

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

**Versione 2
Agosto 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. Il Centro di traduzione degli Organismi dell'Unione europea ha curato la presente traduzione e ne ha controllato la completezza. L'adeguatezza tecnico/scientifica della terminologia e dei contenuti sarà soggetta ad esame. Si noti che unicamente la versione inglese disponibile anch'essa su questo sito Internet, è accreditata come originale.

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: agosto 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).

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 (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

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

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 2006¹.

¹ 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 dal 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 (GU L 304 del 22.11.2007, pag. 1).

Cronologia del documento

Versione	Commento	Data
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

Convenzione per la citazione del regolamento REACH

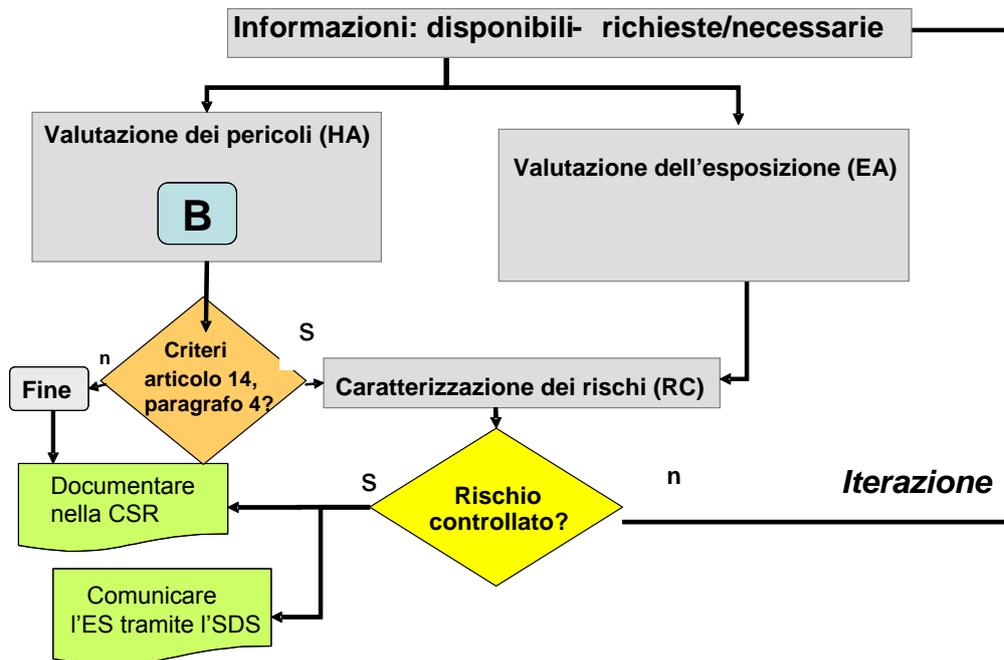
Se il regolamento REACH è citato alla lettera, la citazione è indicata dall'uso del corsivo tra virgolette.

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

PREFAZIONE	3
B.1 INTRODUZIONE	9
B.1.1 Scopo del presente modulo	9
B.1.2 Fasi della valutazione dei pericoli	9
B.2 PROCESSO DI RACCOLTA E VALUTAZIONE DELLE INFORMAZIONI	10
B.2.1 Prescrizioni in materia di informazione a norma di REACH	10
B.2.2 Raccolta e valutazione delle informazioni	10
B.3 RACCOLTA DELLE INFORMAZIONI – ASPETTI PRATICI	13
B.3.1 Fonti di informazione	13
B.3.2 Registrazione delle strategie di ricerca (sezione R.3.2)	13
B.3.3 Condivisione dei dati	14
B.4 VALUTAZIONE DELLE INFORMAZIONI DISPONIBILI	15
B.4.1 Pertinenza	15
B.4.2 Affidabilità	15
B.4.3 Adeguatezza	15
B.4.3.1 Risultati dei test	15
B.4.3.2 Dati non derivanti da sperimentazione.....	16
B.4.3.3 Dati sull'uomo	17
B.4.4 Valutazione e integrazione di tutte le informazioni disponibili compreso il peso dell'evidenza.....	18
B.5 FATTORI SPECIALI CHE INFLUENZANO LE PRESCRIZIONI IN MATERIA DI INFORMAZIONE E LE STRATEGIE DI SPERIMENTAZIONE	19
B.5.1 Adattamenti a norma dell'allegato XI.....	19
B.5.2 Altri fattori che determinano la necessità di maggiori informazioni	20
B.6 ORIENTAMENTI SPECIFICI PER L'END POINT	21
B.6.1 Proprietà chimico-fisiche	21
B.6.1.1 Infiammabilità.....	22
B.6.1.2 Esplosività.....	23
B.6.1.3 Proprietà comburenti.....	23
B.6.1.4 Altre proprietà fisico-chimiche	24
B.6.2 End point sulla salute umana	25
B.6.2.1 Orientamenti sugli effetti tossicocinetici	26
B.6.2.2 Irritazione e corrosione	27

B.6.2.3	Sensibilizzazione della pelle e delle vie respiratorie.....	27
B.6.2.4	Tossicità acuta.....	28
B.6.2.5	Tossicità a dose ripetuta.....	29
B.6.2.6	Tossicità per la riproduzione e tossicità per lo sviluppo	30
B.6.2.7	Mutagenicità	31
B.6.2.8	Cancerogenicità	31
B.6.3	End point ambientali.....	32
B.6.3.1	Tossicità per l'ambiente acquatico.....	32
B.6.3.2	Tossicità dei sedimenti.....	34
B.6.3.3	Tossicità per i microrganismi degli impianti di trattamento delle acque reflue	34
B.6.3.4	Degradazione/biodegradazione.....	35
B.6.3.5	Bioconcentrazione e bioaccumulo nell'ambiente acquatico.....	35
B.6.3.6	Bioaccumulo terrestre	36
B.6.3.7	Tossicità a lungo termine sugli uccelli.....	37
B.6.3.8	Tossicità terrestre.....	37
B.7	DETERMINAZIONE DEI LIVELLI SOGLIA E NON SOGLIA CON EFFETTI	38
B.7.1	Caratterizzazione della relazione dose/concentrazione-risposta per la salute umana.....	38
B.7.1.1	Obiettivi e aspetti chiave.....	38
B.7.1.2	Prescrizioni legislative per la determinazione dei DNEL	39
B.7.1.2.1	Determinazione del DNEL.....	39
B.7.1.2.2	Se non è possibile determinare alcun DNEL.....	40
B.7.1.3	Panoramica degli aspetti da considerare nel calcolo dei DNEL/DMEL	41
B.7.1.4	Come determinare uno o più DNEL	42
B.7.1.4.1	Identificazione dei descrittori di dose e decisione in merito alla modalità di azione	42
B.7.1.4.2	Modifica del descrittore o dei descrittori di dose pertinenti per l'end point in un punto di partenza corretto	42
B.7.1.4.3	Applicazione dei 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	42
B.7.1.5	Determinazione del DMEL o dei DMEL per end point non soglia	43
B.7.1.5.1	L'approccio "linearizzato"	43
B.7.1.5.2	L'approccio basato su un "fattore di valutazione ampio" (approccio "EFSA").....	44
B.7.1.6	L'approccio qualitativo quando non è disponibile alcun descrittore di dose per un end point.....	45
B.7.1.7	Scegliere l'effetto o gli effetti principali sulla salute per i modelli di esposizione pertinenti.....	45
B.7.2	Concentrazione prevedibile priva di effetti (PNEC) per l'ambiente.....	46
B.7.2.1	Principi generali per la determinazione dei valori PNEC	46
B.7.2.2	Determinazione della PNEC per le acque dolci.....	48
B.7.2.3	Determinazione della PNEC per l'acqua marina.....	49
B.7.2.4	Determinazione della PNEC per sedimenti e suolo	49
B.7.2.5	Determinazione della PNEC per impianti di trattamento delle acque reflue (STP).....	50
B.7.2.6	Determinazione delle PNEC per il comparto atmosferico	50

B.7.2.7	Determinazione delle PNEC per predatori e predatori al vertice della catena alimentare	51
B.8	AMBITO DELLA VALUTAZIONE DELL'ESPOSIZIONE	53
B.8.1	Contesto e scopo del capitolo	53
B.8.2	Principi generali	54
B.8.3	Stabilire se la valutazione dell'esposizione è richiesta	55
B.8.4	Ambito della valutazione dell'esposizione	57
B.8.4.1	Ambito di applicazione della valutazione dell'esposizione correlate a pericoli tossicologici per la salute dell'uomo	58
B.8.4.1.1	Pericoli di tossicità acuta classificati	61
B.8.4.1.2	Pericoli a lungo termine classificati	61
B.8.4.1.3	Pericoli non classificati	61
B.8.4.2	Ambito di applicazione della valutazione dell'esposizione correlata ai pericoli per l'ambiente	62
B.8.4.2.1	Pericoli classificati	64
B.8.4.2.2	Pericoli non classificati	64
B.8.5	Tipi di valutazione dell'esposizione e caratterizzazione dei rischi	65
B.8.5.1	Salute umana	65
B.8.5.2	Ambiente	67
Appendice 1	Classi di pericolo nell'allegato I al regolamento (CE) n. 1272/2008	68
Appendice 2	Classificazione correlata agli effetti per la salute umana a seguito di esposizione a breve termine	69
Appendice 3	Classificazione correlata agli effetti per la salute umana a seguito di esposizione a lungo termine	70
Appendice 4	Classificazione correlata agli effetti per l'ambiente	71

TABELLE

Tabella B-7-1:	Fattori di estrapolazione del rischio in relazione a un dosaggio da dose alta a dose bassa utilizzati per determinare un DMEL	44
Tabella B-7-2:	Sintesi della determinazione di DNEL/DMEL specifici dell'end point	46
Tabella B-8-1:	Valutazione dell'esposizione – panoramica	57
Tabella B-8-2:	tipi di valutazione dell'esposizione per la salute umana e caratterizzazione dei rischi	65

FIGURE

Figura B-7-1:	Illustrazione delle differenti fasi della valutazione quantitativa dei rischi per la salute dell'uomo per end point soglia	39
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	57
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	60
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.	63

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 generazione di informazioni aggiuntive 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 rivolto 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 alternativi di sperimentazione
4. gli orientamenti sulle strategie per ottenere dati aggiuntivi 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 generale 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. Determinazione dei limiti di pericolo per la salute umana e per l'ambiente ([Capitolo B.7](#))

La classificazione e l'etichettatura (fase 2) non sono più contemplate nella Parte B, ma il capitolo R.7 comprende orientamenti su come derivare informazioni appropriate ai fini della classificazione e dell'etichettatura di una sostanza. Nell'allegato VI alla direttiva 67/548/CEE sono forniti i criteri di classificazione ed etichettatura.

B.2 PROCESSO DI RACCOLTA E VALUTAZIONE DELLE INFORMAZIONI

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

Prescrizioni in materia di informazione standard

L'articolo 12 del regolamento REACH indica le informazioni minime che devono essere presentate quale parte della registrazione. Di norma, le prescrizioni in materia di informazione aumentano con l'aumentare del tonnellaggio fabbricato o importato; 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 e quanto meno 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 in materia di informazione standard ai fini della registrazione e della valutazione di una sostanza sono elencate nella colonna 1 dell'allegato VII per le sostanze registrate in quantitativi ≥ 1 t/a, dell'allegato VIII per quantitativi ≥ 10 t/a, dell'allegato IX per quantitativi ≥ 100 t/a e dell'allegato X per quantitativi ≥ 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 su una sostanza registrata, per esempio, per una fascia di tonnellaggio di 100 t/a deve rispettare le prescrizioni relative agli allegati VII e VIII nonché dell'allegato IX. Le informazioni richieste per ciascuna sostanza cambieranno in funzione del tonnellaggio, dell'uso e dell'esposizione. Gli allegati devono dunque essere considerati nella loro interezza e congiuntamente agli obblighi generali di registrazione e di valutazione e all'obbligo di diligenza.

Adattamenti delle prescrizioni in materia di informazione standard

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 che in funzione di queste norme specifiche, l'insieme di informazioni standard richiesto può essere adattato in base alle disposizioni dell'allegato XI. Tutti gli adattamenti delle prescrizioni in materia di informazione standard devono essere giustificati all'interno della registrazione e della 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 singoli end point relativi ai parametri fisico-chimici e agli effetti sulla salute umana e sull'ambiente.

