

Come preparare le sintesi tossicologiche in  
IUCLID e come determinare i DNEL

**Guida pratica 14**

**ABC**



**AVVISO LEGALE**

Il presente documento contiene orientamenti sugli obblighi derivanti dal regolamento REACH e sulle 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 per quanto riguarda il contenuto del presente documento.

Versione	Modifiche
Versione 1	Prima edizione – Luglio 2012

**Guida pratica 14:**

Come preparare le sintesi tossicologiche in IUCLID e come determinare i DNEL

**Riferimento:** ECHA-12-B-15-IT

**ISBN-13:** 978-92-9217-737-9

**ISSN:** 1831-6751

**Data di pubblicazione:** luglio 2012

**Lingua:** IT

© Agenzia europea per le sostanze chimiche, 2012  
Copertina © Agenzia europea per le sostanze chimiche

Clausola di esclusione dalla responsabilità: Questa è una traduzione di lavoro di un documento originariamente pubblicato in inglese. Il documento originale è disponibile sul sito web dell'ECHA.

La riproduzione è autorizzata con citazione della fonte nella seguente forma  
"Fonte: Agenzia europea per le sostanze chimiche, <http://echa.europa.eu/>", e previa notifica scritta all'unità di comunicazione dell'ECHA ([publications@echa.europa.eu](mailto:publications@echa.europa.eu)).

Il presente documento sarà disponibile nelle seguenti 22 lingue:

*bulgaro, ceco, danese, estone, finlandese, francese, greco, inglese, italiano, lettone, lituano, maltese, olandese, polacco, portoghese, rumeno, slovacco, sloveno, spagnolo, svedese, tedesco e ungherese.*

Per inviare eventuali osservazioni o domande relative al presente documento, utilizzare il modulo per la richiesta di informazioni (riportando il riferimento e la data di pubblicazione). Il modulo per la richiesta di informazioni è reperibile alla pagina Contatti dell'ECHA all'indirizzo: [http://echa.europa.eu/about/contact\\_en.asp](http://echa.europa.eu/about/contact_en.asp)

**Agenzia europea per le sostanze chimiche**

Indirizzo postale: Casella postale 400, FI-00121 Helsinki, Finlandia

Indirizzo: Annankatu 18, Helsinki, Finlandia

## Sommario

<b>1. INTRODUZIONE</b> .....	<b>8</b>
<b>2. SINTESI DELLE PRESCRIZIONI DERIVANTI DALL'ALLEGATO 1 AL REACH</b> .....	<b>9</b>
<b>3. FLUSSO DI LAVORO</b> .....	<b>10</b>
<b>4. DAI SOMMARI ESAURIENTI DI STUDIO AL SOMMARIO ENDPOINT</b> .....	<b>12</b>
<b>4.1 Tossicocinetica, metabolismo e distribuzione (7.1)</b> .....	<b>12</b>
4.1.1 Breve descrizione delle informazioni chiave .....	12
4.1.2 Valore chiave per la valutazione della sicurezza chimica .....	13
4.1.2.1 Potenziale di bioaccumulo .....	13
4.1.2.2 Velocità di assorbimento .....	13
4.1.3 Discussione .....	13
<b>4.2 Tossicità acuta (7.2)</b> .....	<b>13</b>
4.2.1 Conclusione per l'endpoint .....	14
4.2.2 Selezione dell'endpoint (selezione del sommario esauriente di studio) .....	15
4.2.3 Giustificazione della selezione .....	15
4.2.4 Livello con effetti .....	16
4.2.5 Qualità della banca dati nel complesso .....	16
4.2.6 Breve descrizione delle informazioni chiave .....	16
4.2.7 Discussione .....	16
4.2.8 Giustificazione per la classificazione o mancata classificazione .....	17
<b>4.3 Irritazione/corrosione (7.3)</b> .....	<b>17</b>
4.3.1 Conclusione per l'endpoint .....	19
4.3.2 Selezione dell'endpoint (selezione del sommario esauriente di studio) .....	19
4.3.3 Giustificazione della selezione .....	19
4.3.4 Livello con effetti .....	20
4.3.5 Breve descrizione delle informazioni chiave .....	20
4.3.6 Discussione .....	20
4.3.7 Giustificazione per la classificazione o mancata classificazione .....	20
<b>4.4 Sensibilizzazione (7.4)</b> .....	<b>21</b>
4.4.1 Conclusione per l'endpoint .....	22
4.4.2 Selezione dell'endpoint (selezione del sommario esauriente di studio) .....	22
4.4.3 Giustificazione della selezione .....	22
4.4.4 Breve descrizione delle informazioni chiave .....	23
4.4.5 Discussione .....	23
4.4.6 Giustificazione per la classificazione o mancata classificazione .....	23
<b>4.5 Tossicità a dose ripetuta (7.5)</b> .....	<b>23</b>
4.5.1 Conclusione per l'endpoint .....	24
4.5.2 Selezione dell'endpoint (selezione del sommario esauriente di studio) .....	25
4.5.3 Giustificazione della selezione .....	25
4.5.4 Livello con effetti .....	26

