essere o meno esposti. Tali considerazioni sull'uso e sull'esposizione possono comprendere l'identificazione degli usi da evitare, delle condizioni operative da garantire allo scopo di escludere un'eventuale esposizione o della gestione dei rischi da comunicare ai clienti. Anche la quantificazione del rilascio e dell'esposizione può risultare necessaria per giustificare l'assenza di esposizione.

## Parte B: valutazione dei pericoli

### 3. identificazione delle PNEC e dei DNEL.

Le aziende che stanno preparando un fascicolo di registrazione e conducendo una valutazione della sicurezza chimica (CSA) dovranno decidere i) se siano necessarie la valutazione dell'esposizione e la caratterizzazione dei rischi e, se sì, ii) quale è l'ambito di applicazione richiesto della valutazione dell'esposizione. Di conseguenza, il risultato della valutazione dei pericoli può determinare uno dei due seguenti scenari:

- la sostanza **non soddisfa** i criteri per **una delle** classi, categorie di pericolo o proprietà di cui all'articolo 14, paragrafo 4<sup>7</sup>: in tal caso, una valutazione dell'esposizione **non è obbligatoria**;
- la sostanza soddisfa i criteri per **almeno una** delle classi o categorie di pericolo (fisico, per la salute o per l'ambiente), oppure è considerata come sostanza dotata di una delle proprietà di cui all'articolo 14, paragrafo 4, del regolamento REACH: in tal caso, la valutazione dell'esposizione è **obbligatoria** e deve essere tenuta in considerazione in relazione a **tutte** le stime standard dell'esposizione come elencato nella tabella B-8-1.

Inoltre, si noti che se un dichiarante adotta le prescrizioni standard in materia di informazioni sulla base delle considerazioni sull'esposizione ai sensi dell'allegato XI sezione 3 ("sperimentazioni sull'esposizione adattate in modo specifico a una sostanza") è **obbligatoria** una valutazione dell'esposizione al fine di adempiere alle condizioni ivi specificate.

Come analizzato nella Sezione B.8.1, la valutazione dell'esposizione non è limitata esclusivamente ai pericoli classificabili o agli effetti avversi osservati in corrispondenza di dosi/concentrazioni che determinano la classificazione, ma deve contemplare tutti i pericoli identificati nella fase 1 della valutazione dei pericoli (valutazione delle informazioni). Vengono ora offerti esempi di quelle circostanze in cui la valutazione dell'esposizione dovrebbe contemplare anche proprietà pericolose non classificate:

- i criteri di classificazione non sono ancora definiti per un determinato tipo di pericolo (per es. pericolo per l'ambiente relativo al suolo e ai sedimenti o all'aria)<sup>8</sup>. Anche in assenza di criteri di classificazione, i pericoli possono essere stati identificati (per esempio mediante osservazione di effetti avversi in organismi che vivono in sedimenti o nel suolo);
- i pericoli sono previsti mediante modelli, per es. è stato applicato il metodo della ripartizione all'equilibrio per esaminare i rischi potenziali nei comparti del suolo o dei sedimenti sulla base della PNEC dell'ambiente acquatico;
- i criteri di classificazione sono definiti (per es. per la tossicità per l'ambiente acquatico o la tossicità cronica per la salute umana), ma sulla base delle informazioni pertinenti disponibili, si è giunti alla conclusione che i criteri non sono soddisfatti e pertanto la sostanza non si classifica come pericolosa per un determinato end point (per es. non vi è *Tossicità specifica per organi bersaglio* a seguito di esposizione ripetuta [STOT-RE] fino a 100 mg/kg/giorno in uno studio di somministrazione orale della durata di 90 giorni). Ciononostante possono essere stati osservati effetti avversi negli studi di ecotossicità o di tossicità a concentrazioni o dosi più elevate rispetto a quelle che comportano la classificazione e queste devono essere prese in considerazione nella valutazione dei pericoli e possono portare a derivare un DNEL o una PNEC.

Sulla base dell'identificazione dei pericoli, della la classificazione assegnata e dei valori DN(M)EL e PNEC derivati, il dichiarante può stabilire per quali effetti tossicologici, vie di esposizione e obiettivi di protezione ambientale è richiesta la valutazione dell'esposizione.

---

<sup>7</sup> In questo contesto il termine "proprietà" si riferisce a sostanze PBT e vPvB (cfr. [sezione B.8.1](#))

<sup>8</sup> Cfr. orientamenti specifici all'end point sugli organismi del suolo e dei sedimenti, sulle piante soggette a esposizione per via atmosferica, organismi STP e predatori esposti attraverso la catena alimentare nonché valutazione della formazione di ozono, eutrofizzazione e acidificazione potenziali e ogni altro pericolo ambientale pertinente (Capitolo R.7 della Guida IR/CSR).