B.2.2 Raccolta e valutazione delle informazioni

L'allegato VI descrive le 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 delle informazioni mancanti

Fase 4: produzione di nuove informazioni o proposta di una strategia di sperimentazione

Fase 1

Parte B: valutazione dei pericoli

Nella fase 1, il dichiarante deve raccogliere tutte le informazioni fisico-chimiche, tossicologiche ed ecotossicologiche pertinenti a sua disposizione, a prescindere dal fatto che per lo specifico livello di tonnellaggio siano prescritte o meno le informazioni relative a un end point. 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 delle 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 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 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 in merito alle proprietà fisico-chimiche e relative al destino ambientale, alla tossicità e all'ecotossicità della sostanza ai fini della sua 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 in merito all'esposizione, all'uso e alle misure di gestione dei rischi. A tal fine possono essere necessari maggiori dettagli, per esempio in merito alla fabbricazione (se all'interno del territorio dell'UE), all'uso, alla manipolazione e allo smaltimento della sostanza o degli articoli che la contengono (ossia sull'intero ciclo di vita) nonché alla natura dell'esposizione, vale dire vie di esposizione, frequenza e durata. Prendendo in considerazione tutte queste informazioni il dichiarante sarà in grado di stabilire se vi sia necessità di produrre ulteriori informazioni.

Tutte le attività volte alla raccolta di informazioni devono essere accuratamente documentate, al fine di consentire una valutazione adeguata 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, mediante gli allegati da VII a X, le prescrizioni in materia di informazioni standard in funzione del tonnellaggio fabbricato o importato. 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 in merito alla necessità scientifica delle informazioni, alla possibilità tecnica di condurre sperimentazioni e alla rinuncia in base all'esposizione) per eseguire adattamenti delle prescrizioni in materia di informazioni

Parte B: valutazione dei pericoli

standard, deve basarsi su informazioni affidabili e adeguate secondo quanto specificato 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 in materia di informazioni standard 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 a disposizione 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, compresi (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 alle società e delle associazioni commerciali (compresi i risultati di test)
- banche dati di dati compilati
- insiemi di dati concordati come il programma sulle sostanze chimiche HPV 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 utili sulla ricerca di informazioni in materia di salute e pericoli, nonché un elenco indicativo di alcune delle principali banche 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>).

B.3.2 Registrazione delle strategie 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 e per evitare duplicazioni degli 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 delle sostanze considerate 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 a disposizione 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 di un rischio.

B.4.2 Affidabilità

Per affidabilità si intende la qualità di una relazione sui test o di una pubblicazione relativa a una metodologia preferibilmente standardizzata e il modo in cui vengono descritti la procedura e i risultati sperimentali 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. attendibile senza restrizioni
2. attendibile con restrizioni
3. non attendibile
4. non attribuibile

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

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

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, le prove necessarie a produrre informazioni sulle proprietà intrinseche delle sostanze devono essere condotte 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. Le prove 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 è attualmente (febbraio 2008) in corso di approvazione e 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 il regolamento sui metodi di prova ogniqualvolta un nuovo metodo di prova venga elaborato, convalidato 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 metodi *in vitro*:

- metodi convalidati. Alcuni esempi comprendono prove *in vitro* per la corrosione della pelle e prove di genotossicità *in vitro* come il test di Ames per la mutagenicità della Salmonella typhi.
- Prove *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 convalida 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 prove *in vitro* convalidate scientificamente e accettate a fini normativi possono sostituire completamente o parzialmente le sperimentazioni condotte sugli animali a seconda dello scopo per il quale il metodo di prova è stato convalidato. 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 di esperti e dati ottenuti attraverso approcci di raggruppamento di sostanze (approcci di categorie chimiche e analoghi).

Dati basati sui metodi (Q)SAR

I dati derivati mediante (Q)SAR possono supportare la mancata esecuzione della sperimentazione o fungere da punto di partenza per ulteriori sperimentazioni. Ai sensi dell'allegato XI a 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 attendibile 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 e sulla loro validità può essere reperita sulla pagina web dell'ECB: (<http://www.oecd.org/dataoecd/33/41/37850114.pdf>). 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 normativi che comprende una valutazione della completezza. Orientamenti esaustivi in merito ai modelli (Q)SAR e ai sistemi di 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 basato su un modello (Q)SAR per scopi normativi,
- come documentare e giustificare l'uso 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 delle 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 il read-across, l'analisi delle tendenze e i modelli QSAR,
- le procedure per fasi 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 diversi scopi:

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 correlativi 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 modelli e tendenze senza appurare quale sia l'agente causale o il grado di esposizione dell'uomo;
3. gli studi di casi possono chiarire gli effetti che non possono essere osservati sulla base di studi sugli animali da laboratorio. È necessario compiere una valutazione approfondita

Parte B: valutazione dei pericoli

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, raffrontando le varie informazioni per giungere a una conclusione in merito al pericolo. 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 SPECIALI 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 in materia di informazione standard 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 scientificamente necessaria:

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 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 a 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, pressione 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 sperimentazione su composti non solubili in acqua per quanto riguarda la tossicità nei pesci e in colture cellulari sommerse.

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

3. Omissioni o sperimentazioni sull'esposizione adattate in modo specifico a una sostanza:

in determinate situazioni, il modello di esposizione della sostanza da registrare può giustificare l'adattamento della strategia di sperimentazione comportando un'omissione, una sostituzione o una modifica degli studi necessari per la conformità al regolamento REACH. Ulteriori informazioni e orientamenti sugli scenari di esposizione che consentono l'omissione 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

Effetti tossicocinetici

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

Sostanze che richiedono considerazioni speciali in fase di 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 valutate 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 rischi 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:
le nuove prove devono essere condotte in conformità dei metodi di prova specificati in un regolamento della Commissione o mediante metodi riconosciuti idonei dalla Commissione o dall'Agenzia. Nuove prove (eco)tossicologiche devono essere condotte in conformità della buona pratica di laboratorio o di altri standard analoghi.
- Occorre considerare i prodotti di degradazione e i metaboliti:
può risultare necessario uno studio ulteriore in relazione ai prodotti di degradazione e ai metaboliti qualora sia considerato pertinente ai fini della valutazione della sicurezza chimica, della valutazione PBT o della classificazione ed etichettatura.
- Deve essere selezionata la via d'esposizione appropriata per la sperimentazione sulla tossicità:
la scelta della via di esposizione deve prendere in considerazione tutte le informazioni disponibili, quali proprietà fisico-chimiche della sostanza e le relative vie di esposizione dell'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 rischi.

B.6.1 Proprietà chimico-fisiche

Il fascicolo di registrazione di una 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 1 o più tonnellate/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)
- Pressione di vapore (Sezione R.7.1.5)
- Tensione superficiale (Sezione R.7.1.6)
- Idrosolubilità (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 100 o più tonnellate/anno

- Stabilità nei solventi organici e identità dei prodotti di degradazione pertinenti (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 sottoposti a valutazione 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:

- pericoli derivanti dalla natura fisico-chimica degli agenti chimici,
- 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 della direttiva 67/548/CEE. 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 che 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 può 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 ignizione (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 esplosivi, 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 a contatto con l'aria a 20°C e una pressione standard (101,3 kPa). Il limite esplosivo inferiore [Lower Explosive Limit (LEL)] e il limite esplosivo superiore [Upper Explosive Limit (UEL)] devono essere determinati e documentati nella CSR o deve essere fornita una dichiarazione in cui si attesta che il gas non è infiammabile. Il limite esplosivo inferiore e il limite esplosivo superiore sono generalmente espressi in percentuale (%) di gas in volume 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 di metallo. Risulta utile essere a conoscenza di ogni proprietà esplosiva 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 rapida e violenta, 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.

L'UE 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'ignizione di atmosfere esplosive e controllare gli effetti di un'esplosione². 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 R.7.1.10). Tali sostanze possono avere effetti irritanti per la pelle, per gli occhi e per le vie respiratorie, a causa dell'insorgere di reazioni con i tessuti umani a seguito della formazione di elevate temperature, distruggendo in tal modo la materia biologica.

² Ulteriori informazioni sono disponibili alla pagina http://ec.europa.eu/employment_social/emplweb/publications/publication_en.cfm?id=56

Parte B: valutazione dei pericoli

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 correttamente applicate, la sperimentazione potrà essere limitata esclusivamente a quelle sostanze per le quali si sospetta un risultato positivo in una delle prove sulle proprietà comburenti.

Infatti, non tutte le sostanze con proprietà comburenti sono pericolose; alcune di esse sono solo mediamente comburenti e presentano rischi veramente limitati. Per contraddistinguere le sostanze pericolose, le proprietà comburenti di una sostanza vengono poste a confronto con quelle delle sostanze di riferimento standard.

B.6.1.4 Altre proprietà fisico-chimiche

Numerose altre proprietà chimico-fisiche sono 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 pressione 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 pressione 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 pressione di vapore di una sostanza chimica consente di comprendere come trasportare e ripartire una sostanza chimica nell'ambiente e in ambienti commerciali. La volatilità di una sostanza chimica pura dipende dalla pressione di vapore e la sua volatilizzazione dall'acqua dipende dalla pressione di vapore e dalla solubilità dell'acqua. La forma in cui una sostanza chimica sarà trovata nell'atmosfera dipende dalla pressione di vapore. Qualunque evaporazione di sostanze chimiche sarà significativamente influenzata dalle condizioni della superficie dell'acqua e dalla velocità del vento.

I dati sulla pressione di vapore sono richiesti quali pre-requisiti per studi ambientali e su animali. La pressione di vapore fornisce informazioni in merito alla possibilità che una sostanza possa essere inalata in forma di vapore e se siano necessarie condizioni restrittive per studi sulla pelle (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 soggetta a prove 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 prova relative per esempio alla tossicità acquatica o al bioaccumulo.

Determinare l'idrosolubilità non è necessario qualora la sostanza è idroliticamente instabile al pH 4,7 o 9 con una emivita inferiore a dodici ore, facilmente ossidabile nell'acqua o infiammabile se a contatto con l'acqua. Idrosolubilità, stabilità idrolitica e costante di dissociazione degli acidi sono

Parte B: valutazione dei pericoli

correlate fra loro e non è possibile misurare una di queste proprietà senza conoscere alcuni dati in merito alle altre due.