4.5.5 Tipo di prova .....	26
4.5.6 Specie.....	27
4.5.7 Qualità della banca dati nel complesso .....	27
4.5.8 Organo bersaglio .....	27
4.5.9 Breve descrizione delle informazioni chiave.....	27
4.5.10 Discussione.....	27
4.5.11 Giustificazione per la classificazione o mancata classificazione.....	28
<b>4.6 Tossicità genetica (7.6) .....</b>	<b>28</b>
4.6.1 Conclusione per l'endpoint.....	29
4.6.2 Selezione dell'endpoint (selezione del sommario esauriente di studio).....	30
4.6.3 Giustificazione della selezione .....	31
4.6.4 Breve descrizione delle informazioni chiave.....	31
4.6.5 Discussione .....	31
4.6.6 Giustificazione per la classificazione o mancata classificazione.....	31
<b>4.7 Cancerogenicità (7.7) .....</b>	<b>31</b>
4.7.1 Conclusione per l'endpoint.....	32
4.7.2 Selezione dell'endpoint (selezione del sommario esauriente di studio).....	33
4.7.3 Giustificazione della selezione .....	33
4.7.4 Livello con effetti.....	33
4.7.5 Tipo di prova .....	34
4.7.6 Specie.....	34
4.7.7 Qualità della banca dati nel complesso .....	34
4.7.8 Organo bersaglio .....	34
4.7.9 Breve descrizione delle informazioni chiave.....	34
4.7.10 Discussione.....	34
4.7.11 Giustificazione per la classificazione o mancata classificazione.....	34
<b>4.8 Tossicità per la riproduzione (7.8) .....</b>	<b>35</b>
4.8.1 Conclusione per l'endpoint.....	36
4.8.2 Selezione dell'endpoint.....	36
4.8.3 Giustificazione della selezione .....	36
4.8.4 Livello con effetti.....	36
4.8.5 Tipo di prova .....	36
4.8.6 Specie.....	36
4.8.7 Qualità della banca dati nel complesso .....	37
4.8.8 Breve descrizione delle informazioni chiave.....	37
4.8.9 Discussione .....	37
4.8.10 Giustificazione per la classificazione o mancata classificazione.....	37
<b>5. DAI SOMMARI ENDPOINT ALLA SINTESI DELLE INFORMAZIONI TOSSICOLOGICHE.....</b>	<b>38</b>
<b>5.1 Endpoint più sensibile.....</b>	<b>39</b>
<b>5.2 Determinazione del DNEL .....</b>	<b>40</b>

5.2.1 Endpoint che contribuiscono alla determinazione dei DNEL.....	40
5.2.2 Panoramica delle informazioni sul DNEL da riportare in IUCLID .....	41
5.2.3 Metodo di determinazione del DNEL .....	42
5.2.3.1 Punto di partenza del descrittore della dose .....	42
5.2.4 Presentazione dei fattori di valutazione .....	43
<b>6. DALLA SINTESI TOSSICOLOGICA ALLA VALUTAZIONE DEI RISCHI E DELL'ESPOSIZIONE .....</b>	<b>47</b>
<b>6.1 Panoramica dei tipi di valutazione della sicurezza chimica .....</b>	<b>47</b>
<b>6.2 Nessuna caratterizzazione dei rischi richiesta .....</b>	<b>48</b>
<b>6.3 Caratterizzazione quantitativa dei rischi.....</b>	<b>48</b>
<b>6.4 Caratterizzazione semi-quantitativa dei rischi .....</b>	<b>48</b>
<b>6.5 Caratterizzazione qualitativa dei rischi .....</b>	<b>48</b>