## Parte B: valutazione dei pericoli

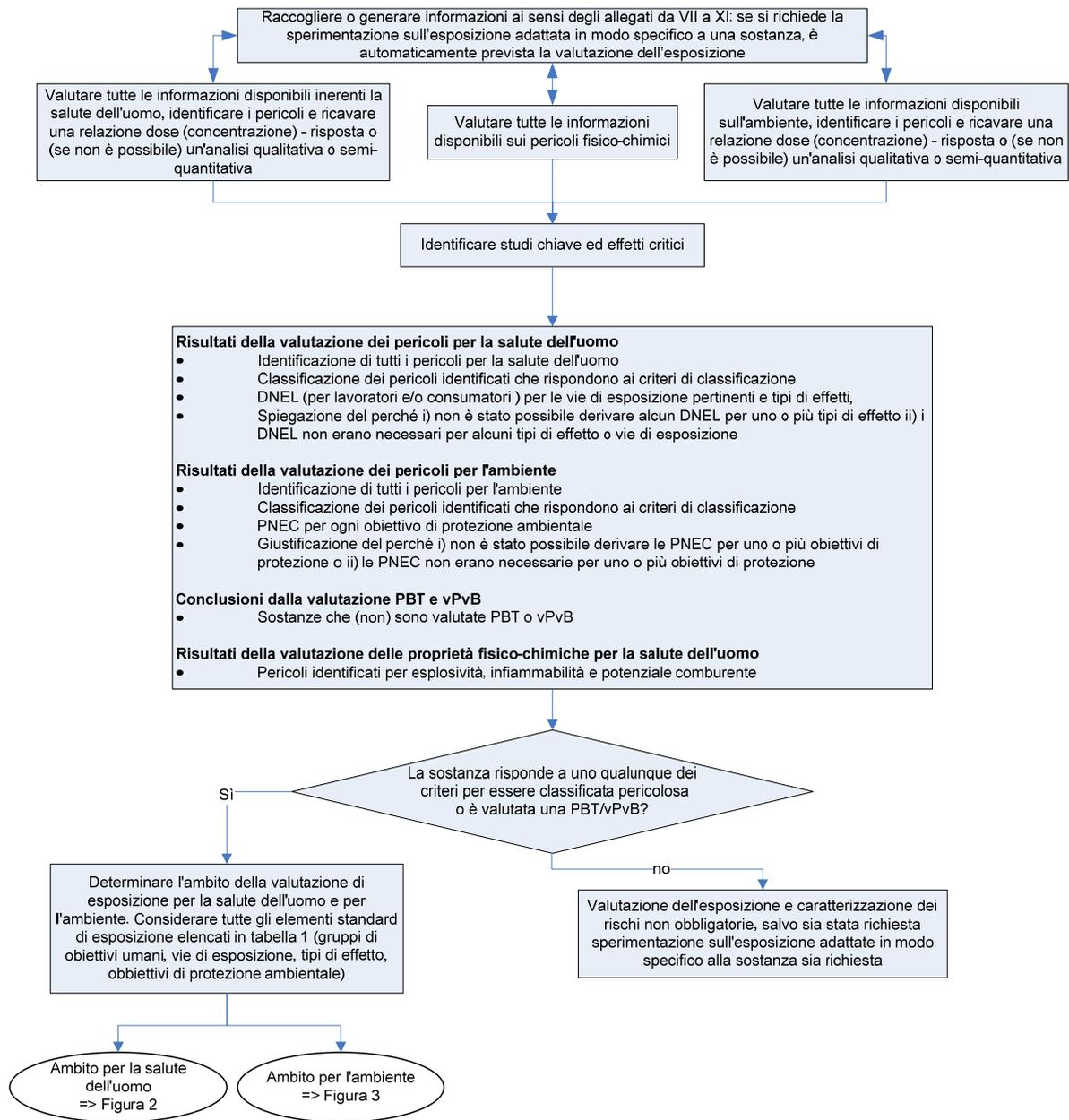
### B.8.3 Stabilire se una valutazione dell'esposizione è richiesta

La [figura B-8-1](#) fornisce una panoramica del processo decisionale per stabilire la necessità di una valutazione dell'esposizione basata su esiti risultati differenti derivanti dalla valutazione dei pericoli. Se nessuno dei criteri di classificazione è soddisfatto e il dichiarante dimostra che la sostanza non soddisfa i criteri in base ai quali sarebbe considerata sostanza PBT o vPvB, non è richiesta alcuna valutazione dell'esposizione (ossia non è obbligatoria). Se i criteri di una delle classi, categorie di pericolo o proprietà di cui all'articolo 14, paragrafo 4<sup>9</sup> sono soddisfatti, il dichiarante dovrà necessariamente determinare l'ambito di applicazione appropriato della valutazione dell'esposizione per la salute dell'uomo e per l'ambiente.

---

<sup>9</sup> In questo contesto il termine "proprietà" si riferisce alle proprietà PBT e vPvB (cfr. [Sezione B.8.1](#))

## Parte B: valutazione dei pericoli



**Figura B-8-1:** panoramica del processo decisionale che porta alla necessità di condurre una valutazione dell'esposizione per la salute dell'uomo e per l'ambiente

### B.8.4 Ambito della valutazione dell'esposizione

La tabella B-8-1 fornisce una panoramica dell'ambito di applicazione di una valutazione dell'esposizione secondo quanto suggerito nei capitoli R.8, R.10 e R.16 della Guida IR/CSA

## Parte B: valutazione dei pericoli

Possono essere prese in considerazione fino a 35 stime dell'esposizione in una valutazione standard dell'esposizione e sono riportate tutte nella [tabella B-8-1](#)<sup>10</sup>. Tuttavia, il dichiarante può aver valutato alcuni tipi di pericoli o vie di esposizione come non pertinenti alla sostanza in oggetto (per es. assenza di effetti avversi acuti su tutte le vie) e pertanto la corrispondente valutazione dell'esposizione può essere omessa a seconda dell'esito della valutazione dei pericoli. Altre valutazioni dell'esposizione possono essere ulteriormente sotto-differenziate (per es. (sotto)popolazioni di lavoratori o di consumatori sensibili).

**Tabella B-8-1:** Valutazione dell'esposizione – panoramica

Sezione per la valutazione dei pericoli	Gruppo obiettivo	Via di esposizione o comparto ambientale	Tipo di effetto	Potenziale numero. di stime dell'esposizione
Salute umana	Lavoratori	Inalazione	Acuto e cronico, locale e sistemico	4
		Cutanea		4
		Occhi		1
	Consumatori	Inalazione	Acuto e cronico, locale e sistemico	4
		Cutanea		4
		Occhi		1
		Orale		4
	Uomo attraverso l'ambiente	Inalazione	Sistemico cronico	1
Orale (alimentazione e acqua potabile)		1		
Ambiente		Comunità pelagiche che vivono in acqua (acque dolci, acqua di mare)		2
		Sedimenti acquatici (acque dolci, acqua di mare)		2
		Catena alimentare acquatica (predatori d'acqua dolce, predatori marini, predatori marini al vertice della catena)		3
		Trattamento delle acque reflue		1
		Aria <sup>11</sup>		1
		Suolo (agricolo)		1
		Catena alimentare del suolo		1
Numero di stime standard dell'esposizione per la valutazione dell'esposizione				35

Sulla base della valutazione delle informazioni disponibili sui pericoli per una sostanza è possibile decidere se è richiesta una valutazione dell'esposizione per un gruppo obiettivo un tipo di effetto e una durata dell'esposizione specifici e una conseguente caratterizzazione dei rischi ai sensi dell'allegato I a REACH.

