

II

(Atti non legislativi)

REGOLAMENTI

REGOLAMENTO (UE) 2015/282 DELLA COMMISSIONE

del 20 febbraio 2015

recante modifica degli allegati VIII, IX e X del 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) per quanto riguarda lo studio esteso di tossicità per la riproduzione su una generazione

(Testo rilevante ai fini del SEE)

LA COMMISSIONE EUROPEA,

visto il trattato sul funzionamento dell'Unione europea,

visto il 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 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE e 2000/21/CE⁽¹⁾ della Commissione, in particolare l'articolo 13, paragrafo 2,

considerando quanto segue:

- (1) l'articolo 13, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 1907/2006 dispone che i metodi usati per acquisire informazioni relative alle proprietà intrinseche delle sostanze richieste da detto regolamento sono riveduti e migliorati periodicamente al fine di ridurre le sperimentazioni su animali vertebrati e il numero di animali utilizzati. Ai sensi della direttiva 2010/63/UE del Parlamento europeo e del Consiglio⁽²⁾, nella messa a punto dei metodi di prova occorre tener conto dei principi finalizzati a sostituire, ridurre e perfezionare le tecniche per l'uso degli animali nelle procedure, in particolare quando diventano disponibili opportuni metodi convalidati per sostituire, ridurre o perfezionare la sperimentazione sugli animali. In seguito a tale revisione, è necessario modificare il regolamento (CE) n. 440/2008⁽³⁾ e gli allegati del regolamento (CE) n. 1907/2006 ove pertinente, al fine di sostituire, ridurre e perfezionare la sperimentazione sugli animali.
- (2) Ai sensi del regolamento (CE) n. 1907/2006, uno studio di tossicità per la riproduzione su due generazioni va impiegato per studiare la tossicità per la riproduzione delle sostanze chimiche per acquisire le informazioni standard prescritte al punto 8.7.3. degli allegati IX e X di detto regolamento. Il punto 8.7.1., colonna 2, dell'allegato VIII del regolamento (CE) n. 1907/2006 stabilisce inoltre che lo studio di tossicità per la riproduzione su due generazioni rappresenti un'opzione nei casi in cui i potenziali effetti nocivi sulla fertilità o lo sviluppo destano particolare preoccupazione.
- (3) Lo studio esteso di tossicità per la riproduzione su una generazione (EOGRTS)⁽⁴⁾ è un nuovo metodo di prova sviluppato per valutare la tossicità per la riproduzione delle sostanze chimiche. Questo metodo di prova è stato adottato dall'Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico (OCSE) nel luglio 2011. L'EOGRTS è un metodo di prova modulare, in cui la riproduzione e la valutazione di una seconda filiazione (F2) nonché la sperimentazione per la neurotossicità (DNT) per lo sviluppo e l'immunotossicità (DIT) per lo sviluppo costituiscono moduli separati e indipendenti.

⁽¹⁾ GUL 396 del 30.12.2006, pag. 1.

⁽²⁾ Direttiva 2010/63/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 22 settembre 2010, sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici (GUL 276 del 20.10.2010, pag. 33).

⁽³⁾ Regolamento (CE) n. 440/2008 della Commissione, del 30 maggio 2008, che istituisce dei metodi di prova ai sensi del 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) (GUL 142 del 31.5.2008, pag. 1).

⁽⁴⁾ OCSE, Linea guida per le prove sulle sostanze chimiche 443.