Il coefficiente di ripartizione n-ottanolo/acqua (K_{ow}) è uno dei parametri chimico-fisici chiave ed è utilizzato in numerosi modelli di previsione e algoritmi per la ripartizione ambientale, per l'assorbimento e adsorbimento, 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 fondamentale ai fini della valutazione della sicurezza chimica (CSA), della classificazione ed etichettatura (C&L) e della valutazione 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 appropriato metodo di previsione basato sulla struttura della molecola o con un test di laboratorio. In letteratura e nelle banche dati chimici online i valori misurati e previsti del K_{ow} possono essere trovati per un'ampia gamma di sostanze organiche. 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 sulla salute umana

Vi sono alcuni principi generali, pertinenti alle prescrizioni in materia di informazioni e alla valutazione dei rischi, 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 al pericolo e per fornire i dati necessari per la valutazione dei rischi e la determinazione del DNEL.
- Ai sensi dell'allegato VI a REACH, il dichiarante deve raccogliere tutti i dati derivanti da prove a sua disposizione relativi alla sostanza da registrare nonché tutte le altre informazioni disponibili e pertinenti sulla sostanza a prescindere dal fatto che sia o meno prescritta 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 sui 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).
- 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

Parte B: valutazione dei pericoli

rischi 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).
- L'incremento dell'effetto correlato al dosaggio costituisce uno dei criteri per valutare l'esito positivo delle prove. In alcuni casi, effetti come la saturazione della bioattivazione possono portare a una risposta costante ad elevati livelli di esposizione.
- La determinazione dei DNEL è necessaria ai fini della valutazione della sicurezza chimica (CSA) delle sostanze fabbricate/importate/usate in quantitativi a partire da 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, purché 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 sugli effetti tossicocinetici

Sebbene il regolamento REACH non richieda specificatamente la produzione di informazioni sugli effetti tossicocinetici, 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 del percorso di assorbimento, di quello metabolico o di quello di escrezione, l'accumulo di composti precursori o di metaboliti nei tessuti, la potenziale bioattivazione di una sostanza e la modalità tossicologica di azione. 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 diverse vie 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 gli effetti tossicocinetici 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 sugli effetti tossicocinetici, compresi numerosi parametri fisiologici utili relativi a specie da laboratorio comuni e agli esseri umani (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 sviluppo di un fattore di valutazione utilizzando modelli PBK (appendice R.7.12-3) e calcoli della percentuale di assorbimento dermico 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 corrosione/irritazione sono disposte già per la fascia di tonnellaggio più bassa (1-10 t/a). In primo luogo, devono essere sottoposti a valutazione tutti i dati disponibili su uomini e animali, l'attuale classificazione, il pH della sostanza e gli studi esistenti sulla tossicità acuta per via dermica. Le sostanze fortemente acide o alcaline così come forti ossidanti sono noti per le loro proprietà corrosive o irritanti, a seconda della concentrazione. Quando per sostanze a una fascia di tonnellaggio compresa fra 1-10 t/a non è possibile trarre conclusioni sulla loro corrosività o proprietà irritanti dai dati disponibili, devono essere eseguite prove in vitro. In corrispondenza della successiva fascia di tonnellaggio (10-100 t/a), la prescrizione in materia di informazioni standard è costituita da studi in vivo sull'irritazione degli occhi e della pelle. Tuttavia, è necessario prendere in considerazione le norme specifiche di adattamento riportate in colonna 2 dell'allegato pertinente (VIII) e le norme generali di adattamento (allegato XI) prima che venga proposta la sperimentazione in vivo. Attualmente non vi è nessuna prova convalidata 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 casi di studio e relazioni lavorative. 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 degli esiti delle prove in vivo sono pertinenti, in quanto si presume che i meccanismi di tali effetti locali sono gli stessi sia per li animali che per gli uomini. Alcune differenze tra le specie sono state rilevate nei meccanismi 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 della pelle e delle vie respiratorie possono essere resi disponibili, e hanno costituito la base su cui sono stati stabiliti i limiti dell'esposizione professionale ad agenti chimici (OEL) 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 sono forniti nella Sezione R.7.2

Le informazioni sull'esatta concentrazione che provoca l'irritazione o la corrosione non sono sempre disponibili. Quando manca tale informazione, deve essere utilizzato un approccio qualitativo, grazie al quale è possibile ottenere dalle prove una risposta sì/no e le misure di gestione dei rischi sarebbero 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 sulla dose ripetuta per via dermica/per inalazione, 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 della pelle è causata da agenti che possono attivare il sistema immunitario, comportando una risposta allergica. A seguito di ripetute 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. L'ipersensibilità respiratoria può essere causata da meccanismi immunologici o non immunologici.

Parte B: valutazione dei pericoli

La prescrizione in materia di informazione sulla sensibilizzazione della pelle (di norma un test 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 corrosione 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 vi sono prescrizioni in materia di informazioni standard. 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 della pelle. È stato dimostrato che il test LLNA stabilisce una correlazione relativamente buona con i dati sull'uomo in relazione alla sensibilizzazione della pelle e possono pertanto essere utilizzati per la valutazione dei pericoli.

I dati sull'uomo, per esempio studi clinici diagnostici, sorveglianza sanitaria dei lavoratori e relazioni di casi (nella letteratura medica) possono essere utilizzati nella valutazione della sensibilizzazione potenziale 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 automaticamente i dati positivi e di buona qualità ottenuti sugli animali.

Analisi con modelli (Q)SAR possono essere utili, in quanto possono essere basati sul fatto che il potenziale di sensibilizzazione della pelle di una sostanza chimica è correlato alla sua capacità di reagire con le proteine della pelle a formare coniugati legati covalentemente e sul riconoscimento di questi da parte del sistema immunitario. Nella maggior parte dei casi ciò è dovuto alla reattività elettrica della sostanza. Non sono ancora disponibili modelli QSAR per la sensibilizzazione delle vie respiratorie.

Non vi sono prove *in vitro* ufficialmente adottate per la sensibilizzazione della pelle o delle vie respiratorie. Orientamenti dettagliati sulla valutazione e sulla strategia di sperimentazione integrata (ITS) sono forniti nella Sezione R.7.3.

Nel caso di sensibilizzanti della pelle il primo approccio da adottare dovrebbe essere la caratterizzazione qualitativa dei rischi basata sulla categorizzazione dell'efficacia (sensibilizzatori forti/estremi e moderati) e la definizione delle misure di gestione dei rischi (RMM) secondo quanto descritto nella Parte E. Il DNEL dovrebbe essere stabilito (se possibile) al fine di stabilire la probabilità residua/restante 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 prove LLNA o dati storici sull'uomo.

B.6.2.4 Tossicità acuta

La tossicità acuta si riferisce agli effetti nocivi, derivanti da un'esposizione singola o a breve termine. I relativi meccanismi e sintomi variano. Sono spesso osservati cambiamenti patologici nei tessuti e negli organi, che possono condurre al decesso. Diversi effetti sistemici possono causare tossicità acuta, di cui esempi di meccanismi soggiacenti possono essere la citotossicità basale e quella selettiva. Le sostanze corrosive provocano tossicità acuta, a causa della corrosività locale affrontata nel capitolo sull'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 in materia di informazioni standard comprende anche prove sulla pelle e per inalazione. La prescrizione è soggetta ad adattamento a seconda 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 reperiti, per esempio, nelle relazioni dei centri antiveleni e sui casi clinici. I casi sull'uomo sono il risultato di esposizioni

Parte B: valutazione dei pericoli

eccezionali, e devono essere considerati attentamente quando si stabiliscono 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* che siano state adottate ufficialmente, vi sono prove sulla citotossicità in fase di convalida, che possono costituire delle alternative alle prove sulla tossicità sistemica per via orale.

Entro la 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 sulla DL50 e CL50 possono fornire dati sufficienti su cui basare l'identificazione del 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 la definizione di un DNEL per la tossicità acuta non è necessaria, 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 descrittore di dose nella definizione del DNEL.

Una caratterizzazione qualitativa dei rischi in relazione alla tossicità acuta deve essere eseguita per le sostanze che mostrano una tossicità acuta molto alta (ossia, etichettate T+ nel sistema C&L attuale), nel caso in cui non sia possibile stabilire una dose altamente tossica esatta, a causa delle restrizioni imposte dai protocolli di prova. 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.

Quando vi è la possibilità di esposizioni ad alto picco (per esempio durante il campionamento o durante la connessione/disconnessione dei vassoi) 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 dosaggi quotidiani di una sostanza in 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 arco della vita, chimica clinica o comportamento.

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

Prima di condurre sperimentazioni in vivo, per esempio sulle proprietà fisico-chimiche della sostanza, devono essere presi in considerazione i dati esistenti di prove su animali, dati relativi agli effetti tossicocinetici, la tossicità specifica (per esempio immunotossicità, neurotossicità), la corrosività, l'esposizione dell'uomo e la relazione struttura-attività. Per la ITS dettagliata, cfr. Sezione R.7.5.6 e allegato VIII.

In conformità delle linee guida, il più alto di tre livelli di dosaggio deve essere scelto allo scopo di indurre la tossicità ma non il decesso. Una sequenza di livelli di dosaggio decrescente deve essere scelta al fine di mostrare ogni risposta correlata al dosaggio e un livello al quale non si osservano

Parte B: valutazione dei pericoli

effetti nocivi [no-observed-adverse-effect level (NOAEL)] in corrispondenza del livello di dosaggio più basso.

È importante notare 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 sulla dose ripetuta devono essere tali da consentire di stabilire la relazione dose-risposta e effetto-soglia e inoltre, possono servire come base su cui elaborare la CSA e la classificazione della sostanza. Se pertinenti e affidabili, i dati epidemiologici positivi disponibili sarebbero preferibili a quelli sugli animali. Attualmente non sono state approvate alternative disponibili in vitro alla sperimentazione sugli animali per la rilevazione di tossicità a seguito di esposizione ripetuta. Gli approcci QSAR attualmente non sono ben convalidati in relazione alla 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 LOAEL può essere ottenuto da studi sulla tossicità a dose ripetuta. Vengono normalmente applicati quanto meno fattori di valutazione fra e nelle 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 o tessuti riproduttivi, è necessario uno studio della tossicità per la riproduzione su due generazioni.

Uno studio della tossicità per la riproduzione su due generazioni è la prescrizione in materia di informazioni standard per tonnellaggi superiori a 1000 t/a. Per qualunque fascia di tonnellaggio, non è richiesta sperimentazione per agenti cancerogeni e mutageni sulle cellule germinali, per i quali i rischi sono controllati. Fattori che possono influenzare le prescrizioni in materia di sperimentazione sono QSAR, proprietà cancerogene mutagene, dati ottenuti mediante esposizione dell'uomo alla sostanza e preoccupazione per malfunzionamenti del sistema endocrino.

Studi epidemiologici, condotti sulla popolazione o fra i lavoratori, possono fornire informazioni sulla tossicità per la riproduzione. Sebbene non siano finalizzati direttamente all'investigazione della tossicità per la riproduzione, nelle prove condotte su animali gli studi sulla tossicità a dose ripetuta possono rivelare gli effetti sugli organi riproduttivi. 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 in una serie o in una categoria di omologhi. Attualmente non vi sono linee guida adottate ufficialmente per prove in vitro pertinenti alla tossicità per la riproduzione. 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.

Parte B: valutazione dei pericoli

Quando i dati a disposizione lo consentono, devono essere derivati il valore DNEL per gli effetti sulla fertilità (DNEL_{fertility}) e quello per la tossicità per lo sviluppo (DNEL_{development}). Generalmente, si ritiene che nel caso della tossicità per la riproduzione vi sia un meccanismo soggiacente legato alle soglie del dosaggio e normalmente i dati ottenuti mediante prove devono fornire un valore NOAEL o 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 in materia di informazioni standard per la mutagenicità sono previste già per la fascia di tonnellaggio più bassa (studio sulla mutazione genetica in vitro sui batteri). Per la fascia di tonnellaggio successiva, 10-100 t/a, sono richieste informazioni in merito all'induzione in vitro di mutazioni genetiche e di aberrazioni cromosomiche. Se negli studi in vitro viene rilevato un effetto mutageno, sono necessarie informazioni derivate da un appropriato studio in vivo sulla genotossicità delle cellule somatiche. Possono essere disponibili dati basati su modelli (Q)SAR o derivati mediante 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 normativa 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 di prova, l'attivazione metabolica e le proprietà chimico-fisiche della sostanza sottoposta a prova devono essere prese in considerazione. I dati sugli effetti tossicocinetici sono importanti quando si analizza se il composto di prova 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 del DNA e un saggio di scambio fra cromosomi fratelli [Sister Chromatid Exchanges (SCE)], è considerata inferiore. Le sostanze che in vivo risultano mutagene nelle cellule somatiche e che possono raggiungere le cellule germinali vengono valutate come se fossero in grado di provocare danni genetici ereditari 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 carcinogenesi può comportare sia mutazioni che eventi non genetici. Mentre in molti casi il meccanismo soggiacente corrisponde al verificarsi di un danno genetico, ve ne sono altri, meccanismi non genotossici, come marcata proliferazione di cellule 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 non presenti una 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 o da un'esposizione frequente/a lungo termine e dal fatto che la sostanza sia classificata come

Parte B: valutazione dei pericoli

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 gli agenti mutageni di categoria 1 e 2 siano agenti cancerogeni e si presuppone che il rischio venga gestito di conseguenza, generalmente non è necessario che questi vengano sottoposti a sperimentazione.

Una strategia di sperimentazione integrata (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 riscontrate negli studi sulla tossicità a dose ripetuta possono fornire un contributo al peso dell'evidenza in relazione al potenziale cancerogeno.

Possono essere disponibili od 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 libere di informazione (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 di un 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 venga affrontata la modalità di azione (soglia o meno) soggiacente nella valutazione, in quanto questa influenza la definizione delle misure di gestione di rischi e il livello derivato con effetti minimi (DMEL, derived minimal effect level).