Le [figure B-8-2](#) e [B-8-3](#) forniscono la procedura di lavoro per prendere sistematicamente in considerazione le prescrizioni in materia di valutazione dell'esposizione sulla base dei risultati della

<sup>10</sup> Per l'ambiente l'elenco degli obiettivi di protezione è conforme con il formato del CSR così come generato con lo *Strumento di valutazione e relazione sulla sicurezza chimica* dell'ECHA (Chesar) Le stime dell'esposizione relative al pascolo e alle acque sotterranee (ecosistema terrestre) non sono specificatamente menzionate nella tabella in quanto non costituiscono un obiettivo di protezione di per loro ma necessitano solo per stimare l'esposizione per l'uomo attraverso l'ambiente.

<sup>11</sup> Interessa per esempio gli effetti sulle piante superiori o l'impatto sullo strato di ozono.

## Parte B: valutazione dei pericoli

valutazione dei pericoli per la salute umana e per l'ambiente. Queste procedure di lavoro partono dai pericoli classificati per le sostanze e dalla relativa valutazione dell'esposizione. Inoltre, il dichiarante deve tenere in conto:

- se gli effetti avversi sono stati osservati in studi condotti alla concentrazione più elevata praticabile e biologicamente pertinente su end point tossicologici per es. in conformità delle linee guida dell'OCSE e della UE (per es. 1000 mg/kg/giorno nelle linee guida dell'OCSE come saggio limite in uno studio di tossicità per via orale con una durata di 90 giorni);
- se gli effetti avversi sono stati osservati in studi condotti alla concentrazione più elevata praticabile e biologicamente pertinente sulla tossicità per l'ambiente per es. in conformità delle linee guida dell'OCSE e della UE (per es., 100 mg/l nelle linee guida dell'OCSE come saggio limite per la tossicità acuta in ambiente acquatico), prendendo in considerazione le proprietà della sostanza che ne determinano il destino nell'ambiente.

Se non è stato osservato alcun effetto avverso negli studi alle concentrazioni/dosi più elevate raccomandate testate, questo indicherà **di norma** che non è stato identificato alcun pericolo e che non è possibile derivare alcun valore DNEL o PNEC<sup>12</sup> e che pertanto non dovrebbe essere necessaria una valutazione dell'esposizione per quella via di esposizione, quel tipo di effetto o quell'obiettivo di protezione. Se lo studio non è stato condotto in conformità delle linee guida standard della UE o dell'OCSE e sono stati osservati effetti avversi (in particolare se gli effetti sono rilevati in corrispondenza di livelli di dose lievemente superiori alla dose limite indicata in una linea guida dell'OCSE per quel determinato end point) il dichiarante deve fornire una giustificazione per non avere preso in considerazione gli effetti (per es. perché non biologicamente pertinenti) o condurre una valutazione dell'esposizione come per ogni altro pericolo identificato.

### B.8.4.1 Ambito della valutazione dell'esposizione correlata a pericoli tossicologici per la salute dell'uomo

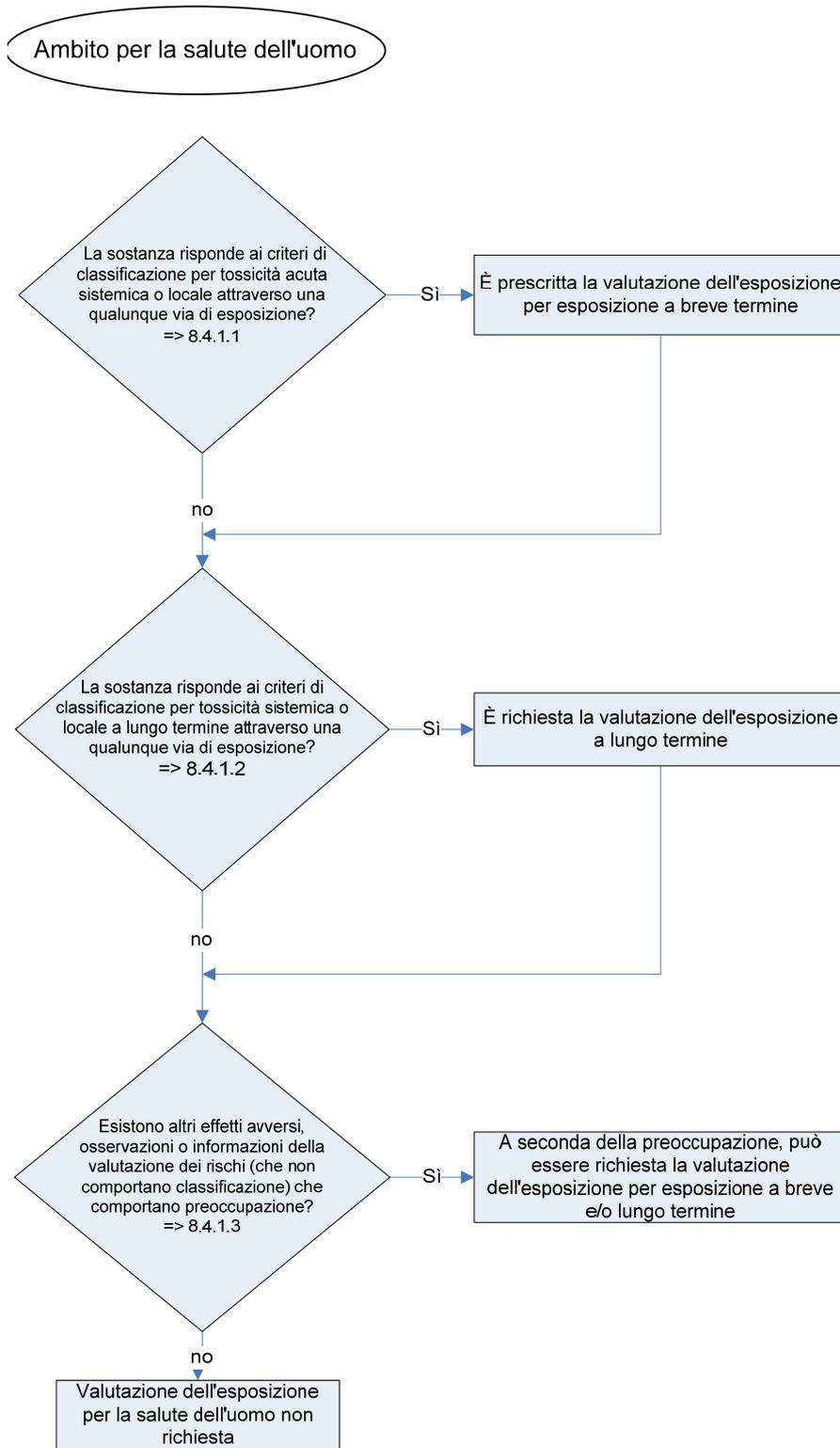
La [figura B-8-2](#) presenta un diagramma in forma schematica per stabilire in maniera sistematica le necessità di una valutazione dell'esposizione di differenti popolazioni, vie di esposizione, tipi di effetti e durata dell'esposizione. Questo processo è basato sui principi descritti nella Parte E (Caratterizzazione dei rischi) e nel Capitolo R.8 (Dose [concentrazione]-risposta per la salute dell'uomo) della Guida IR/CSA. **Si noti che:** al fine di consentire la caratterizzazione dei rischi per **l'uomo attraverso l'ambiente** stime dell'esposizione per i differenti comparti ambientali sono sistematicamente richieste qualora un DNEL sia determinato in relazione a un'esposizione sistemica a lungo termine per via orale e per inalazione per la popolazione generale.