## Indice delle figure

Figura 1: flusso di lavoro per le sintesi tossicologiche .....	10
Figura 2: esempio di sommario endpoint di IUCLID per la tossicocinetica.....	12
Figura 3: elenco di selezione di IUCLID per il bioaccumulo .....	13
Figura 4: esempio da un sommario endpoint di IUCLID per tossicità acuta .....	14
Figura 5: IUCLID per la conclusione per l'endpoint per tossicità acuta.....	15
Figura 6: elenco di selezione di IUCLID per livello con effetti di tossicità acuta.....	16
Figura 7: esempio da un sommario endpoint di IUCLID per irritazione.....	18
Figura 8: elenco di selezione di IUCLID per la conclusione per l'endpoint .....	19
Figura 9: elenco di selezione di IUCLID per livello con effetti di irritazione/corrosione di pelle/occhi.....	20
Figura 10: esempio del sommario endpoint di IUCLID per la sensibilizzazione della pelle .....	21
Figura 11: elenco di selezione di IUCLID per la conclusione per l'endpoint relativa alla sensibilizzazione .....	22
Figura 12: esempio da un sommario endpoint di IUCLID per tossicità a dose ripetuta.....	24
Figura 13: elenco di selezione di IUCLID per la conclusione per l'endpoint relativa alla tossicità a dose ripetuta .....	24
Figura 14: elenco di selezione di IUCLID per il livello con effetti relativo alla tossicità a dose ripetuta ....	26
Figura 15: elenco di selezione di IUCLID per il tipo di prova relativo alla tossicità a dose ripetuta.....	26
Figura 16: elenco di selezione di IUCLID per le specie per la tossicità a dose ripetuta.....	27
Figura 17: esempio da un sommario endpoint di IUCLID per tossicità genetica .....	28
Figura 18: elenco di selezione di IUCLID per la conclusione per l'endpoint relativa alla tossicità genetica.....	29
Figura 19: esempio da un sommario endpoint di IUCLID per la cancerogenicità quando non è disponibile alcuno studio.....	32
Figura 20: elenco di selezione di IUCLID per la conclusione per l'endpoint relativa alla cancerogenicità..	32
Figura 21: elenco di selezione di IUCLID per il livello con effetti relativo alla cancerogenicità.....	33
Figura 22: esempio da un sommario endpoint di IUCLID per la tossicità per la riproduzione .....	35
Figura 23: elenco di selezione di IUCLID per la conclusione sulla valutazione dei pericoli .....	39
Figura 24: elenco di selezione di IUCLID per l'endpoint più sensibile.....	40
Figura 25: esempio da un sommario tossicologico di IUCLID ("informazioni tossicologiche") per una	

---

determinazione del DNEL .....	42
-------------------------------	----

## 1. INTRODUZIONE

Al fine di dimostrare l'uso sicuro delle sostanze, i dichiaranti devono soddisfare le prescrizioni in materia d'informazione definite negli articoli 10 e 12 in combinazione con gli allegati I, VI, VII-X e XI al regolamento REACH 1907/2006/CE.

Il presente documento offre informazioni su come compilare le sintesi tossicologiche nella sezione 7 di IUCLID e determinare i DNEL. Il DNEL (Livello derivato senza effetto) è il livello di esposizione al di sopra del quale gli esseri umani non dovrebbero essere esposti. In IUCLID sono contemplati due livelli di sintesi tossicologiche:

- sintesi di singoli endpoint: un sommario endpoint (EPS) di IUCLID presenta le informazioni selezionate da riportare nell'ambito della valutazione dei pericoli per un endpoint tossicologico e si basa sui sommari (esaurienti) di studio riportati per detto endpoint (cfr. sezioni da 7.1 a 7.12).
- sintesi delle informazioni tossicologiche: la sintesi delle informazioni tossicologiche [sommario endpoint di IUCLID "Toxicological information" (informazioni tossicologiche)] all'interno della sezione 7 integra i sommari specifici dell'endpoint e presenta la conclusione derivante dalla valutazione dei pericoli per ciascun gruppo destinatario (lavoratori, popolazione in generale), la via d'esposizione (orale, per inalazione, cutanea, per via oculare) e il tipo di effetto (a lungo termine o a breve termine, locale o sistemico). La conclusione può essere espressa in forma di soglia quantitativa (per esempio DNEL o DMEL) oppure in forma di indicatore qualitativo di pericolo.

Inoltre il presente documento chiarisce anche in che modo le conclusioni derivanti dalla valutazione dei pericoli vadano a influire sul campo di applicazione della valutazione dell'esposizione e sul tipo di caratterizzazione dei rischi.

Si noti che la presente guida pratica non comprende la preparazione di sommari esaurienti di studio e di sommari di studio in IUCLID. Per maggiori informazioni, cfr. Guida pratica 3: Presentazione di sommari esaurienti di studio.