Per scopi normativi, viene generalmente concordato che una sostanza la cui genotossicità è sufficientemente provata, deve essere trattata come un agente 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 QSAR/categorie (cfr. Sezione R.7.7.8).

Per un agente cancerogeno non soglia, per il quale si dispone di dati adeguati sul cancro di animali, viene applicato un approccio basato sul livello derivato con effetti minimi [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 specifico della dose BMDL10 viene diviso per detto valore di valutazione (AF). Questo 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 dagli agenti 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 cibo (per

Parte B: valutazione dei pericoli

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 ore a pochi giorni (relativamente breve se paragonato alla durata del ciclo di vita degli organismi). Gli effetti sono generalmente espressi in concentrazione letale mediana o concentrazione effettiva mediana (CL/E₅₀), che è la concentrazione utilizzata in prova alla quale il 50% degli organismi è compromesso 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 (prova) può variare notevolmente a seconda della specie utilizzata, ma in genere è relativamente lunga se paragonata 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 un effetto (concentrazione senza effetti osservati o NOEC³) è il parametro utilizzato più di frequente, che può spesso essere sostituito da una CE₁₀ che può essere stimata in base alla relazione concentrazione-effetto.

Informazioni aggiuntive sui dettagli e le derivazioni di tali valori possono essere reperite nella Sezione R.7.8.4.1.

Le informazioni minime che devono essere disponibili comprendono i dati sulla 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 a seconda dell'esito della 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. La mancanza di effetti a lungo termine per 1 mg/l può essere utilizzata allo scopo di declassificare una sostanza. Maggiori informazioni saranno rese disponibili nella Guida alla classificazione ed etichettatura.

Ulteriori orientamenti su come eseguire una valutazione PBT possono essere reperite nella Parte C.

Tutti i dati sulla tossicità per l'ambiente acquatico disponibili 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 di dati minimo 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 delle prove condotte in ambiente acquatico.

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

³ La definizione scientifica formale di NOEC (concentrazione senza effetti osservati) è "è la concentrazione di prova immediatamente inferiore alla LOEC che, se confrontata con i controlli, non ha un effetto statisticamente significativo rispetto ai controlli" (OCSE 211, 1998b).

Parte B: valutazione dei pericoli

Nella Sezione R.7.8.5.4 sono fornite considerazioni specifiche su come trarre conclusioni globali per i diversi end point normativi relativi alla tossicità per l'ambiente acquatico, ossia classificazione ed etichettatura, valutazione PBT e CSA. La Sezione R.7.8.5.3 comprende una strategia di sperimentazione integrata (ITS) per la tossicità per l'ambiente acquatico.

B.6.3.2 Tossicità dei sedimenti

I sedimenti possono comportarsi sia come serbatoio per le sostanze chimiche mediante assorbimento (legame) dei contaminanti nel materiale particellare 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 in virtù delle quali è possibile supporre l'assorbimento nei sedimenti, i dati (derivati da prove) possono rivelarsi necessari.

Per tonnellaggi ≥ 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 in 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 addizione intenzionale, all'alimentazione, alla durata dell'esposizione, alla qualità dell'acqua, al sistema di conduzione delle prove e alla loro elaborazione.

B.6.3.3 Tossicità per i microrganismi degli impianti di trattamento delle acque reflue

La tossicità per i microrganismi degli 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 industriali e municipali.

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.

La tossicità per i microrganismi degli impianti di trattamento delle acque reflue non è utilizzata per la classificazione dei pericoli per l'ambiente e per la valutazione PBT/vPvB. I dati saranno applicati nella CSA qualora una $PNEC_{microrganismi}$ (nel presente documento chiamata $PNEC_{stp}$) debba

Parte B: valutazione dei pericoli

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_{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_{stp}).

Lo scopo principale della ITS per la tossicità degli impianti da 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 la revisione dei 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 domestici (ossia municipali), in quanto applicabile a partire dal modello di rilascio delle sostanze chimiche.

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. La 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 della CSA.

Le informazioni sulla biodegradabilità delle sostanze chimiche 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 PBT/vPvB).

La valutazione della degradazione e della persistenza è generalmente basata sui dati ottenuti in test standardizzati sulla biodegradabilità pronta e sull'idrolisi. Possono essere prese in considerazione anche previsioni derivate da modelli QSAR di 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)

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

Parte B: valutazione dei pericoli

può essere derivato in due modi: statico o dinamico (Sezione R.7.10.1.1). Ai fini normativi i BCF statici e dinamici di uguale validità possono essere interscambiabili.

L'*accumulo* è un termine generico con cui si indica il risultato netto dell'assorbimento (prelievo), distribuzione, metabolismo ed escrezione (ADME) di una sostanza in un organismo. Tali processi sono discussi dettagliatamente nel documento di orientamento sugli effetti tossicocinetici sui mammiferi (Sezione R.7.12). Il *bioaccumulo* indica l'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 di una 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 dai 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 ≥ 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 disponibili alcun BCF nei pesci affidabile.

Il potenziale di bioaccumulo ("B") costituisce parte della valutazione PBT/vPvB. Dati prodotti mediante BCF affidabile misurato sui pesci o su un invertebrato sono generalmente necessari per l'elaborazione delle conclusioni finali su B in PBT o vPvB. Una valutazione di screening può essere eseguita a fronte di criteri di screening basati su $\log Kow$ di quelle sostanze organiche per le quali si suppone un accumulo mediante diffusione passiva.

Nella CSA, il BCF dei pesci e i valori del BMF 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. È possibile utilizzare una procedura basata sul *peso dell'evidenza* per un giudizio di esperti sui dati disponibili e per decidere sulla necessità di sperimentazione supplementare (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 concentrazione nell'organismo 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.

Parte B: valutazione dei pericoli

Il regolamento REACH non prescrive informazioni in merito al bioaccumulo terrestre ma, a seconda dell'esito della 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 la CSA identifica la necessità di ulteriori informazioni in merito al bioaccumulo terrestre. Il monitoraggio del 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 della 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 la 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 sulla 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 ≥ 100 t/a, a meno che vi siano poche probabilità di esposizione diretta o indiretta. Per le sostanze ≥ 1000 t/a, le informazioni sulla tossicità a lungo termine devono essere prese in considerazione a seconda dell'esito della 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 PBT. Quando vi sono probabilità di esposizione rilevante per l'ambiente terrestre, il comparto deve essere preso in considerazione nella CSA.

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 dell'equilibrio di ripartizione. (cfr. Sezione R.7.11)

B.7 DETERMINAZIONE DEI LIVELLI SOGLIA E NON SOGLIA CON EFFETTI

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 danno alla salute dell'uomo. Al fine di valutare ciò, deve essere condotto un raffronto degli effetti nocivi potenziali di una sostanza con l'esposizione prevista. Il presente capitolo fornirà una breve panoramica su come caratterizzare il potenziale di effetti nocivi, ossia "la potenza" della sostanza come punto di partenza per la caratterizzazione dei rischi (Parte E). La 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 necessari un notevole numero di esperti tossicologici e una notevole esperienza.

Per condurre una valutazione generale sulla sicurezza e dei rischi, sono necessarie informazioni in merito al destino delle sostanze nel corpo (effetti tossicocinetici, ossia assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione) e ai successivi end point relativi alla salute umana; informazioni sulla tossicità acuta, sull'irritazione e sulla corrosività, sulla sensibilizzazione, sulla tossicità a dose ripetuta, sulla mutagenicità, cancerogenicità e sulla 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 appositamente raccolti e forniti (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 della 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 specie e fra uomini). 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 prescrive la conduzione di una valutazione qualitativa. Tuttavia, per gli end point non soglia (per esempio cancerogenicità non soglia) il calcolo di un valore aggiuntivo di riferimento (semi)quantitativo (DMEL, livello derivato con effetti minimi), sempre che i dati lo consentano, può risultare utile (cfr. quanto segue). La figura B.7-1 mostra le diverse fasi della procedura di derivazione del DNEL quantitativo.

Parte B: valutazione dei pericoli

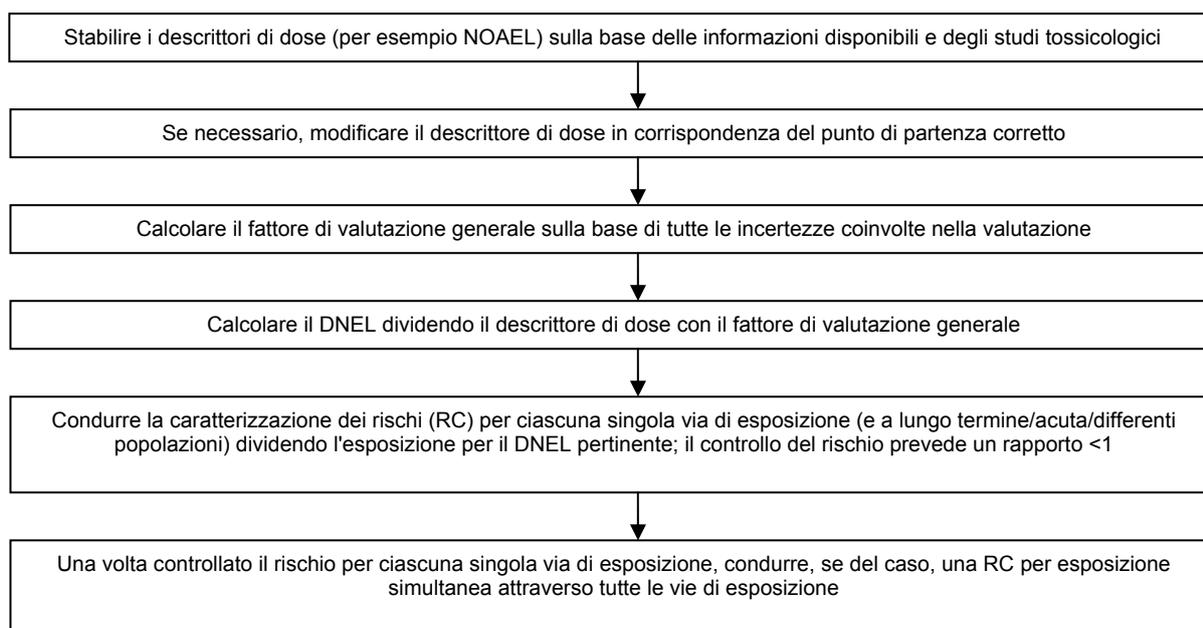


Figura B-7-1: Illustrazione delle differenti fasi della valutazione quantitativa dei rischi per la salute dell'uomo per end point soglia

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

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

Uno scopo della valutazione dei pericoli per la salute umana consiste nella classificazione ed etichettatura della sostanza in conformità della direttiva 67/548/CEE. Dalle valutazioni dei pericoli per gli end point relativi alla salute dell'uomo, è possibile concludere se una sostanza non debba affatto essere classificata o debba essere classificata come pericolosa. Nel caso in cui la sostanza venga classificata, sono necessarie 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 soggette a classificazione.

B.7.1.2 Prescrizioni legislative per la determinazione dei DNEL

B.7.1.2.1 Determinazione del DNEL

Se possibile, il DNEL o i DNEL devono essere determinati 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 caratterizzazione dei rischi facente parte della CSA e
- comunicato come parte della scheda di dati di sicurezza (SDS).

In merito alla determinazione del DNEL o dei DNEL, REACH specifica, fra le altre cose, che può risultare necessaria l'identificazione di differenti DNEL per ciascuna popolazione umana pertinente

Parte B: valutazione dei pericoli

(per esempio lavoratori, consumatori e esseri umani esposti indirettamente attraverso l'ambiente) e possibilmente per determinate (sub)popolazioni vulnerabili (per esempio bambini, donne incinte) nonché per differenti vie di esposizione (orale, dermica, per inalazione) e per differenti durate dell'esposizione. Quando si stabilisce un DNEL, le incertezze nella valutazione devono essere tenute in considerazione (per esempio le differenze fra le specie coinvolte, le differenze di sensibilità fra gli uomini e la qualità della banca dati). Il DNEL può essere considerato come un livello senza effetti "complessivo" in relazione a una data esposizione (via, durata, frequenza), che tiene conto delle incertezze/variabilità presenti nei dati in esame e nella popolazione esposta.