Sia per i lavoratori che per i consumatori non è necessario condurre una valutazione dell'esposizione a breve termine o a lungo termine qualora non siano stati osservati effetti avversi per uno qualsiasi degli end point pertinenti relativi alla salute dell'uomo. In tal caso anche la valutazione dell'esposizione dell'uomo attraverso l'ambiente (alimenti, acqua potabile e atmosfera) può essere omessa.

---

<sup>12</sup> Non sempre applicabile ai pericoli per l'ambiente determinati da sostanze con bassa idrosolubilità. Si noti inoltre che effetti (eco)tossicologici gravi (per es. mortalità) osservati a livelli solo lievemente superiori alla dose limite continuerebbero a necessitare una valutazione dell'esposizione.

## Parte B: valutazione dei pericoli



**Figura B-8-2:** panoramica del processo decisionale per l'identificazione dell'ambito di applicazione richiesto per la valutazione dell'esposizione in relazione alla salute dell'uomo

## Parte B: valutazione dei pericoli

### B.8.4.1.1 Pericoli acuti classificati

L'[appendice 2](#) fornisce una tabella con le classificazioni che possono indurre la necessità di procedere a una valutazione dell'esposizione a breve termine. Se è disponibile un DNEL a breve termine<sup>13</sup>, deve essere condotta la corrispondente valutazione dell'esposizione a breve termine utilizzando lo stesso periodo di riferimento utilizzato per il DNEL (per es. 15 minuti per i lavoratori) al fine di dimostrare qualitativamente che detto DNEL non sarà superato. Se non è disponibile alcun DNEL, è richiesta una caratterizzazione qualitativa dei rischi in cui si giustifica che le misure di gestione dei rischi descritte nello scenario di esposizione riducono al minimo/prevengono sufficientemente l'esposizione a breve termine.

Vanno tenuti nella dovuta considerazione in particolare i possibili effetti avversi irreversibili/gravi dovuti all'esposizione a breve termine. Nel caso della tossicità per la riproduzione, anche una singola esposizione a breve termine può causare un'insufficienza riproduttiva irreversibile. Per gli effetti tossici sullo sviluppo classificati e non classificati associati o causati da una esposizione a breve termine può emergere una preoccupazione specifica. Una singola esposizione a breve termine durante un momento sensibile dello sviluppo dell'embrione e/o del feto può comportare malformazioni o altri pericoli per lo sviluppo. Per controllare i rischi di questi effetti inversi deve essere garantito che l'esposizione a breve termine misurata o stimata non superi il DNEL giornaliero relativo alla tossicità per la riproduzione. Pertanto, nei casi in cui è stato fissato un DNEL relativo alla tossicità per la riproduzione, si raccomanda che la valutazione dell'esposizione contempli sia l'esposizione a breve termine che quella a lungo termine in funzione sia del livello che della frequenza dell'esposizione.

### B.8.4.1.2 Pericoli a lungo termine classificati

L'[appendice 3](#) fornisce una tabella che presenta le classificazioni che comportano la necessità di procedere a una valutazione dell'esposizione a lungo termine. Se è disponibile un DNEL la valutazione dell'esposizione deve necessariamente dimostrare quantitativamente che il DNEL a lungo termine non sarà superato dall'esposizione media per giorno lavorativo (per i lavoratori) o per giorno da consumatore (per i consumatori). Se non è disponibile alcun DNEL, è richiesta una caratterizzazione qualitativa dei rischi per giustificare che le misure di gestione dei rischi descritte nello scenario di esposizione riducono al minimo/prevengono sufficientemente l'esposizione.