- (4) Si ritiene che l'EOGRTS offra diversi vantaggi rispetto allo studio di tossicità per la riproduzione su due generazioni in quanto valuta un maggior numero di esemplari nella prima filiazione (F1) e tiene conto di parametri aggiuntivi, migliorando così la sensibilità e il livello di informazione ottenibili con le prove. Inoltre, poiché la riproduzione della filiazione F2 non rientra nel disegno sperimentale di base, impiegando tale disegno si consegue una riduzione significativa del numero di animali usati.
- (5) L'EOGRTS è stato incluso nel regolamento (CE) n. 440/2008 dal regolamento della Commissione (UE) n. 900/2004 ⁽¹⁾. È opportuno modificare gli allegati IX e X del regolamento (CE) n. 1907/2006 per specificare come si debba applicare il nuovo metodo di prova ai fini di detto regolamento. A tal fine nel 2011 è stato creato un sottogruppo del gruppo di esperti della Commissione composto dalle autorità competenti per il REACH e per i regolamenti in materia di classificazione ed etichettatura delle sostanze chimiche (in appresso denominato «il gruppo di esperti»). Sulla base delle raccomandazioni scientifiche di tale gruppo di esperti, è opportuno che l'EOGRTS diventi il metodo di prova privilegiato per soddisfare le informazioni standard prescritte definite al punto 8.7.3., colonna 1, degli allegati IX e X del regolamento (CE) n. 1907/2006 in sostituzione dello studio di tossicità per la riproduzione su due generazioni (B.35).
- (6) È opportuno che le informazioni standard prescritte di cui agli allegati IX e X del regolamento (CE) n. 1907/2006 siano limitate alla configurazione di base dell'EOGRTS. Tuttavia, in taluni casi specifici, se giustificato, è auspicabile che il richiedente abbia la facoltà di proporre e che l'Agenzia europea per le sostanze chimiche (ECHA) abbia la facoltà di chiedere l'esecuzione della filiazione F2, oltre alle fasce DNT e DIT.
- (7) È opportuno garantire che lo studio sulla tossicità per la riproduzione svolto a norma del punto 8.7.3. degli allegati IX e X del regolamento (CE) n. 1907/2006 consenta una valutazione adeguata dei possibili effetti sulla fertilità. La durata dell'esposizione precedente l'accoppiamento e la selezione della dose devono essere adeguate per soddisfare la valutazione del rischio nonché i fini di classificazione e di etichettatura, come disposto dal regolamento (CE) n. 1907/2006 e dal regolamento (CE) n. 1272/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽²⁾.
- (8) Considerato che i restanti dubbi di ordine scientifico riguardanti il valore della filiazione F2 vanno chiariti sulla base di dati empirici, e che le sostanze che presentano il rischio potenzialmente più elevato per i consumatori e gli utilizzatori professionali dovrebbero essere valutate sulla base di un approccio precauzionale, è opportuno che l'avvio della produzione e della valutazione della filiazione F2 per talune sostanze sia valutato caso per caso. Il gruppo di esperti ha raccomandato di prevedere nei punti pertinenti degli allegati IX e X del regolamento (CE) n. 1907/2006 un metodo basato sull'esposizione, associato agli usi che prevedono l'esposizione dei consumatori e degli utilizzatori professionali. È necessario includere criteri supplementari sulla base di elementi indicanti che una sostanza è scarsamente preoccupante in funzione delle informazioni disponibili per quanto attiene alla tossicità e al comportamento tossicocinetico, al fine di ottimizzare ulteriormente la selezione delle sostanze per le quali è necessario produrre e sottoporre a prova la filiazione F2.
- (9) Si ritiene che la neurotossicità (DNT) per lo sviluppo e l'immunotossicità (DIT) per lo sviluppo siano *endpoint* di tossicità per lo sviluppo importanti e rilevanti, che potrebbero essere oggetto di ulteriori approfondimenti. Tuttavia, l'analisi delle fasce DNT e DIT comporta costi supplementari significativi e pone difficoltà di ordine tecnico e pratico per i laboratori di prova. Per questo motivo si considera appropriato limitare l'analisi delle fasce DNT e DIT, oppure solo di una di esse, a specifici casi di comprovata necessità scientifica. Di conseguenza è necessario introdurre norme specifiche per l'adeguamento delle informazioni prescritte di cui al punto 8.7.3. degli allegati IX e X del regolamento (CE) n. 1907/2006, in modo da attivare le prove di immunotossicità e di neurotossicità. Nei casi in cui le informazioni disponibili in merito a una sostanza indichino una preoccupazione particolare relativa alla neurotossicità o all'immunotossicità, dovrebbe essere possibile includere le fasce DNT e DIT o solo una di esse, con giustificazione su base individuale. Le prove a sostegno di tali preoccupazioni possono avere origine da informazioni esistenti acquisite mediante approcci in vivo o senza animali, dalla conoscenza dei pertinenti modi/meccanismi d'azione della sostanza stessa o da informazioni esistenti su sostanze strutturalmente connesse. Pertanto, se questi dubbi particolari sono giustificati, il richiedente dovrebbe avere la facoltà di proporre e l'ECHA dovrebbe avere la facoltà di chiedere l'esecuzione delle fasce DNT e DIT o solo di una di esse.

⁽¹⁾ Regolamento (UE) n. 900/2014 della Commissione, del 15 luglio 2014, recante modifica, ai fini dell'adeguamento al progresso tecnico, del regolamento (CE) n. 440/2008 che istituisce dei metodi di prova ai sensi del 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) (GU L 247 del 21.8.2014, pag. 1).

⁽²⁾ Regolamento (CE) n. 1272/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 2008, relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele che modifica e abroga le direttive 67/548/CEE e 1999/45/CE e che reca modifica al regolamento (CE) n. 1907/2006 (GU L 353 del 31.12.2008, pag. 1).