Per l'esposizione sul posto di lavoro, possono già esistere dei limiti di esposizione occupazionale [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 raffronto esposizione/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 dei dati sui pericoli. Per ogni scenario di esposizione, il rischio per gli uomini 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 determinare alcun DNEL

Non è sempre possibile determinare il DNEL o i DNEL per un end point. Il caso più ovvio è quando i dati derivanti dai test sono assenti, in quanto non è necessaria alcuna sperimentazione sulla base delle 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 una modalità di azione non soglia (per esempio agenti mutageni e agenti cancerogeni genotossici), nel qual caso si suppone automaticamente che anche a livelli molto bassi di esposizione i rischi non possono essere esclusi. Di conseguenza, non è possibile stabilire una dose priva di potenziali effetti,
- una sostanza esercita il suo effetto mediante una modalità di azione soglia, ma i dati a disposizione non consentono di identificare in modo affidabile la soglia (per esempio sensibilizzazione e irritazione).

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

Nell'**approccio qualitativo** si pone l'accento sulla valutazione dell'adeguatezza del controllo dell'esposizione sulla 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 non soglia (per es. agenti cancerogeni non 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 determinare un **DMEL** (livello derivato con effetti minimi), 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 tollerabile degli effetti, 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.

Parte B: valutazione dei pericoli

È importante sottolineare che per gli agenti 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 alla sua minimizzazione. L'approccio DMEL risulta utile allo scopo di giudicare le probabilità restanti/residue di rischi nella preparazione della valutazione della sicurezza chimica. Sulla base di tale giudizio il dichiarante potrebbe dover rivedere le modalità di uso o le raccomandazioni sull'uso della sostanza rivalutando lo scenario di esposizione sperimentale o gli scenari di esposizione sperimentali relativi all'uso della sostanza.

B.7.1.3 Panoramica degli aspetti da considerare nel calcolo dei DNEL/DMEL

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

Prescrizioni sui 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 determinare i DNEL devono essere valutate tutte le informazioni disponibili sui pericoli e, se possibile, devono essere stabiliti i descrittori di dose (N(L)OAEL, dose di riferimento, ecc.). I dati possono derivare da osservazioni presenti in studi condotti su uomini, su animali da laboratorio (per es. studi della tossicità a dose ripetuta di 28/90 giorni), 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 reale situazione di esposizione dell'uomo da affrontare, tenendo in considerazione la variabilità e l'incertezza presenti all'interno e fra 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/variabilità presenti nei dati sugli effetti, non le incertezze sull'esposizione.

Popolazioni e vie È possibile che i DNEL debbano essere derivati dai lavoratori (esposizione per via dermica e inalazione) e dalla popolazione generale (esposizione di consumatori e uomini per via ambientale, dermica, per inalazione e/o orale). Se pertinente, possono necessitare valutazione anche esposizioni combinate attraverso differenti vie. In determinate circostanze potrebbe anche essere necessaria la determinazione dei DNEL per alcune (sub)popolazioni, ossia quelle che presentano una sensibilizzazione dei bambini particolarmente elevata.

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 uomini esposti attraverso l'ambiente). Dato che la durata dell'esposizione avrà spesso delle ripercussioni sull'effetto o sugli effetti ce possono insorgere, potrebbe essere necessario dover calcolare i DNEL per le diverse durate dell'esposizione (DNEL_{lungo-termine} e DNEL_{acuto}), cercando in tal modo di far coincidere il più possibile la durata dell'esposizione dello studio sulla tossicità con la durata dell'esposizione dello scenario di esposizione.

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

Stime per le unità di esposizione sono normalmente espresse come valori esterni (ossia quantità di sostanza presente sulla pelle o concentrazione nell'aria inalata). Il DNEL deve, pertanto, essere espresso automaticamente nei corrispondenti valori di esposizione esterni. Unità di dose esterne pertinenti per il DNEL sono mg/persona/giorno (o mg/cm² superficie del corpo/giorno), mg/kg peso corporeo/giorno e mg/m³ rispettivamente per esposizione dermica, per via orale e per inalazione.

Parte B: valutazione dei pericoli

B.7.1.4 Come determinare 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 degli studi sulla tossicità, i descrittori di dose (per es. NOAEL, NOAEC, BMD, DL50, CL50, T25) devono essere identificati per l'end point interessato. Per un end point particolare, è possibile che siano disponibili i dati derivati da più di uno studio pertinente e valido (per es. in specie differenti, con durate differenti) 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 di un descrittore 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 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 nessun descrittore quantitativo di dose 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 modalità di azione non soglia (per es. agenti 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 ha sia effetti soglia che effetti non soglia, i DNEL devono essere calcolati e parallelamente deve essere applicato un approccio qualitativo.

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

In alcune poche situazioni il descrittore di dose non potrà essere direttamente raffrontabile con la valutazione dell'esposizione in termini di via di esposizione, unità e/o dimensioni. In queste situazioni, è necessario convertire il descrittore di dose dell'effetto 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 è una differenza in termini di biodisponibilità fra animali da laboratorio ed esseri umani;
- 2) il descrittore di dose per gli animali è relativo a un'altra via di esposizione rispetto a quella dell'uomo (che richiede un'estrapolazione da via a via);
- 3) vi sono differenze nelle condizioni di esposizione sperimentali e quelle dell'uomo;
- 4) vi sono differenze in termini di volumi respiratori fra gli animali da laboratorio e gli esseri umani

B.7.1.4.3 Applicazione dei 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 nell'estrapolazione dei dati sperimentali alla situazione reale di esposizione dell'uomo (Sezione R.8.4). Tutte queste

Parte B: valutazione dei pericoli

incertezze/differenze vengono affrontate singolarmente dai fattori di valutazione (AF). In una situazione ideale il valore relativo a ciascun singolo fattore di valutazione dovrebbe basarsi su informazioni specifiche alla sostanza. Tuttavia il più delle volte bisogna utilizzare fattori di valutazione predefiniti.

Il fattore di valutazione predefinito per **differenze interne alla specie** 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 si distinguono in termini di sensibilità al danno tossico a causa di molteplici fattori biologici quali poliformismo genetico, età, genere, stato di salute e stato nutrizionale. Queste **differenze interne alla specie** sono più macroscopiche fra gli esseri umani rispetto agli animali da laboratorio 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 popolazione e 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 con l'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 banca 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 generale** è ottenuto semplicemente moltiplicando i singoli AF. Al fine di determinare il DNEL o i DNEL specifici per l'end point in relazione al modello di esposizione pertinente (durata, frequenza, via d'esposizione e popolazione umana esposta), il AF generale deve essere applicato direttamente al descrittore o ai descrittori di dose nel seguente modo (esemplificato con NOAEL come descrittore di dose):

$$\text{Endpoint - specific DNEL} = \frac{\text{NOAEL}_{\text{corr}}}{\text{AF}_1 * \text{AF}_2 * \dots * \text{AF}_n} = \frac{\text{NOAEL}_{\text{corr}}}{\text{Overall AF}}$$

B.7.1.5 Determinazione del DMEL o dei DMEL per end point non soglia

Il presente documento di orientamento definisce due metodologie (predefinite) che possono essere applicate per il calcolo del 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 rappresentano un basso grado di preoccupazione da un punto di vista di salute pubblica. Se i dati lo consentono, possono essere applicate metodologie di determinazione di un DMEL più sofisticate. La scelta di queste metodologie alternative deve essere giustificata.

B.7.1.5.1 L'approccio "linearizzato"

Questo approccio per la determinazione di un DMEL è fondamentalmente basato sul presupposto che esiste una relazione dose-risposta lineare fra l'insorgenza dei tumori e l'esposizione. Questo

Parte B: valutazione dei pericoli

elemento dell'approccio linearizzato è incorporato nel fattore di valutazione dell'estrapolazione con un dosaggio da dose alta a dose bassa. Il T25 (dose che provoca tumori nel 25% degli animali) deve essere utilizzato, come il descrittore di dose predefinito, come punto di partenza dell'estrapolazione lineare. Se necessario, il descrittore o i descrittori di dose pertinenti vengono modificati nel corretto punto di partenza, come descritto in precedenza nel caso della determinazione del DNEL, ma prendendo in considerazione anche le differenze fra la condizione di esposizione lavorativa e quella nell'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 dei fattori di valutazione) dovrebbero dare come risultato la pertinente (ossia in relazione alla via e all'assorbimento) dose equivalente quotidiana nell'arco di vita riferita all'uomo, 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 gli agenti cancerogeni non 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.

Tabella B-7-1: Fattori di estrapolazione del rischio in relazione a un dosaggio da dose alta a dose bassa utilizzati per determinare un DMEL

Fattore di estrapolazione del rischio in relazione a un dosaggio da dose alta a dose bassa (HtLF)		Valore predefinito dei tumori sistemici Per T25; per BMD10
Estrapolazione con un dosaggio da dose alta a dose bassa	Per es. in caso di: - rischio 10^{-5} - rischio 10^{-6}	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 soggetti esposti (10^{-5}), viene calcolato 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* (scala allometrica). Dettagli in merito sono disponibili nel Capitolo R.8. Livelli di rischio di cancro pari a 10^{-5} e 10^{-6} possono essere considerati livelli indicativi di rischio tollerabile 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 per caratterizzare e valutare i rischi di cancerogenicità implica l'applicazione di diversi fattori di valutazione al punto di partenza, piuttosto che l'estrapolazione lineare del descrittore di dose, e si utilizza il BMDL10 (limite di confidenza inferiore del 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 rispettivamente pari 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 generali. Il valore del DMEL per la popolazione generale ottenuto mediante questa procedura a partire da un BMDL10_{corr} è stato calcolato nel seguente modo:

Parte B: valutazione dei pericoli

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

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 in relazione a tossicità acuta, irritazione/corrosione, sensibilizzazione e mutagenicità/cancerogenicità. In questa situazione, indicazioni qualitative della potenza della sostanza sono utilizzate per elaborare scenari di esposizione corredati di 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).

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

Dopo aver determinato il/i DNEL o il/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 affrontata la scelta dei DNEL/DMEL critici. Ulteriori dettagli su come affrontare gli end point per i quali non è possibile determinare 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 relativa combinazione di popolazione/via/modello di esposizione.

I DNEL o DMEL scelti sono quindi utilizzati in relazione alle esposizioni associate agli scenari di esposizione. Per **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 vie di esposizione dermica e per inalazione nei lavoratori. Inoltre, può essere necessario stabilire tre DNEL a lungo termine per la popolazione generale (dermica, 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, in relazione alle quali vi è un potenziale per esposizioni di picco, i DNEL a lungo termine (che devono essere *in 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_{acuto} deve essere stabilito e valutato in funzione dei livelli di esposizione di picco cui possono essere soggetti gli esseri umani. Generalmente ciò implicherà un DNEL_{acuto} relativo ai lavoratori per inalazione, ma potrebbe anche applicarsi ai consumatori e teoricamente anche ad altre vie di esposizione.

Nel caso sia di **effetti locali acuti che a lungo termine**, può essere necessario stabilire dei DNEL relativi ai lavoratori e alla popolazione esposti attraverso via dermica e per inalazione (ossia quattro DNEL locali).

Parte B: valutazione dei pericoli

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

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

¹ Scegliere la popolazione pertinente

² Unità in mg/m³ inalazione e mg/cm² pelle, mg/persona/giorno (per es. calcolato in base al quantitativo depositato per cm² volte dell'area del corpo effettivamente esposta) o una misurazione della concentrazione per l'esposizione dermica

³ Unità in mg/m³ per inalazione, e mg/kg peso corporeo/giorno per esposizione orale e dermica

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

La Parte E descrive in maniera dettagliata come condurre una caratterizzazione dei rischi quantitativa basata su informazioni qualitative e/o (semi)quantitative 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 determinazione della PNEC (sezione 0) seguita da una parte dedicata a ciascun tipo di valore PNEC che può essere calcolato (Sezioni da **Error! Reference source not found.** a B.7.2.7).

B.7.2.1 Principi generali per la determinazione 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_{comp}).