### B.8.4.1.3 Pericoli non classificati

Oltre ai pericoli classificati il dichiarante deve prendere in considerazione gli effetti avversi che non comportano una classificazione. Se i criteri di classificazione dei pericoli identificati non sono soddisfatti, è tuttavia possibile derivare un DNEL e pertanto sarà necessaria una valutazione dell'esposizione (cfr. casi c) e d) di seguito). Se una sostanza non soddisfa i criteri di classificazione e non può essere calcolato un DNEL, può tuttavia esistere un pericolo, sicché il dichiarante dovrà prendere in considerazione il livello e il tipo di pericolo identificato e giustificare le condizioni d'uso descritte nello scenario d'esposizione in una caratterizzazione qualitativa dei rischi (cfr. casi a) e b) di seguito). Vengono ora presentati alcuni casi esemplificativi di quanto sopra descritto, sebbene nella pratica possono verificarsi anche casi diversi da quelli qui illustrati:

- caso a): evidenza derivante da dati sull'uomo, allerte strutturali e/o una classificazione per sensibilizzazione della pelle possono suggerire che la sostanza possiede proprietà di sensibilizzanti delle vie respiratorie ma le informazioni non sono sufficientemente definitive da soddisfare i criteri di classificazione. **Si noti che:** è possibile che vi siano dati limitati in relazione a questi tipi di effetto per i quali non sono previste prescrizioni standard in materia di informazioni a norma di REACH. Pertanto, in questi casi, l'evidenza esistente può portare alla conclusione che esiste un pericolo e che quindi una valutazione dell'esposizione è necessaria;

---

<sup>13</sup> I limiti di esposizione professionale (OEL) disponibili vanno presi in considerazione, se applicabili.

## Parte B: valutazione dei pericoli

- caso b): evidenza che la sostanza può avere effetti avversi sulle vie respiratorie ottenuta per esempio con studi sulla tossicità acuta in relazione all'irritazione locale, in assenza di dati idonei sulla tossicità per inalazione a dose ripetuta al fine di valutare questo end point;
- caso c): effetti osservati che non portano a una classificazione per una tossicità a dose ripetuta ma ciononostante sono considerati avversi, come effetti gravi che si verificano solo a livelli di esposizione superiori ai valori soglia della classificazione per la tossicità a dose ripetuta;
- caso d): qualunque altro effetto avverso osservato per il quale può essere determinato un DNEL ma che non comporta classificazione.

### B.8.4.2 Ambito della valutazione dell'esposizione correlata ai pericoli per l'ambiente<sup>14</sup>

La [figura B-8-3](#) mostra il processo decisionale volto ad analizzare la necessità di una valutazione dell'esposizione per gli obiettivi di protezione ambientale.

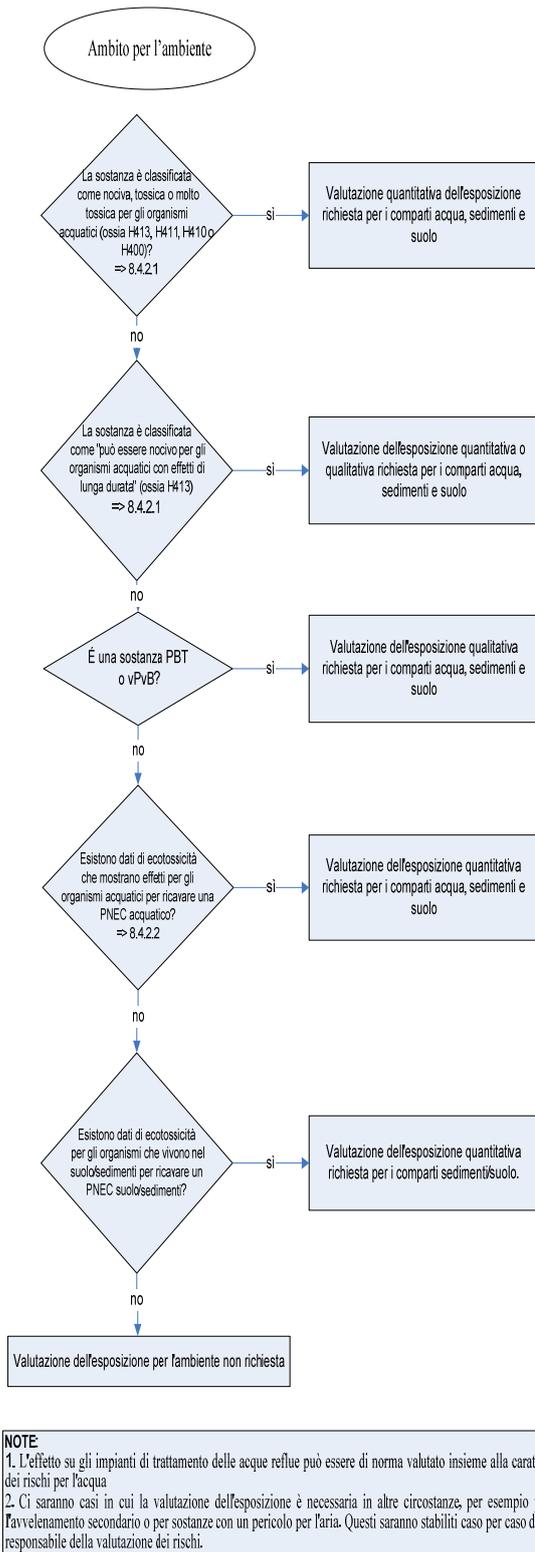
Per le proprietà ecotossicologiche, il processo decisionale per stabilire quali obiettivi di protezione ambientale vadano affrontati nella valutazione dell'esposizione, è basato sui principi già definiti nei Capitoli R.10 e R.16 della Guida IR/CSA. Quando si prende in considerazione la necessità di condurre una valutazione dell'esposizione in relazione all'avvelenamento secondario, possono essere applicati i criteri forniti nella Sezione B.7.2.7 della Guida IR/CSA.

La sezione seguente pone particolare attenzione sulla valutazione dell'esposizione e la caratterizzazione dei rischi per le sostanze scarsamente idrosolubili. Si fa riferimento ai principi e alle procedure di lavoro definiti nelle strategie di analisi integrate relative all'acqua, al suolo e ai sedimenti, descritte nel Capitolo 7b e 7c della Guida IR/CSA.

---

<sup>14</sup> Si noti che il presente documento orientativo non si applica ai metalli.

## Parte B: valutazione dei pericoli



**Figura B-8-3:** panoramica del processo decisionale per l'identificazione dell'ambito di applicazione richiesto per la valutazione dell'esposizione in relazione all'ambiente.