Questa guida pratica non comprende le seguenti valutazioni:

- determinazione del DNEL cutaneo locale
- determinazione del DMEL
- presentazione di dati sull'uomo e utilizzo di dati sull'uomo per conclusioni relative all'endpoint
- sommario endpoint per sensibilizzazione delle vie respiratorie
- determinazione di DNEL per tossicità sistemica acuta.

Per orientamenti più esaustivi in merito alla determinazione del DNEL, fare riferimento alla **Guida alle disposizioni in materia di informazione e valutazione della sicurezza chimica, capitolo R.8: Caratterizzazione della relazione dose [concentrazione]-risposta per la salute umana**



## 2. SINTESI DELLE PRESCRIZIONI DERIVANTI DALL'ALLEGATO 1 AL REACH

L'allegato I al regolamento REACH definisce le modalità secondo cui dovrebbe essere condotta la valutazione dei pericoli per la salute umana. Questa consta di quattro fasi: 1) valutazione d'informazioni non sull'uomo 2) valutazione d'informazioni sull'uomo 3) classificazione ed etichettatura e 4) determinazione di DNEL.

La valutazione di informazioni non sull'uomo comprende:

- l'identificazione dei pericoli connessi con l'effetto, sulla base di tutte le informazioni non umane disponibili;
- la determinazione della relazione quantitativa dose (concentrazione)-risposta (effetto).

Quando non è possibile stabilire la relazione quantitativa dose (concentrazione)-risposta (effetto) deve essere inclusa una valutazione qualitativa.

La scelta dello studio e del descrittore della dose da riportare nella valutazione dei pericoli dovrebbe essere basata sulle seguenti norme:

- generalmente dovrebbe essere scelto lo studio con il descrittore della dose più bassa. Tuttavia numerosi altri fattori dovrebbero essere presi in considerazione, per esempio la conduzione dello studio, l'adeguatezza, la pertinenza delle specie di prova, la qualità dei risultati, la validità della prova;
- se non viene scelto lo studio con il descrittore della dose più bassa, tale scelta deve essere giustificata in modo completo.

Per l'identificazione dei DNEL devono essere presi in considerazione i seguenti elementi:

- il DNEL deve riflettere la via o le vie d'esposizione più probabili, la durata nonché la frequenza dell'esposizione;
- per alcuni endpoint (per esempio mutagenicità), le informazioni disponibili possono non consentire la determinazione di un DNEL;
- potrebbe risultare necessario, a seconda degli usi identificati (e dell'esposizione prevista), individuare differenti DNEL per ciascuna popolazione umana pertinente.

Quando si determinano i DNEL, dovrebbero essere presi in considerazione i seguenti fattori:

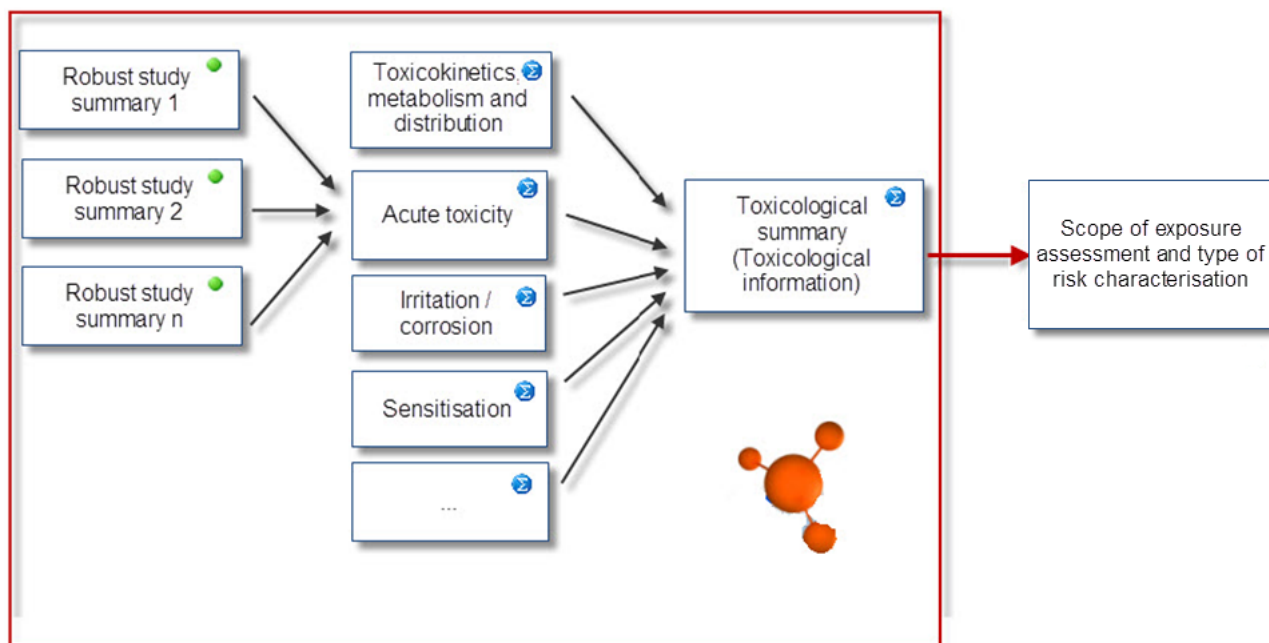
- l'incertezza che comportano i dati sperimentali nonché la variazione fra e all'interno delle specie;
- la natura e la gravità degli effetti;
- la sensibilità della popolazione umana alla quale si applicano le informazioni sull'esposizione.