Informazioni di base

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 sulla tossicità relativi a organismi che vivono nel comparto in esame e che sono stati ottenuti mediante prove 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 delle prove condotte 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 sulla tossicità a breve termine saranno disponibili per gli organismi che rappresentano 3 differenti livelli trofici/gruppi di organismi (alghe, invertebrati, pesci) quando una sostanza è fabbricata o importata in un quantitativo superiore a 10 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 delle prove non vengono utilizzati direttamente per la valutazione dei rischi ma come base per l'estrapolazione della PNEC.

I metodi di estrapolazione sono stati sviluppati per stimare i valori PNEC relativi alle sostanze chimiche presenti nell'ambiente acquatico e terrestre. Esistono due diversi tipi di metodi di estrapolazione: metodi basati sui 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 di una prova di laboratorio viene divisa 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 più basso relativo alla tossicità con il fattore di valutazione pertinente. I risultati delle prove a lungo termine (esprese come CE10/NOEC per un parametro subletale) sono preferiti a quelli delle prove a breve termine (CE/CL₅₀), 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 nelle e tra le specie di laboratorio dei dati sulla tossicità;
- variazioni nelle e tra le specie (variazione biologica);
- estrapolazione della tossicità da breve a lungo termine;
- estrapolazione dai dati di laboratorio all'impatto nel comparto.

Metodi basati sulla distribuzione della sensibilità

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

I metodi basati sulla distribuzione della sensibilità sono basati su calcoli statistici e richiedono valori NOEC ricavati sperimentalmente in relazione a un numero di prove (minimo 10) condotte su specie provenienti da gruppi tassonomici differenti (minimo 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 a disposizione 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 sul AF. Pertanto, si applicano le seguenti fasi di valutazione:

- per il comparto ambientale, selezionare gli studi chiave relativi a ciascun livello trofico/gruppo di organismi
- identificare il livello trofico/gruppo 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 determinare 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 _{comp} }	La concentrazione di effetto valida più bassa 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 data 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 _{comp}	Concentrazione prevedibile priva di effetti relativa al comparto in esame, generalmente data in [mg/l] o [mg/kg]	Valutazione dei rischi

B.7.2.2 Determinazione della PNEC per le acque dolci

A seconda 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. Viene fatta una distinzione fra 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.

Parte B: valutazione dei pericoli

Esempio:

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 un CE50(96 ore) = 0,8 mg/l (=min{CE_{hwater}}).

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 1 000.

La PNEC_{acqua} = 0,8/1000 = 0,0008 mg/l = 0,8µg/l

Se viene identificato un rilascio a intermittenza 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 a intermittenza è definito come "intermittente 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 Determinazione della PNEC per l'acqua marina

Per la determinazione della PNEC per l'acqua marina vengono utilizzati fattori di valutazione differenti. La maggiore diversità dei taxa nell'ambiente marino, a raffronto 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 delle acque dolci o delle acque salate, ai crostacei e ai pesci, 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 rispecchia la 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 Determinazione della PNEC per sedimenti e suolo

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

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

La PNEC_{sedimenti/suolo} il più delle volte viene calcolata utilizzando dapprima il metodo dell'equilibrio di ripartizione e i dati sulla tossicità relativi agli organismi acquatici in quanto i risultati di prove condotte su organismi che vivono nei sedimenti/nel suolo sono raramente disponibili. Se sono disponibili dati solo su organismi acquatici, la PNEC_{sedimenti/suolo} viene stimata sulla base del fatto che la sensibilità degli organismi pelagici e quella degli organismi che vivono nei sedimenti sono paragonabili, ma tenendo conto che nei sedimenti/nel suolo la disponibilità della sostanza è ridotta a causa dell'assorbimento nel(la) (materia organica del) sedimento/suolo. Ciò implica l'impiego di calcoli di ripartizione, presupponendo che l'equilibrio sia stato ottenuto. La disponibilità dei dati

Parte B: valutazione dei pericoli

condotti su organismi che vivono nei sedimenti è fondamentale per stabilire se deve essere usato uno o entrambi gli approcci.

Equilibrio di ripartizione

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

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

Per determinare 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 sedimenti standard posti su solidi in sospensione da poco depositati con una percentuale del 10% in solidi e del 10% in carbonio organico.

Per determinare 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 con una percentuale del 60% in solidi, 20% in acqua e 20% in aria, e con un 2% in carbonio organico nei solidi del suolo.

Metodi basati sui fattori di valutazione

Se sono disponibili le informazioni ottenute con organismi che vivono nel suolo o nei sedimenti, l'approccio tipico sarà costituito dal metodo basato sui fattori di valutazione secondo quanto descritto nella Sezione 0 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 Determinazione della 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 dai dati sulla tossicità relativi ai microrganismi presenti nei fanghi attivati che sono stati ottenuti mediante prove di laboratorio e con metodi non sperimentali. Si presuppone che i risultati derivanti da prova 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 Determinazione delle 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 degli 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 Determinazione delle PNEC per predatori e predatori al vertice della catena alimentare

Le sostanze che sono bioaccumulabili e che possiedono una bassa biodegradabilità 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 la concentrazione ambientale prevista PEC_{comp} , l'assorbimento diretto e la derivante concentrazione presente nel cibo degli organismi viventi e la 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 → predatore al vertice, mammifero o uccello. La lunghezza della catena alimentare dipende dal comparto in questione.

Pertanto, se una sostanza possiede un potenziale bioaccumulabile e una bassa biodegradabilità, è necessario prendere in considerazione la possibilità che la sostanza possieda anche un potenziale in grado di 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 Molto tossico (T+) ovvero Tossico (T) ovvero Nocivo (Xn) accompagnata da almeno una delle frasi di rischio R48 "Pericolo di gravi danni per la salute in caso di esposizione prolungata", R62 "Possibile rischio di ridotta fertilità", R63 "Possibile rischio di danni ai bambini non ancora nati", R64 "Possibile rischio per i bambini 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 bioaccumulabile della sostanza

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

Raffronto 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 nel cibo ($PNEC_{orale,predatore}$)

L'approccio tipico consisterà nell'utilizzo del metodo basato sul 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 relativa agli uccelli o ai 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 valori NOAEL, tali valori devono essere convertiti in NOEC utilizzando i fattori di conversione, che dipendono dalla specie mammifera o di uccelli studiata. I fattori di conversione sono forniti nella tabella R.10-12 della Sezione R.10.8.

Parte B: valutazione dei pericoli

- Identificare lo studio chiave fra gruppi di organismi con la concentrazione di effetto più bassa
- Identificare lo studio che fornisce la $CL50_{\text{uccello}}$, $NOEC_{\text{uccello}}$ o $NOEC_{\text{mammifero}}$ più bassa. Questo è TOX_{orale}
- identificare il fattore di valutazione (AF) appropriato come 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 determinare 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 relativa agli uccelli o ai mammiferi, generalmente fornita 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 relativa agli uccelli o ai mammiferi, fornita 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 sulla tossicità disponibili	Tabella R.10-13 in sezione R.10.8.2

Dati in uscita

Parametro	Descrizione	Uso
PEC_{orale}	Concentrazione prevedibile in preda/cibo generalmente fornita in [mg/kg]	Valutazione dei rischi per avvelenamento secondario
$PEC_{\text{orale,predatore}}$	Concentrazione prevedibile priva di effetti della preda/del cibo, generalmente fornita 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 sia condotta una valutazione dell'esposizione e una conseguente caratterizzazione dei rischi 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 una delle seguenti condizioni è applicabile:

- la sostanza soddisfa i criteri di classificazione disposti dal CLP per tutte le classi o categorie di pericolo di cui all'allegato I al regolamento (CE) n. 1272/2008 (cfr. elenco⁴) o
- la sostanza è valutata PBT o vPvB.

In base a quanto sopra, se si decide che la caratterizzazione dei rischi e dell'esposizione 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 le possiede, ma la gravità dei cui 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 esistono al momento criteri di classificazione, ma vi sono informazioni che dimostrano che la sostanza possiede le proprietà pericolose in questione.

Per chiarire 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 "il tipo e la natura degli effetti avversi che le capacità intrinseche una sostanza possono causare su un organismo, sistema o (sub)popolazione"⁵ Per effetti avversi si intende "un cambiamento nella morfologia, fisiologia, crescita sviluppo, riproduzione o arco di vita di un organismo, sistema o (sub)popolazione che comporta un danno delle capacità funzionali, della capacità di sopportare a ulteriore stress o un aumento della suscettibilità ad altri effetti".⁶

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

⁴ 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; 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; 4.1 e 5.1. (cfr. anche appendice 1).

⁵http://www.who.int/ipcs/publications/methods/harmonization/en/terminol_part-II.pdf - definizione dell'OCSE di identificazione dei pericoli.

⁶<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

Lo scopo della valutazione dell'esposizione è quello di conseguire un uso sicuro della sostanza. Pertanto lo scenario 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 relativa agli effetti sulla salute dell'uomo e 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:

- argomentazioni 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 sull'esposizione adattate in modo specifico a una sostanza ai fini dell'omissione di prescrizioni in materia di informazioni standard ai sensi dell'allegato XI sezione 3 (cfr. Capitolo R.5 della Guida);
- l'ulteriore ambito di applicazione della 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 all'interno della relazione sulla sicurezza chimica (CSR) e della caratterizzazione dei rischi per i pericoli fisico-chimici, in quanto la valutazione di questi pericoli segue altri principi rispetto a quelli della valutazione dell'esposizione per pericoli ecotossicologici e tossicologici. (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 ⁷ e
 - determinazione della relazione quantitativa dose (concentrazione)-risposta (effetto) o semi-quantitativa o dell'analisi qualitativa, qualora ciò non sia possibile;
2. classificazione ed etichettatura;
3. identificazione delle PNEC e dei DNEL.

Le società 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:

⁷ "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 probabili/improbabili vie di esposizione per l'uomo o alla probabilità di suolo/sedimenti di essere o meno oggetto di esposizione. Tali considerazioni sull'uso e sull'esposizione possono comprendere l'identificazione degli usi da evitarsi, delle condizioni operative da garantire allo scopo di escludere un'eventuale esposizione o della gestione dei rischi da comunicare ai consumatori. Anche la quantificazione dell'esposizione e del rilascio può risultare necessaria per giustificare l'assenza dell'esposizione.

Parte B: valutazione dei pericoli

- la sostanza **non soddisfa** i criteri per **tutte** le classi o categorie di pericolo di cui nell'allegato I al regolamento (CE) n. 1272/2008, né è tantomeno valutata come sostanza PBT/vPvB 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), di cui all'allegato I al regolamento (CE) n. 1272/2008, oppure è valutata come PBT o vPvB: in tal caso, la valutazione dell'esposizione è **obbligatoria** e deve essere tenuta in considerazione in relazione a **tutte** le stime dell'esposizione standard come elencato nella tabella 1.

Inoltre, si noti che se un dichiarante adatta le prescrizioni in materia di informazioni standard 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)⁸. 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 dell'equilibrio di ripartizione 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. in relazione alla tossicità dell'ambiente acquatico o alla tossicità cronica per la salute dell'uomo), ma sulla base delle informazioni pertinenti disponibili, si è giunti alla conclusione che i criteri non sono soddisfatti e pertanto la sostanza non viene classificata come pericolosa in relazione a 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/g in uno studio sull'esposizione per via orale su una durata di 90 giorni). Ciononostante possono essere stati osservati effetti avversi negli studi sull'ecotossicità e sulla tossicità in corrispondenza di concentrazioni o dosi più elevate rispetto a quelle che comportano la classificazione e queste devono essere tenute in considerazione nella valutazione dei pericoli e possono comportare la determinazione di un DNEL o di 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.