## Parte B: valutazione dei pericoli

### B.8.4.2.1 Pericoli classificati

L'[appendice 4](#) presenta una tabella con le classificazioni che comportano la necessità di procedere a una valutazione dell'esposizione ambientale.

Per le sostanze classificate come nocive, tossiche o molto tossiche per gli organismi acquatici (ossia H412, H411, H410 e H400), può essere calcolata una PNEC per l'ambiente acquatico. In tali circostanze vi sono pericoli per il suolo e i sedimenti che non classificati, in quanto la tossicità per gli organismi acquatici è utilizzata come indicatore di preoccupazione per gli organismi del suolo e dei sedimenti, e una caratterizzazione di screening dei rischi viene adottata utilizzando il metodo del coefficiente di ripartizione (EPM)<sup>15</sup> all'equilibrio per determinare le PNEC per il suolo e i sedimenti. Pertanto, una valutazione quantitativa dell'esposizione, ossia il calcolo della PEC, è obbligatoria per i comparti ambientali del suolo, dei sedimenti e dell'acqua.

Le sostanze alle quali è attribuita esclusivamente la classificazione per l'ambiente "Può essere nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata" (ossia H413) sono state definite come persistenti nell'ambiente acquatico e potenzialmente bioaccumulabili sulla base di saggi o di altri dati. Queste sostanze presentano inoltre pericoli potenziali per il suolo e i sedimenti, in quanto queste sostanze sono potenzialmente bioaccumulabili in tutti gli organismi e sono anche persistenti nel suolo e nei sedimenti. Per queste ragioni una valutazione quantitativa o qualitativa, come più appropriato, dell'esposizione è obbligatoria per i comparti ambientali acqua, sedimenti e suolo.

È stato stabilito che le sostanze PBT e vPvB sono persistenti e bioaccumulabili (e le prime anche tossiche) nell'ambiente nel suo complesso. Per queste ragioni una valutazione qualitativa dell'esposizione è obbligatoria per i comparti ambientali acqua, sedimenti e suolo.

### B.8.4.2.2 Pericoli non classificati

Se vi sono dati relativi alla ecotossicità che mostrano effetti sugli organismi acquatici, ma la sostanza non è classificata come pericolosa per l'ambiente acquatico, può tuttavia essere determinata una PNEC acquatica che indichi in tal modo un pericolo per l'ambiente acquatico. In tali circostanze vi sono anche pericoli per i sedimenti e il suolo che non non classificati, in quanto la tossicità per gli organismi acquatici è utilizzata come indicatore di preoccupazione per gli organismi che vivono nel suolo e nei sedimenti, e una caratterizzazione di screening dei rischi viene effettuata utilizzando il metodo del coefficiente di ripartizione (EPM)<sup>16</sup> all'equilibrio per determinare le PNEC per il suolo e i sedimenti. Pertanto, una valutazione quantitativa dell'esposizione, ossia il calcolo delle PEC, è obbligatoria per i comparti ambientali suolo, sedimenti e acqua.

Se vi sono dati relativi alla ecotossicità per gli organismi dei sedimenti che mostrano effetti, può essere calcolata una PNEC per i sedimenti che indichi la presenza di un pericolo per tale comparto. Pertanto, una valutazione dell'esposizione per i sedimenti è obbligatoria.

Se vi sono dati relativi alla ecotossicità per gli organismi del suolo che mostrano effetti, può essere calcolata una PNEC per il suolo che indichi la presenza di un pericolo per tale comparto. Pertanto, una valutazione dell'esposizione per il suolo è obbligatoria.

---

<sup>15</sup> In assenza di informazioni provenienti da studi sui sedimenti e sul suolo, le PNEC relative a questi obiettivi di protezione possono essere derivate dalle informazioni sulla tossicità per l'ambiente acquatico, sulla base del metodo del coefficiente di ripartizione all'equilibrio (cfr. Capitoli R.10.5.2.1 e R.10.6.1 della Guida IR/CSA). Il metodo del coefficiente di ripartizione all'equilibrio è applicabile nelle seguenti condizioni: Non vi è una modalità d'azione specifica dell'adsorbimento sui sedimenti; la sostanza non è fortemente adsorbibile; l'adsorbimento non è governato da fattori diversi dal log K<sub>ow</sub>; non sono disponibili studi sperimentali sul suolo e sui sedimenti che conducano alla conclusione che non sono previsti effetti; per applicare l'EPM a sostanze con un log Pow >5 fare riferimento alla Parte E. 4.3.3 della Guida IR&CSA.

<sup>16</sup> Cfr. nota 12.

## Parte B: valutazione dei pericoli

Gli effetti sugli impianti di trattamento delle acque reflue possono essere generalmente valutati insieme alla caratterizzazione dei rischi per l'acqua.

Vi saranno casi per i quali la valutazione dell'esposizione è necessaria in altre circostanze, per esempio per valutare l'avvelenamento secondario o per le sostanze che presentano un pericolo per l'aria. Questo deve essere stabilito caso per caso dal responsabile della valutazione dei rischi.

### B.8.5 Tipi di valutazione dell'esposizione e di caratterizzazione dei rischi

I risultati della valutazione dei pericoli determina il tipo di valutazione dell'esposizione e la caratterizzazione dei rischi.

#### B.8.5.1 Salute umana

La [tabella B-8-2](#) sintetizza i tipi di valutazione dell'esposizione che possono risultare necessari per la salute dell'uomo ed è inclusa al fine di illustrare l'associazione dell'ambito di applicazione della valutazione dell'esposizione e della caratterizzazione e gestione dei rischi (cfr. Guida IR/CSA per maggiori informazioni). La tabella combina l'ambito di applicazione della valutazione dell'esposizione (ossia vie di esposizione e tipo di effetti) con il tipo di caratterizzazione dei rischi richiesto (vale a dire qualitativo o quantitativo) e il corrispondente obiettivo della gestione dei rischi (ossia limitare l'esposizione a un rapporto di caratterizzazione dei rischi (RCR) <1 o ridurla al minimo).