Se non è possibile determinare alcun DNEL, occorre indicarlo chiaramente e darne una giustificazione completa.

### 3. FLUSSO DI LAVORO

La figura 1 rappresenta il principale flusso di lavoro dalla fase in cui vengono riportati gli studi disponibili per ciascun endpoint alla determinazione in IUCLID della sintesi tossicologica per sostanze in quantità pari o superiori a 10 tonnellate all'anno; tale flusso di lavoro viene successivamente riportato nell'ambito della valutazione dell'esposizione e della caratterizzazione dei rischi.

**Figura 1: flusso di lavoro per le sintesi tossicologiche**



Robust study summary 1	Sommario esauriente di studio 1
Robust study summary 2	Sommario esauriente di studio 2
Robust study summary n	Sommario esauriente di studio n
Toxicokinetics, metabolism and distribution	Tossicocinetica, metabolismo e distribuzione
Acute toxicity	Tossicità acuta
Irritation/Corrothion	Irritazione/Corrosione
Sensitisation	Sensibilizzazione
Toxicological summary (Toxicological information)	Sintesi tossicologica (informazioni tossicologiche)
Scope of exposure assessment and type of risk characterisation	Ambito di applicazione della valutazione dell'esposizione e tipo di caratterizzazione dei rischi

1. All'inizio del processo i sommari esaurienti di studio vengono riportati nei record di studio dell'endpoint di IUCLID. Questa fase è stata descritta nella Guida pratica 3: Presentazione di sommari esaurienti di studio.
2. Successivamente, se possibile, viene scelto un sommario esauriente di studio (vale a dire un record di studio dell'endpoint di IUCLID) da utilizzare quale riferimento nel sommario endpoint. Tuttavia, se necessario, nel sommario endpoint è possibile prendere in considerazione e fare riferimento a tutti i sommari esaurienti di studio relativi a uno specifico endpoint. Il sommario endpoint dovrebbe inoltre includere una valutazione della banca dati nel suo complesso, una discussione sui risultati e una motivazione per la classificazione/mancata classificazione.

3. Infine le informazioni provenienti da tutti i sommari endpoint vengono riunite nella sintesi tossicologica (complessiva). Le conclusioni sul pericolo vengono elaborate includendo le determinazioni dei DNEL o DMEL oppure le conclusioni qualitative relative al pericolo. A seconda delle conclusioni sul pericolo, viene determinato l'ambito di applicazione della valutazione dell'esposizione e il tipo di caratterizzazioni dei rischi.

## 4. DAI SOMMARI ESAURIENTI DI STUDIO AL SOMMARIO ENDPOINT

Nelle successive sezioni, il dichiarante riceve istruzioni in merito a come completare i campi relativi a ciascun sommario endpoint tossicologico del quale ci si può avvalere per determinare le conclusioni sui pericoli.

### 4.1 Tossicocinetica, metabolismo e distribuzione (7.1)

Questo sommario endpoint di IUCLID comprende:

- un campo di testo libero per fornire una breve descrizione delle informazioni chiave a disposizione;
- valori chiave sul livello di bioaccumulo potenziale e valori chiave sull'assorbimento per la valutazione della sicurezza chimica (CSA);
- un campo di discussione per fornire ulteriori chiarimenti e giustificazioni in merito alla scelta dei valori chiave.