- (10) Il punto 8.7.3. dell'allegato IX del regolamento (CE) n. 1907/2006 dispone l'esecuzione di uno studio di tossicità per la riproduzione solo se sussistono dubbi circa gli effetti nocivi individuati in precedenza sugli organi o sui tessuti riproduttivi. Ivi si stabilisce che solo gli studi sulla tossicità a dose ripetuta di 28 e 90 giorni possono fornire tali informazioni. Considerato che anche gli studi di tossicità per la riproduzione su due generazioni come le linee guida per le prove sulle sostanze chimiche 421 o 422 dell'OCSE, oppure altri studi con somministrazione a dose ripetuta possono fornire indicazioni in merito agli effetti nocivi sui pertinenti parametri riproduttivi, che possono giustificare la necessità di dare un seguito mediante lo svolgimento di un EOGRTS, è necessario modificare la colonna 1, punto 8.7.3., per poter tener conto di tali studi aggiuntivi.
- (11) Al fine di evitare di imporre un onere sproporzionato agli operatori economici che potrebbero aver già effettuato le prove o acquisito i risultati dello studio di tossicità per la riproduzione su due generazioni e per motivi di benessere degli animali, le rigorose sintesi degli studi iniziati prima della data di entrata in vigore del presente regolamento sono ritenute idonee ai fini delle informazioni standard prescritte di cui al punto 8.7.3. degli allegati IX e X del regolamento (CE) n. 1907/2006.
- (12) Per motivi di coerenza è opportuno modificare il punto 8.7.1., colonna 2, dell'allegato VIII, del suddetto regolamento, al fine di modificare il riferimento incrociato allo studio richiesto al punto 8.7.3. dell'allegato IX del medesimo regolamento, dallo studio di tossicità per la riproduzione su due generazioni all'EOGRTS.
- (13) L'ECHA, in stretta collaborazione con gli Stati membri e le parti interessate, intende elaborare ulteriori documenti orientativi sull'applicazione dell'EOGRTS ai fini del regolamento (CE) n. 1907/2006, trattando anche l'applicazione dei criteri per la filiazione F2 e per le fasce DNT/DIT. L'ECHA, nell'espletamento delle sue funzioni, tiene pienamente conto del lavoro svolto dall'OCSE nonché da altri gruppi scientifici e di esperti in materia. Inoltre, nel fissare i termini entro i quali vano presentati gli aggiornamenti dei fascicoli recanti risultati relativi all'EOGRTS, è opportuno che l'ECHA tenga conto della disponibilità sul mercato di tale procedura di prova.
- (14) È pertanto opportuno modificare di conseguenza il regolamento (CE) n. 1907/2006.
- (15) I provvedimenti disposti dal presente regolamento sono conformi al parere del Comitato istituito ai sensi dell'articolo 133 del regolamento (CE) n. 1907/2006,

HA ADOTTATO IL PRESENTE REGOLAMENTO:

Articolo 1

Gli allegati VIII, IX e X del regolamento (CE) n. 1907/2006 sono modificati conformemente all'allegato del presente regolamento.

Articolo 2

Il presente regolamento entra in vigore il ventesimo giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*.

Il presente regolamento è obbligatorio in tutti i suoi elementi e direttamente applicabile in ciascuno degli Stati membri.

Fatto a Bruxelles, il 20 febbraio 2015

Per la Commissione
Il presidente
Jean-Claude JUNCKER

ALLEGATO

Il regolamento (CE) n. 1907/2006 è così modificato:

- 1) All'allegato VIII, nella tabella che stabilisce le informazioni tossicologiche, alla colonna 2 (Norme specifiche per gli adattamenti rispetto alla colonna 1), il punto 8.7.1 è sostituito dal seguente:

	<p>«8.7.1. Non occorre realizzare tale studio se:</p> <ul style="list-style-type: none"> — la sostanza è nota come agente cancerogeno genotossico e misure idonee di gestione dei rischi sono attuate, o — la sostanza è nota come agente mutageno di cellule germinali e misure idonee di gestione dei rischi sono attuate, o — un'esposizione umana rilevante può essere esclusa a norma dell'allegato XI, punto 3, o — è disponibile uno studio della tossicità sullo sviluppo prenatale (allegato IX, punto 8.7.2) o uno studio esteso di tossicità per la riproduzione su una generazione (B.56, OCSE TG 443) (allegato IX, punto 8.7.3) o uno studio su due generazioni (B.35, OCSE TG 416). <p>Se la sostanza è nota per i suoi effetti nocivi sulla fertilità e risponde ai criteri di classificazione come tossica per la riproduzione (categorie 1A o 1B): Può nuocere alla fertilità (H360F), e sono disponibili dati adeguati a sostegno di una valutazione esauriente dei rischi, non occorre eseguire ulteriori prove sulla fertilità. Tuttavia, vanno prese in considerazione prove di tossicità per lo sviluppo.</p> <p>Se la sostanza è nota come tossica per lo sviluppo e risponde ai criteri di classificazione come tossica per la riproduzione (categorie 1A o 1B): Può nuocere al feto (H360D), e sono disponibili dati adeguati a sostegno di una valutazione esauriente dei rischi, non occorre eseguire ulteriori prove di tossicità per lo sviluppo. Tuttavia, vanno prese in considerazione prove per valutare gli effetti sulla fertilità</p> <p>Nei casi in cui i potenziali effetti nocivi sulla fertilità o lo sviluppo destano particolare preoccupazione, può essere proposto dal dichiarante, al posto dello studio di screening, uno studio esteso di tossicità per la riproduzione su una generazione (allegato IX, punto 8.7.3) oppure uno studio della tossicità sullo sviluppo prenatale (allegato IX, punto 8.7.2).».</p>
--	--

- 2) All'allegato IX, nella tabella che stabilisce le informazioni tossicologiche, alla colonna 1 (Informazioni standard prescritte) e alla colonna 2 (Norme specifiche per gli adattamenti rispetto alla colonna 1), il punto 8.7.3 è sostituito dal seguente:

<p>«8.7.3. Studio esteso di tossicità per la riproduzione su una generazione (B.56 del regolamento della Commissione sui metodi di prova come specificato nell'articolo 13, paragrafo 3, o OCSE 443), disegno sperimentale di base (fasce 1A e 1B senza estensione per includere una filiazione F2), una sola specie, via di somministrazione più appropriata, tenuto conto della via probabile di esposizione umana, se gli studi disponibili sulla tossicità a dose ripetuta (e.g. studi di 28 o 90 giorni, studi di screening OCSE 421 o 422) rivelano effetti nocivi sugli organi o tessuti riproduttivi o destano altre preoccupazioni in relazione alla tossicità per la riproduzione.</p>	<p>8.7.3. Uno studio esteso di tossicità per la riproduzione su una generazione con l'estensione alla fascia 1B per includere la filiazione F2 è proposto dal richiedente o può essere richiesto dall'Agenzia a norma degli articoli 40 o 41 se:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) la sostanza contempla usi che comportano una significativa esposizione dei consumatori o degli addetti, tenuto conto, tra l'altro, dell'esposizione dei consumatori agli articoli, e b) purché ricorra una qualsiasi delle seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> — la sostanza manifesta effetti genotossici nelle prove di mutagenicità delle cellule somatiche <i>in vivo</i> per cui può essere classificata come mutagena di categoria 2, o — esistono indicazioni che la dose interna della sostanza e/o di uno qualsiasi dei suoi metaboliti raggiungerà uno stato stabile nella sperimentazione animale solo dopo un'esposizione prolungata, o — gli studi <i>in vivo</i> o gli approcci non basati sugli animali disponibili mostrano uno o più meccanismi d'azione rilevanti relativi alle interferenze endocrine.
--	--

Uno studio esteso di tossicità per la riproduzione su una generazione con l'estensione alle fasce 2A/2B (neurotossicità per lo sviluppo) e/o alla fascia 3 (immunotossicità per lo sviluppo) è proposto dal richiedente o può essere richiesto dall'Agenzia a norma degli articoli 40 o 41 nel caso di particolari preoccupazioni in merito alla neurotossicità (per lo sviluppo) o all'immunotossicità (per lo sviluppo), purché giustificate da una qualsiasi delle seguenti condizioni:

- informazioni esistenti sulla sostanza stessa derivate da studi *in vivo* o da approcci non basati sugli animali (per esempio anomalie dell'Snc, effetti nocivi comprovati sul sistema nervoso o immunitario in studi su animali adulti o animali esposti in fase prenatale), o
- meccanismi/modi d'azione specifici della sostanza associati alla neurotossicità (per lo sviluppo) o all'immunotossicità (per lo sviluppo) (per esempio inibizione della colinesterasi o cambiamenti rilevanti nei livelli ormonali tiroidei associati a effetti nocivi), o
- informazioni esistenti in merito a effetti nocivi causati da sostanze strutturalmente analoghe alla sostanza studiata, che facciano presumere tali effetti o meccanismi/modi d'azione.