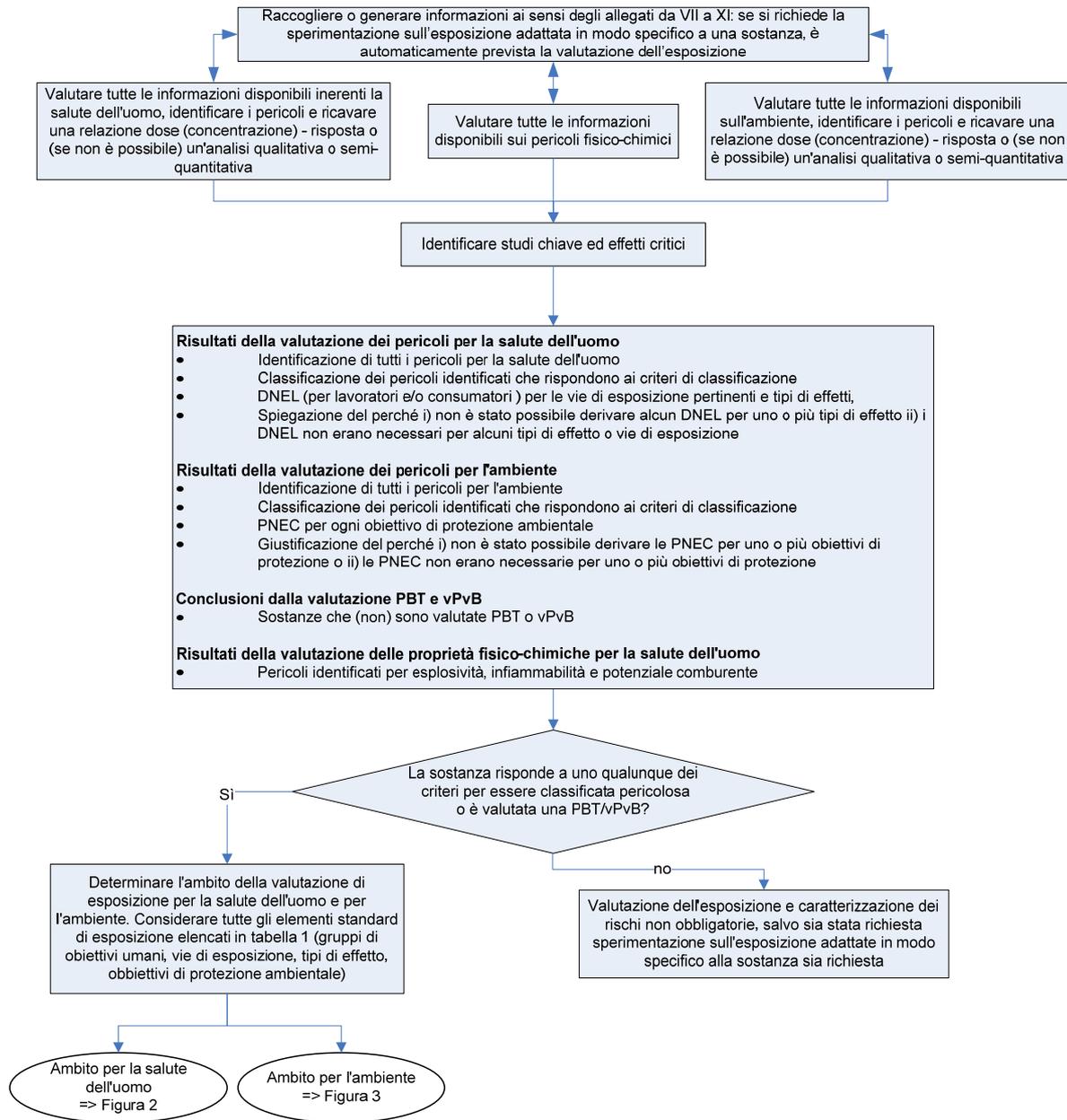
B.8.3 Stabilire se la valutazione dell'esposizione è richiesta

La figura 1 fornisce una panoramica del processo decisionale per stabilire la necessità di una valutazione dell'esposizione sulla base dei diversi esiti 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 PBT o vPvB, non è richiesta alcuna valutazione dell'esposizione (ossia non è obbligatoria). Se i criteri di classificazione per tutti i tipi di pericolo sono soddisfatti o la sostanza è valutata PBT o vPvB, il dichiarante dovrà

⁸ 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

necessariamente determinare l'ambito di applicazione appropriato della valutazione dell'esposizione per la salute dell'uomo e per l'ambiente.



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 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. Possono essere prese in considerazione fino a 35 stime dell'esposizione in una valutazione dell'esposizione standard e sono riportate tutte nella tabella 1⁹. 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 di esposizione) 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 differenziate (per es. lavoratore sensibile o (sub)popolazioni di consumatori).

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 num. di stime dell'esposizione
Salute umana	Lavoratore	Inalazione	Acuto e cronico, locale e sistemico	4
		Dermica		4
		Occhi		1
	Consumatore	Inalazione	Acuto e cronico, locale e sistemico	4
		Dermica		4
		Occhi		1
	Uomo attraverso l'ambiente	Orale	Acuto e cronico, locale e sistemico	4
		Inalazione	Sistemico cronico	1
Orale (cibo e acqua potabile)		1		
Ambiente		Comunità acquatica pelagica (acque dolci, acqua di mare)		2
		Sedimenti acquatici (acque dolci, acqua di mare)		2
		Catena alimentare dell'ambiente acquatico (predatori d'acqua dolce, predatori marini, predatori marini al vertice della catena)		3
		Trattamento delle acque reflue		1
		Aria ¹⁰		1
		Suolo (agricolo)		1
		Catena alimentare del suolo		1

⁹ Per l'ambiente l'elenco degli obiettivi di protezione è allineato con il formato della 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 freatiche (ecosistema terrestre) non sono specificatamente menzionate nel presente documento in quanto non costituiscono un obiettivo di protezione di per loro ma necessitano solo di una stima dell'esposizione per l'uomo attraverso l'ambiente.

¹⁰ Interessa per esempio gli effetti sulle piante più alte o conseguenze sullo strato di ozono.

Parte B: valutazione dei pericoli

Sezione per la valutazione dei pericoli	Gruppo obiettivo	Via di esposizione o comparto ambientale	Tipo di effetto	Potenziale num. di stime dell'esposizione
Numero delle stime dell'esposizione standard per valutazione dell'esposizione				35

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

Le figure 2 e 3 forniscono il flusso di lavoro per prendere sistematicamente in considerazione le prescrizioni in materia di valutazione dell'esposizione sulla base dell'esito della valutazione dei rischi per la salute umana e per l'ambiente. Questi flussi di lavoro prendono le mosse dai pericoli classificati per le sostanze e la relativa valutazione dell'esposizione. Inoltre il dichiarante deve tenere in conto:

- se gli effetti avversi sono stati osservati in studi condotti su end point tossicologici alla concentrazione praticabile più elevata e biologicamente pertinente per es. in conformità delle linee guida dell'OCSE e dell'UE (per es. 1000 mg/kg/g nelle linee guida dell'OCSE come studio mediante prova limite sulla tossicità per via orale con una durata di 90 giorni);
- se gli effetti avversi sono stati osservati in studi condotti in relazione alla tossicità per l'ambiente alla concentrazione praticabile più elevata e biologicamente pertinente per es. in conformità delle linee guida dell'OCSE e dell'UE (per es. 100mg/l nelle linee guida dell'OCSE come prova limite per 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 alla concentrazione/dose raccomandata più elevata testata, questo indicherà di norma che non è stato identificato alcun pericolo e che non è possibile determinare alcun valore DNEL o PNEC¹¹ e che pertanto non dovrebbe essere necessaria una valutazione dell'esposizione per quella via di esposizione, tipo di effetto o obiettivo di protezione. Se lo studio non è stato condotto in conformità delle linee guida standard dell'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 rispetto 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 di applicazione della valutazione dell'esposizione correlate a pericoli tossicologici per la salute dell'uomo

La figura 2 presenta un diagramma in forma schematica per stabilire in maniera sistematica le necessità correlate alla valutazione dell'esposizione in base alle 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'esposizione dell'uomo attraverso l'ambiente sono sistematicamente richieste stime relative ai differenti comparti ambientali 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 o lungo termine qualora non siano stati osservati effetti avversi per uno

¹¹ Non sempre applicabile ai pericoli per l'ambiente determinati da sostanze con bassa idrosolubilità. Si noti inoltre che gravi effetti (eco)tossicologici (per es. mortalità) osservati per dosaggi solo lievemente superiori alla dose limite continuerebbero a necessitare una valutazione dell'esposizione.

Parte B: valutazione dei pericoli

qualsiasi degli end point relativi alla salute dell'uomo. In tal caso anche la valutazione dell'esposizione dell'uomo attraverso l'ambiente (cibo, acqua potabile e atmosfera) può essere omessa.

Parte B: valutazione dei pericoli

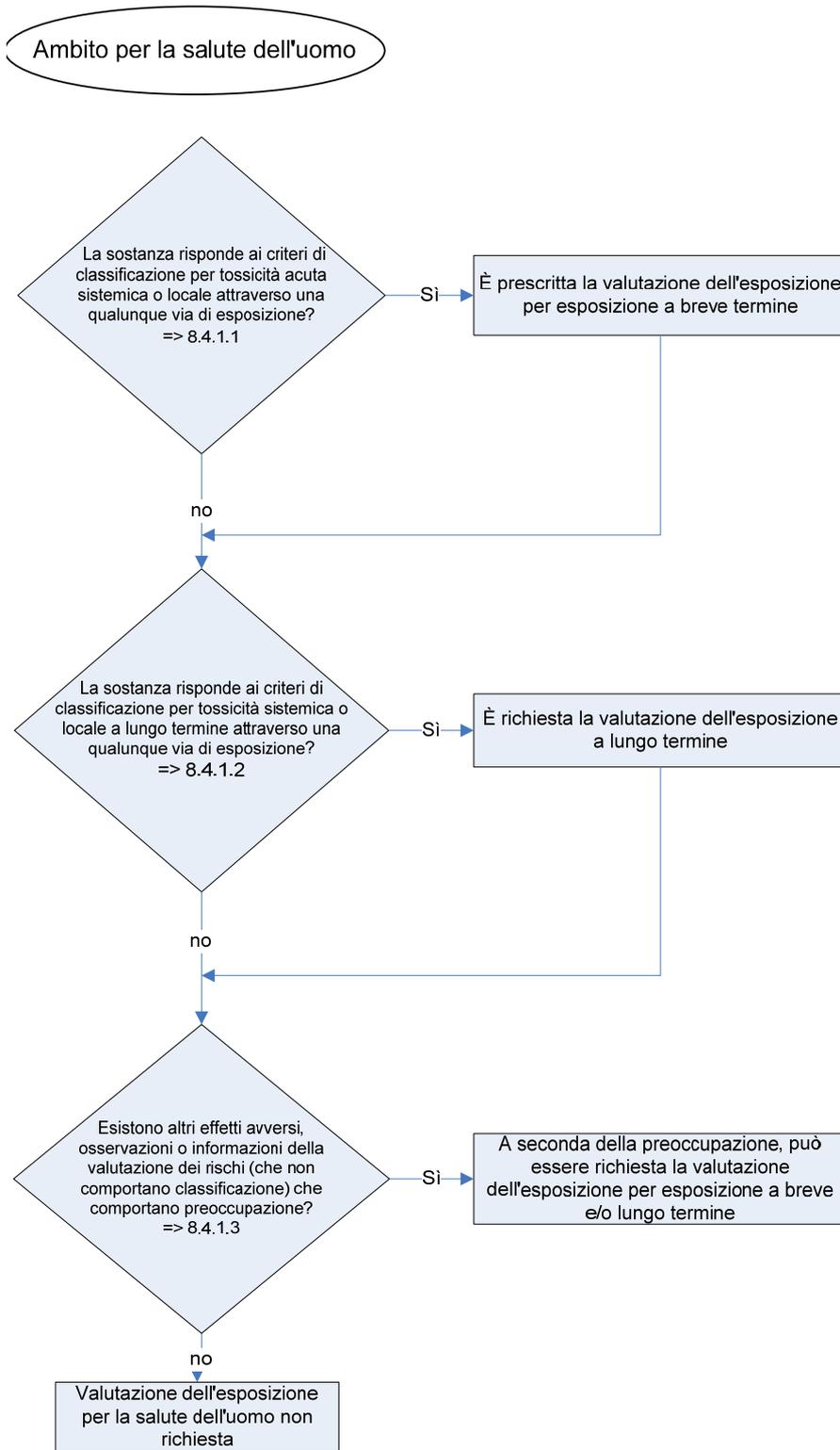


Figura B-8-2: panoramica del processo decisionale per l'identificazione dell'ambito di applicazione richiesto per la valutazione dell'esposizione in relazione alla salute dell'uomo

Parte B: valutazione dei pericoli

B.8.4.1.1 Pericoli di tossicità acuta classificati

L'appendice 2 fornisce una tabella con le classificazioni che possono indurre la necessità di condurre valutazioni correlate all'esposizione a breve termine. Se è disponibile un DNEL a breve termine¹², 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 lavoratore) al fine di dimostrare in termini qualitativi 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 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 a o causati da esposizione a breve termine può emergere una preoccupazione specifica. Una singola esposizione a breve termine durante un momento sensibile dello sviluppo embrionico e/o fetale può comportare malformazioni o altri pericoli per lo sviluppo. Per controllare i rischi di questi effetti inversi deve essere garantito che l'esposizione misurata o stimata a breve termine 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 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 con le classificazioni che comportano la valutazione dell'esposizione a lungo termine. Se è disponibile un valore DNEL la valutazione dell'esposizione deve necessariamente dimostrare in termini qualitativi 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 in cui si giustifica 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 determinare 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 valore DNEL, può tuttavia esistere un pericolo, sicché il dichiarante dovrà prendere in considerazione il livello e il tipo di pericoli identificati e giustificare le condizioni d'uso descritte nello scenario d'esposizione in una caratterizzazione dei rischi qualitativa (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, allarmi strutturali e/o classificazione per sensibilizzazione della pelle possono suggerire che la sostanza possiede proprietà 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 in materia di informazioni

¹² I limiti di esposizione professionale (OEL) disponibili vanno presi in considerazione, se applicabili.