**Figura 2: esempio di sommario endpoint di IUCLID per la tossicocinetica**

the test server - only non confidential data can be uploaded

Endpoint summary: Toxicokinetics, metabolism and distribution

Detail level: Administrative Data | Short description of key information | Key value for chemical safety assessment

all fields | Discussion

**Short description of key information**

No studies are available. Based on molecular structure, molecular weight, water solubility, and octanol-water partition coefficient it can be expected that both oral and dermal absorption rates are moderate, distribution in the body is not wide and that elimination occurs mainly by metabolism. The adverse effects seen in the oral 90-day study confirm that the substance has at least moderate oral absorption rate.

**Key value for chemical safety assessment**

Bioaccumulation potential: high bioaccumulation potential

Absorption rate - oral (%): 50

Absorption rate - dermal (%): 50

Absorption rate - inhalation (%): 100

**Discussion**

**ABSORPTION**

The physico-chemical characteristics of ECHA Substance (log Pow 4.7), molecular structure and the molecular mass are in a range suggestive of absorption from the gastro-intestinal tract subsequent to oral ingestion. This assumption of an oral absorption is confirmed by the data on subchronic oral toxicity. N-octanol/water partition coefficient and molecular weight of ECHA Substance are in ranges which do not favour high dermal absorption.

Di seguito è riportata una descrizione dei differenti campi disponibili nel sommario endpoint: Tossicocinetica, metabolismo e distribuzione:

#### 4.1.1 Breve descrizione delle informazioni chiave

In questo campo di testo, dovrebbero essere descritte le informazioni dello studio principale relative all'assorbimento, alla distribuzione, al metabolismo e all'escrezione oppure le osservazioni basate sulle proprietà fisico-chimiche.

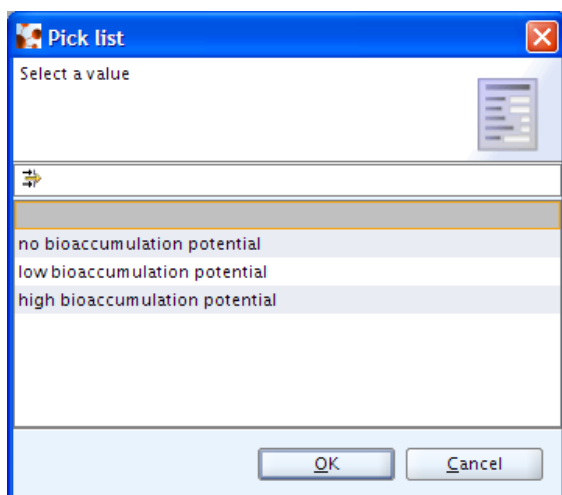
### 4.1.2 Valore chiave per la valutazione della sicurezza chimica

In questa sezione dovrebbero essere forniti i valori chiave sulle velocità di assorbimento e di bioaccumulo. Queste informazioni sono utilizzate per esempio nell'ambito di un'estrapolazione da via a via oppure per discutere la dose interna potenziale nella CSA.

#### 4.1.2.1 Potenziale di bioaccumulo

La voce finale sul potenziale di bioaccumulo può essere inserita scegliendo una delle voci disponibili nell'elenco di selezione (cfr. figura di seguito).

**Figura 3: elenco di selezione di IUCLID per il bioaccumulo**



Le informazioni sono generalmente basate sulle proprietà fisico-chimiche (log Kow, struttura molecolare e peso molecolare) e sul metabolismo (se le informazioni sono disponibili).

La motivazione per la scelta del valore indicato può essere chiarita nel campo di discussione di seguito.

#### 4.1.2.2 Velocità di assorbimento

Le informazioni sono generalmente basate sulle proprietà fisico-chimiche (log Kow, struttura molecolare e peso molecolare).

### 4.1.3 Discussione

L'interpretazione dei risultati dovrebbe essere condotta in questa sezione. Ciò comprende, per esempio:

- una discussione sulle potenziali lacune di dati;
- la pertinenza dei risultati per la valutazione dei rischi. Per esempio, la misura in cui i risultati provenienti da uno studio condotto su animali sono pertinenti per la salute umana.

## 4.2 Tossicità acuta (7.2)

Questo sommario endpoint di IUCLID comprende i seguenti elementi per ciascuna via di esposizione:

- un elenco di selezione per riportare la conclusione relativa a questo endpoint;

- un collegamento ai record di studio (sommari esaurienti di studio) a sostegno della conclusione;
- un campo di testo libero per la giustificazione della scelta di detto studio;
- un tipo di descrittore della dose (dall'elenco di selezione) e un valore per il livello con effetti identificato in detto studio;
- un campo di testo libero per caratterizzare la qualità dell'intera banca dati relativa a questo endpoint.