Al fine di chiarire i dubbi relativi alla tossicità per lo sviluppo, il dichiarante può proporre altri studi sulla neurotossicità per lo sviluppo e/o sull'immunotossicità per lo sviluppo anziché le fasce 2A/2B (neurotossicità per lo sviluppo) e/o la fascia 3 (immunotossicità per lo sviluppo) dello studio esteso di tossicità per la riproduzione su una generazione.

Gli studi di tossicità per la riproduzione su due generazioni (B.35, OCSE TG 416) avviati prima del 13 marzo 2015 sono ritenuti idonei a soddisfare tali informazioni standard prescritte.

Lo studio è svolto su una specie. Può essere valutata la necessità di effettuare uno studio a questo livello di tonnellaggio o a quello successivo su un secondo ceppo o una seconda specie e la decisione in merito deve essere basata sull'esito della prima prova e di tutti gli altri dati pertinenti disponibili.»

3) All'allegato X, nella tabella che stabilisce le informazioni tossicologiche, alla colonna 1 (Informazioni standard prescritte) e alla colonna 2 (Norme specifiche per gli adattamenti rispetto alla colonna 1), il punto 8.7.3 è sostituito dal seguente:

«8.7.3. Studio esteso di tossicità per la riproduzione su una generazione (B.56 del regolamento della Commissione sui metodi di prova come specificato nell'articolo 13, paragrafo 3, o OCSE 443), disegno sperimentale di base (fasce 1A e 1B senza estensione per includere una filiazione F2), una sola specie, via di somministrazione più appropriata, tenuto conto della via probabile di esposizione umana, a meno che non sia già stato fornito come parte dei requisiti dell'allegato IX.

8.7.3. Uno studio esteso di tossicità per la riproduzione su una generazione con l'estensione alla fascia 1B per includere la filiazione F2 è proposto dal richiedente o può essere richiesto dall'Agenzia a norma degli articoli 40 o 41 se:

- a) la sostanza contempla usi che comportano una significativa esposizione dei consumatori o degli addetti, tenuto conto, tra l'altro, dell'esposizione dei consumatori agli articoli, e
- b) purché ricorra una qualsiasi delle seguenti condizioni:
 - la sostanza manifesta effetti genotossici nelle prove di mutagenicità delle cellule somatiche *in vivo* per cui può essere classificata come mutagena di categoria 2, o
 - esistono indicazioni che la dose interna della sostanza e/o di uno qualsiasi dei suoi metaboliti raggiungerà uno stato stabile nella sperimentazione animale solo dopo un'esposizione prolungata, o
 - gli studi *in vivo* o gli approcci non basati sugli animali disponibili mostrano uno o più meccanismi d'azione rilevanti relativi alle interferenze endocrine.

Uno studio esteso di tossicità per la riproduzione su una generazione con l'estensione alle fasce 2A/2B (neurotossicità per lo sviluppo) e/o alla fascia 3 (immunotossicità per lo sviluppo) è proposto dal richiedente o può essere richiesto dall'Agenzia a norma degli articoli 40 o 41 nel caso di particolari preoccupazioni in merito alla neurotossicità (per lo sviluppo) o all'immunotossicità (per lo sviluppo), purché giustificate da una qualsiasi delle seguenti condizioni:

- informazioni esistenti sulla sostanza stessa derivate da studi *in vivo* o da approcci non basati sugli animali (per esempio anomalie del Snc, effetti nocivi comprovati sul sistema nervoso o immunitario in studi su animali adulti o animali esposti in fase prenatale), o
- meccanismi/modi d'azione specifici della sostanza associati alla neurotossicità (per lo sviluppo) o all'immunotossicità (per lo sviluppo) (per esempio inibizione della colinesterasi o cambiamenti rilevanti nei livelli ormonali tiroidei associati a effetti nocivi), o
- informazioni esistenti in merito a effetti nocivi causati da sostanze strutturalmente analoghe alla sostanza studiata, che facciano presumere tali effetti o meccanismi/modi d'azione.

Al fine di chiarire i dubbi relativi alla tossicità per lo sviluppo, il dichiarante può proporre altri studi sulla neurotossicità per lo sviluppo e/o sull'immunotossicità per lo sviluppo anziché le fasce 2A/2B (neurotossicità per lo sviluppo) e/o la fascia 3 (immunotossicità per lo sviluppo) dello studio esteso di tossicità per la riproduzione su una generazione.

Gli studi di tossicità per la riproduzione su due generazioni (B.35, OCSE TG 416) avviati prima del 13 marzo 2015 sono ritenuti idonei a soddisfare tali informazioni standard prescritte.».