La colonna sinistra della [tabella B-8-2](#) indica se un pericolo è stato identificato sulla base di effetti osservati. Le successive due colonne fanno una distinzione fra i differenti tipi di effetti classificabili e indicano se valori DNEL possono essere calcolati o meno. Una dicitura "No" nella colonna indica se un DNEL può essere stabilito che in funzione degli effetti osservati, dei dati a disposizione o della natura dell'effetto non è possibile determinare un descrittore di dose e che pertanto non è possibile calcolare un "livello privo di effetti".

Questo risultato determina di conseguenza il tipo di caratterizzazione dei rischi (qualitativa o quantitativa), l'obiettivo della gestione dei rischi (ossia limitare l'esposizione a un livello privo di effetti o ridurla al minimo) e il tipo di stima dell'esposizione richiesto (vale a dire un'esposizione media per giorno e/o esposizione a breve termine nel corso di un singolo evento). Quando non è possibile derivare un DNEL, possono tuttavia essere richiesti elementi di valutazione semi-quantitativi. Per esempio può essere disponibile un livello derivato con effetto minimo (DMEL) che può essere confrontato alle stime di esposizione che caratterizzano l'"esposizione minimizzata". In assenza di un valore DMEL, il dichiarante deve comunque fornire stime dell'esposizione a sostegno dell'efficacia delle misure di gestione dei rischi descritte nello scenario di esposizione.

**Tabella B-8-2:** tipi di valutazione dell'esposizione e della caratterizzazione dei rischi per la salute umana

Pericoli identificati	Criteri di classificazione soddisfatti <sup>17</sup>	È possibile derivare un DNEL	La gestione dei rischi mira a:	Stima dell'esposizione	Tipo di caratterizzazione dei rischi
Si	Effetti locali acuti	Si	Limitare l'esposizione per una via specifica a RCR < 1	Richiesta per una esposizione a breve termine	Quantitativa
Si	Effetti locali acuti	No	Ridurre al minimo l'esposizione per una via specifica	Prove a supporto potenzialmente necessarie	Qualitativa o semiquantitativa
Si	Effetti sistemici acuti	Si	Limitare l'esposizione combinata a RCR < 1	Richiesta per una esposizione a breve termine	Quantitativa

<sup>17</sup> Cfr. indicazioni di pericolo che indicano effetti locali acuti e sistemici (appendice 2) ed effetti cronici (appendice 3).

## Parte B: valutazione dei pericoli

Pericoli identificati	Criteri di classificazione soddisfatti <sup>17</sup>	È possibile derivare un DNEL	La gestione dei rischi mira a:	Stima dell'esposizione	Tipo di caratterizzazione dei rischi
Si	Effetti sistemici acuti	No	Ridurre al minimo l'esposizione per tutte le vie	Prove a supporto potenzialmente necessarie	Qualitativa o semiquantitativa
Si	Effetti locali cronici	Si	Limitare l'esposizione per una via specifica a RCR < 1	Richiesta per una esposizione media al giorno	Quantitativa
Si	Effetti locali cronici	No	Ridurre al minimo l'esposizione per una via specifica	Prove a supporto potenzialmente necessarie	Qualitativa o semiquantitativa
Si	Effetti cronici Effetti sistemici	Si	Limitare l'esposizione combinata a RCR < 1	Richiesta per una esposizione media al giorno	Quantitativa
Si	Effetti cronici Effetti sistemici	No	Ridurre al minimo l'esposizione per tutte le vie	Prove a supporto potenzialmente necessarie	Qualitativa o semiquantitativa
Si	No	Si	Se i pericoli identificati non conducono a una classificazione, deve essere applicata la stessa differenziazione presentata nelle righe sopra fra i tipi di effetti e le vie di esposizione.		
Si	No	No			
No	No	No	Non è richiesta alcuna valutazione dell'esposizione per la via e i tipi di effetto corrispondenti. Si noti che: se un dichiarante adatta le prescrizioni in materia di informazioni sulla base delle considerazioni sull'esposizione di cui alla sezione 3 dell'allegato XI ("sperimentazioni che tengono conto dell'esposizione, adattate in modo specifico a una sostanza"), tale adattamento dovrà essere giustificato da una valutazione dell'esposizione. Tale valutazione dell'esposizione deve sempre includere le stime dell'esposizione.		

È importante notare che, per la salute dell'uomo:

- Gli effetti locali e sistemici devono essere differenziati al fine di indirizzare le misure di gestione dei rischi e determinare la corrispondente caratterizzazione dei rischi per le singole vie di esposizione a una data sostanza (effetti locali) o per le vie di esposizione combinate per una data sostanza (effetti sistemici). Una volta stabilita la necessità di misure di gestione dei rischi per ciascuna via di esposizione, le effettive misure di gestione dei rischi volte a limitare o ridurre al minimo l'esposizione devono essere prese preferibilmente alla fonte dell'esposizione (ossia controlli di contenimento e tecnici rispetto ai dispositivi di protezione individuale);
- gli effetti a breve e lungo termine devono essere differenziati al fine di indirizzare le misure di gestione dei rischi e le stime di esposizione potenzialmente richieste per picchi di esposizione o per una esposizione singola;
- quando si differenzia fra tipi di effetti locali osservati e le corrispondenti vie di esposizione, deve essere tenuto in conto quanto di seguito riportato. Se sono osservati effetti cutanei, ciò deve generalmente portare a considerare gli effetti potenziali per le vie respiratorie, a meno che siano disponibili informazioni esaustive in merito agli effetti sulle vie respiratorie. Si raccomanda inoltre, qualora vengano osservati determinati effetti locali acuti, di considerare se vi siano effetti a lungo termine simili dal punto di vista del meccanismo. Un esempio è costituito dall'irritazione cutanea o oculare, che può determinare una preoccupazione non solo in merito all'irritazione acuta delle vie respiratorie ma anche per quella a lungo termine. Ovviamente l'effetto sulle vie respiratorie è pertinente solo se la sostanza ha una tensione di vapore sufficientemente elevata o forma un aerosol o polveri nell'ambito delle condizioni d'uso prevedibili;
- la situazione in cui è disponibile un descrittore di dose (e pertanto il possibile calcolo di un DNEL) deve essere differenziata dalla situazione in cui nessun DNEL può essere derivato per gli effetti osservati. Se non è disponibile alcun DNEL, le misure di gestione dei rischi saranno

## **Parte B: valutazione dei pericoli**

mirate a ridurre al minimo l'esposizione e i rischi saranno caratterizzati in modo qualitativo. In tale situazione, saranno le stime dell'esposizione a supportare la dimostrazione dell'efficacia delle misure di gestione dei rischi piuttosto che la caratterizzazione quantitativa dei rischi.