I seguenti campi di testo possono essere utilizzati per fornire informazioni consolidate per le tre vie:

- un campo di testo libero per descrivere le informazioni chiave estratte dai sommari esaurienti di studio;
- un campo di testo libero per aggiungere ulteriori chiarimenti e argomentazioni in merito alle conclusioni formulate per questo endpoint (Discussione);
- un campo di testo libero per confrontare il sommario endpoint con i criteri di classificazione ed etichettatura, allo scopo di giustificare la classificazione o la mancata classificazione.

**Figura 4: esempio da un sommario endpoint di IUCLID per tossicità acuta**

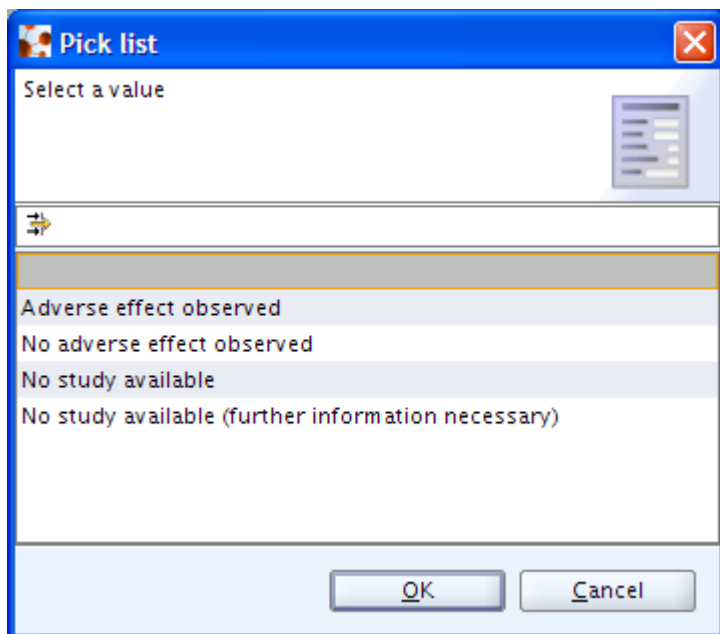
The screenshot displays the IUCLID software interface for an endpoint summary. The main window is titled "Endpoint summary: Acute Toxicity". On the left, a navigation tree shows the hierarchy of data, with "Acute Toxicity" selected. The main content area is divided into several sections:

- Administrative Data:** Contains a search bar and a "Detail level" dropdown set to "all fields".
- Acute toxicity: via oral route:**
  - Endpoint conclusion:** A dropdown menu showing "No adverse effect observed".
  - Endpoint selection:** A dropdown menu showing "Acute toxicity: oral.001 Smith & Jones 2005".
  - Justification for selection:** A text field containing "Only one study available".
  - Effect level:** A dropdown menu showing "discriminating dose" and a text field containing "2000" with a unit dropdown showing "mg/kg bw".
  - Quality of whole database:** A text field containing "The study is a GLP compliant and has Klimisch score 1."
- Acute toxicity: via inhalation route:**
  - Endpoint conclusion:** A dropdown menu showing "No adverse effect observed".
  - Endpoint selection:** A dropdown menu showing "Acute toxicity: inhalation.001; Baker et al. 2006".
  - Justification for selection:** A text field containing "Only one study available."

Per tutti e tre gli endpoint (tossicità acuta per via orale, per inalazione e cutanea), dovrebbe essere selezionata una "conclusione per l'endpoint". La conclusione per l'endpoint dovrebbe essere basata sulla mortalità degli animali. La natura e la reversibilità di effetti gravi diversi dalla mortalità dovrebbero essere presi in considerazione.

#### 4.2.1 Conclusione per l'endpoint

L'elenco di selezione disponibile per la conclusione per l'endpoint è:

**Figura 5: IUCLID per la conclusione per l'endpoint per tossicità acuta**

La seguente tabella offre una panoramica delle diverse opzioni disponibili in IUCLID.