Parte B: valutazione dei pericoli

standard a norma di REACH. Pertanto, in questi casi, l'evidenza esistente può portare alla conclusione che vi è un pericolo e che quindi una valutazione dell'esposizione è necessaria;

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

B.8.4.2 Ambito di applicazione della valutazione dell'esposizione correlata ai pericoli per l'ambiente¹³

La figura 3 mostra il processo decisionale volto ad analizzare la valutazione dell'esposizione per 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 dei rischi e la caratterizzazione dei pericoli per le sostanze scarsamente idrosolubili. Si fa riferimento ai principi e ai flussi di lavoro definiti nelle strategie di sperimentazione integrate relative all'acqua, al suolo e ai sedimenti (ITS), descritte nel Capitolo 7b e 7c della Guida IR/CSA.

¹³ Si noti che il presente documento orientativo non si applica ai metalli.

Parte B: valutazione dei pericoli

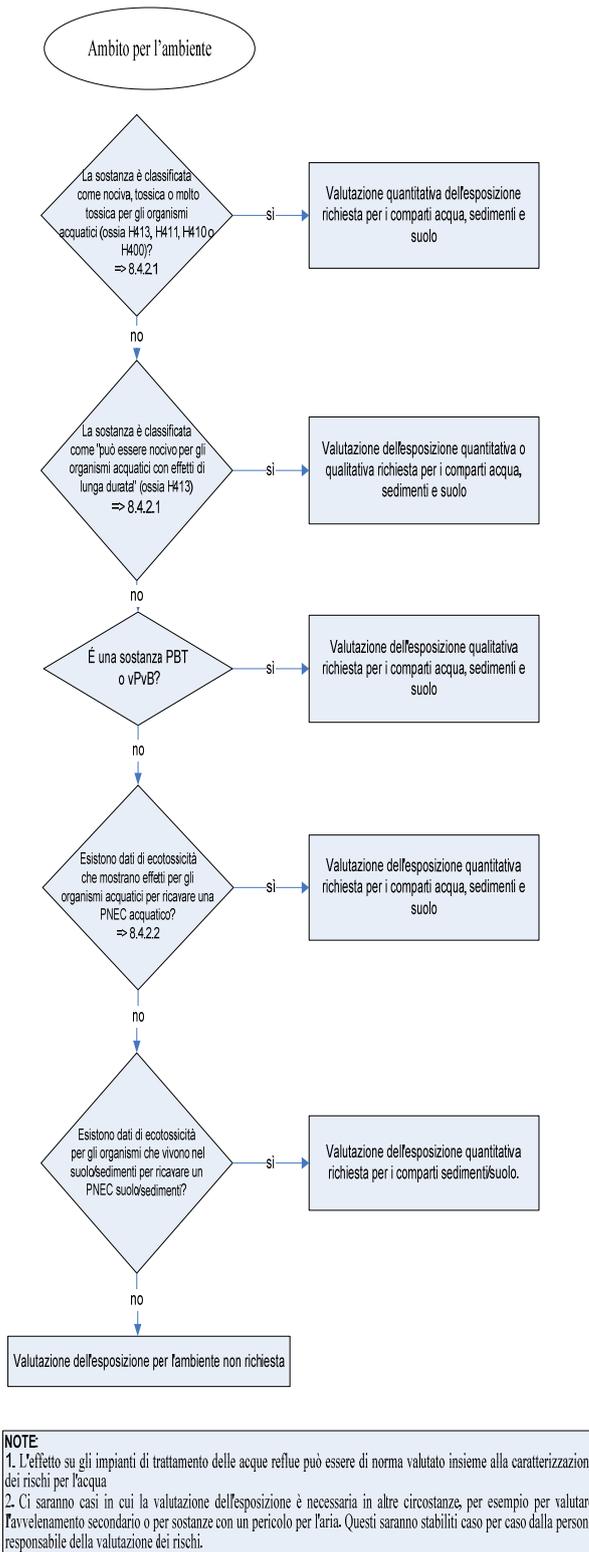


Figura B-8-3: panoramica del processo decisionale per l'identificazione dell'ambito di applicazione richiesto per la valutazione dell'esposizione in relazione all'ambiente.

Parte B: valutazione dei pericoli

B.8.4.2.1 Pericoli classificati

L'appendice 4 fornisce una tabella con le classificazioni che comportano la valutazione dell'esposizione per l'ambiente.

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 non classificati per i comparti del suolo e dei sedimenti, 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 dell'equilibrio di ripartizione (EPM)¹⁴ per determinare le PNEC per il suolo e i sedimenti. Pertanto la valutazione quantitativa dell'esposizione, ossia il calcolo delle PEC, è obbligatoria per i comparti ambientali del suolo, dei sedimenti e dell'acqua.

Le sostanze che presentano 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 delle prove o di altri dati. Queste sostanze presentano inoltre pericoli potenziali per i comparti del suolo e dei 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 dell'acqua, dei sedimenti e del 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 dell'acqua, dei sedimenti e del suolo.

B.8.4.2.2 Pericoli non classificati

Se vi sono dati ecotossici che mostrano effetti negli 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 tale ambiente. In tali circostanze vi sono anche pericoli non classificati per i comparti del suolo e dei sedimenti, 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 dell'equilibrio di ripartizione (EPM)¹⁵ per determinare le PNEC per il suolo e i sedimenti. Pertanto la valutazione quantitativa dell'esposizione, ossia il calcolo delle PEC, è obbligatoria per i comparti ambientali del suolo, dei sedimenti e dell'acqua.

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

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

¹⁴ In assenza di informazioni derivate 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 dell'equilibrio di ripartizione (cfr. Capitoli R.10.5.2.1 e R.10.6.1 della Guida IR/CSA). Il metodo dell'equilibrio di ripartizione è applicabile nelle seguenti condizioni: Non vi è una modalità d'azione specifica dell'assorbimento nei sedimenti; la sostanza non è altamente assorbibile; l'assorbimento non è determinato da fattori diversi dal log Kow; non sono disponibili studi sperimentali sul suolo e sui sedimenti che conducano alla conclusione che non sono previsti effetti; per applicare il EPM a sostanze con un log Pow >5 fare riferimento alla Parte E. 4.3.3 della Guida IR&CSA.

¹⁵ Cfr. nota 12.

Parte B: valutazione dei pericoli

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 caratterizzazione dei rischi

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

B.8.5.1 Salute umana

La tabella 2 sintetizza i tipi di valutazione dell'esposizione che può risultare necessaria per la salute dell'uomo ed è inclusa al fine di illustrare l'associazione dell'ambito di applicazione della valutazione dell'esposizione alla caratterizzazione e alla 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 $RCR < 1$ o ridurla al minimo).

La colonna sinistra della tabella 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. La dicitura "No" nella colonna del DNEL indica 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 esito 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 determinare un DNEL, possono tuttavia essere richiesti elementi di valutazione semi-quantitativi. Per esempio può essere disponibile un livello derivato con effetti minimi (DMEL) che può essere raffrontato 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 per la salute umana e caratterizzazione dei rischi

Pericoli identificati	Criteri di classificazione soddisfatti ¹⁶	È possibile determinare il DNEL	La gestione dei rischi mira a:	Stima dell'esposizione	Tipo di caratterizzazione dei rischi
Si	Locale acuto	Si	Limitare l'esposizione per via specifica a $RCR < 1$	Richiesta per esposizione a breve termine	Quantitativa
Si	Locale acuto	No	Ridurre al minimo l'esposizione per via specifica	Prove a supporto potenzialmente necessarie	Qualitativa o semiquantitativa
Si	Sistemico acuto	Si	Limitare l'esposizione combinata a $RCR < 1$	Richiesta per esposizione a breve termine	Quantitativa
Si	Sistemico acuto	No	Ridurre al minimo l'esposizione per tutte le vie	Prove a supporto potenzialmente necessarie	Qualitativa o semiquantitativa
Si	Locale cronico	Si	Limitare l'esposizione per via specifica a $RCR < 1$	Richiesta per esposizione media al giorno	Quantitativa

¹⁶ Cfr. indicazioni di pericolo che indicano effetti sistemici e locali acuti (appendice 2) ed effetti cronici (appendice 3).

Parte B: valutazione dei pericoli

Pericoli identificati	Criteri di classificazione soddisfatti ¹⁶	È possibile determinare il DNEL	La gestione dei rischi mira a:	Stima dell'esposizione	Tipo di caratterizzazione dei rischi
Si	Locale cronico	No	Ridurre al minimo l'esposizione per via specifica	Prove a supporto potenzialmente necessarie	Qualitativa o semiquantitativa
Si	Cronico Sistemico	Si	Limitare l'esposizione combinata a RCR < 1	Richiesta per esposizione media al giorno	Quantitativa
Si	Cronico Sistemico	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 le corrispondenti vie e i tipi di effetto. 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 sull'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, in relazione alla salute dell'uomo:

- 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 di preferenza sui dispositivi di protezione individuale);
- gli effetti a lungo e breve termine devono essere differenziati al fine di indirizzare le misure di gestione dei rischi e le stime di esposizione potenzialmente richieste in relazione a esposizione singola o di picco;
- quando si compie la differenziazione 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 dermici, 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 meccanicistico. Un esempio è costituito dall'irritazione della pelle o degli occhi, che può determinare una preoccupazione non solo in merito all'irritazione delle vie respiratorie acuta ma anche per quella a lungo termine. Ovviamente l'effetto sulle vie respiratorie è pertinente solo se la sostanza ha una pressione di vapore sufficientemente elevata o forma un aerosol o polveri nell'ambito delle condizioni d'uso prevedibili;
- la situazione in cui un descrittore di dose è disponibile (e pertanto il possibile calcolo di un DNEL) deve essere differenziata dalla situazione in cui nessun DNEL può essere determinato dagli effetti osservati. Se è possibile calcolare alcun DNEL, le misure di gestione dei rischi saranno mirate a ridurre al minimo l'esposizione e i rischi saranno caratterizzati in modo qualitativo. In tale situazione, piuttosto che la caratterizzazione quantitativa dei rischi saranno le stime dell'esposizione a supportare la dimostrazione dell'efficacia delle misure di gestione dei rischi.

Parte B: valutazione dei pericoli

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 e 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 nell'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 nell'allegato I al 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 di 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 correlata agli effetti per la salute umana a seguito di 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 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 di cellule germinali H340, H341

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

Appendice 3 Classificazione correlata agli 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 di cellule germinali H340, H341

Cancerogenicità H350, H351

Tossicità per la riproduzione H360, H361, H362

Appendice 4 Classificazione correlata agli 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, la valutazione dell'esposizione dell'ambiente 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 devono essere assegnate per la salute umana, 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>