### **B.8.5.2 Ambiente**

Il tipo di valutazione dell'esposizione che può essere richiesto per l'ambiente può essere quantitativo o qualitativo. Esso può riferirsi a differenti comparti ambientali, vale a dire acqua, sedimenti o suolo. L'obiettivo di proteggere l'ambiente può variare a seconda del comparto. Inoltre, a seconda dei casi possono essere necessari altri tipi di valutazione dell'esposizione per la caratterizzazione dei rischi, per esempio per valutare l'avvelenamento secondario o gli effetti in aria. Gli effetti sugli impianti di trattamento delle acque reflue possono essere generalmente valutati insieme alla caratterizzazione dei rischi per l'acqua.

## Parte B: valutazione dei pericoli

### Appendice 1 Classi di pericolo definite nell'allegato I del regolamento (CE) n. 1272/2008

Classi di pericolo	
2	Pericoli di natura fisica
3.1	Tossicità acuta
3.2	Corrosione/irritazione cutanea
3.3	Lesioni oculari gravi/irritazione oculare
3.4	Sensibilizzazione delle vie respiratorie o della pelle
3.5	Mutagenicità sulle cellule germinali
3.6	Cancerogenicità
3.7	Tossicità per la riproduzione: effetti avversi sulla funzione sessuale e la fertilità o sullo sviluppo
3.8	Tossicità specifica per organi bersaglio – esposizione singola (effetti diversi dagli effetti narcotici)
3.9	Tossicità specifica per organi bersaglio – esposizione ripetuta
3.10	Pericolo in caso di aspirazione
4.1	Pericoloso per l'ambiente acquatico
5.1	Pericoloso per lo strato di ozono

## Appendice 2 Classificazione concernente gli effetti per la salute umana a seguito di una esposizione a breve termine

Nella valutazione dei pericoli, si stabilirà se una qualunque delle seguenti frasi deve essere assegnata in conformità dei criteri descritti nel regolamento CLP. Se tali frasi devono essere assegnate, la valutazione relativa all'esposizione a breve termine (sistemica e/o locale) per una o più vie di esposizione può essere necessaria.

Tossicità acuta 1 e 2 H300, H310, H330

Tossicità acuta 3 H301, H311, H331

Tossicità acuta 4 H302, H312, H332

Tossicità specifica per organi bersaglio a seguito di una esposizione singola (STOT SE):

- Danni agli organi H370, H371
- Irritazione delle vie respiratorie H335
- Sonnolenza o vertigini H336

Pericolo in caso di aspirazione H304

Corrosivo per le vie respiratorie EUH071

Tossico per contatto oculare EUH070

Corrosione/irritazione della pelle H314, H315,

Irritazione oculare/lesione oculare grave H318, H319

Sensibilizzazione delle vie respiratorie/della pelle H334, H317

Tossicità per la riproduzione H360, H361

Mutagenicità sulle cellule germinali H340, H341

**Nota:** anche per le sostanze tossiche per la riproduzione e per le sostanze mutagene sulle cellule germinali, la valutazione dell'esposizione a breve termine può risultare pertinente, in quanto una singola esposizione a breve termine può comportare effetti avversi.

### **Appendice 3 Classificazione concernente gli effetti per la salute umana a seguito di esposizione a lungo termine**

Nella valutazione dei pericoli, si stabilirà se una qualunque delle seguenti frasi deve essere assegnata in conformità dei criteri descritti nel regolamento CLP. Se tali frasi devono essere assegnate, la valutazione relativa all'esposizione a lungo termine per una o più vie di esposizione può essere necessaria.

Tossicità specifica per organi bersaglio a seguito di esposizione ripetuta (STOT RE): danni agli organi H372, H373

Tossicità specifica per organi bersaglio a seguito di esposizione singola (STOT SE): irritazione delle vie respiratorie H335

Screpolature della pelle EUH066

Corrosivo per le vie respiratorie EUH071

Sensibilizzazione delle vie respiratorie/della pelle H334, H317

Mutagenicità sulle cellule germinali H340, H341

Cancerogenicità H350, H351

Tossicità per la riproduzione H360, H361, H362

## **Appendice 4 Classificazione concernente gli effetti per l'ambiente**

### **Acqua, sedimenti, suolo e microrganismi**

Nella valutazione dei pericoli, si stabilirà se una qualunque delle seguenti frasi deve essere assegnata in conformità dei criteri descritti nel regolamento CLP. In tal caso, una valutazione dell'esposizione ambientale è necessaria.

H400 Molto tossico per gli organismi acquatici

H410 Molto tossico per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata

H410 Tossico per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata

H410 Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata

H413 Può essere nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata

### **Avvelenamento secondario**

Nella valutazione dei pericoli, si stabilirà se una qualunque delle seguenti frasi deve essere assegnata in conformità dei criteri descritti nel regolamento CLP. Se tali frasi per la salute umana devono essere assegnate, la valutazione dell'esposizione relativa all'avvelenamento secondario può essere necessaria se la sostanza ha un  $\log K_{ow} \geq 3$  o un  $BCF \geq 100$  e non è facilmente biodegradabile.

H373: Può provocare danni agli organi in caso di esposizione prolungata o ripetuta (cat. 2)

H372: Può provocare danni agli organi in caso di esposizione prolungata o ripetuta (cat. 1)

H360: Può nuocere alla fertilità o al feto (cat 1A o 1B)

H361: Sospettato di nuocere alla fertilità o al feto (cat 2)

H362: Può essere nocivo per i lattanti allattati al seno

**European Chemicals Agency**  
P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki  
<http://echa.europa.eu>