Opzioni per la conclusione per l'endpoint	Quando l'opzione è appropriata
Effetti nocivi osservati	Se sono stati osservati mortalità o effetti gravi in uno degli studi. (Si noti che quegli animali la cui morte viene indotta per eutanasia in seguito allo stress e al dolore provocati dal composto dovrebbero essere registrati come decessi correlati al composto).
Nessun effetto nocivo osservato	Se è disponibile uno studio e se nessun animale è morto o non sono stati osservati effetti gravi al livello di dose limite.
Nessuno studio disponibile	Fornire giustificazione
Nessuno studio disponibile (necessarie ulteriori informazioni)	Non pertinente ai fini della tossicità acuta in quanto non è necessaria alcuna proposta di sperimentazione per condurre studi in conformità degli allegati VII o VIII

#### 4.2.2 Selezione dell'endpoint (selezione del sommario esauriente di studio)

In questa sezione è possibile selezionare un link al sommario esauriente di studio sul quale è basata la conclusione per il sommario endpoint. Attraverso questo collegamento la fonte originale delle informazioni rimane tracciabile per le successive fasi di valutazione e relazione. Dovrebbe essere scelto lo studio che comporta la maggiore preoccupazione. In linea di principio, se disponibili, devono essere utilizzati dati sull'uomo. Tuttavia un descrittore della dose attendibile è raramente disponibile sulla base di dati sull'uomo.

Quando si seleziona un sommario esauriente di studio devono essere presi in considerazione, fra gli altri, i seguenti fattori: 1) qualità dello studio, per esempio punteggio Klimisch, 2) durata dello studio, 3) se lo studio è oppure no conforme alla buona pratica di laboratorio. Se disponibili sono da preferirsi i dati di natura epidemiologica, purché siano attendibili e pertinenti.

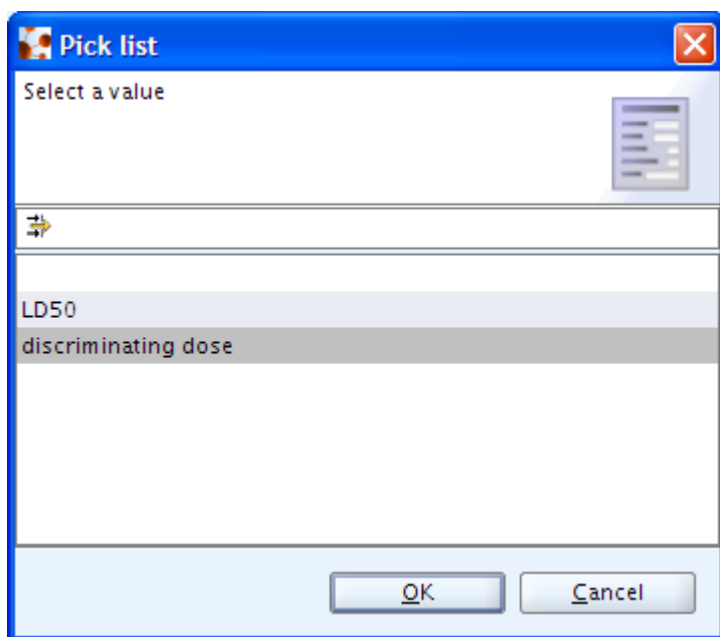
#### 4.2.3 Giustificazione della selezione

La giustificazione della selezione è particolarmente necessaria nei casi in cui non si sceglie lo

studio (sommario esauriente di studio) con il descrittore della dose più bassa. La giustificazione può comprendere, per esempio, il fatto che lo studio con il descrittore della dose più bassa è di bassa qualità o che gli effetti osservati non sono pertinenti per l'uomo. Se per un sommario endpoint non viene scelto alcun sommario esauriente di studio deve sempre essere fornita una giustificazione.

#### 4.2.4 Livello con effetti

Figura 6: elenco di selezione di IUCLID per livello con effetti di tossicità acuta



Generalmente dovrebbe essere scelto LD50 (LC50 per inalazione). Se non sono stati osservati effetti nocivi, il livello con effetti equivale alla dose limite.

#### 4.2.5 Qualità della banca dati nel complesso

Dovrebbero essere presi in considerazione i seguenti fattori, in quanto questi possono influenzare la valutazione dei pericoli:

- in che misura le informazioni a disposizione nel loro complesso soddisfano le prescrizioni del REACH in materia di dati determinate dal tonnellaggio (la completezza della banca dati)?
- affidabilità e coerenza fra studi differenti: dovrebbero essere presi in considerazione la qualità del metodo di prova, le dimensioni e il potere statistico del progetto di studio, la plausibilità biologica, i rapporti dose-risposta e le prove statistiche.

#### 4.2.6 Breve descrizione delle informazioni chiave

In questo campo dovrebbero essere riportati i principali risultati.

#### 4.2.7 Discussione

L'interpretazione dei risultati dovrebbe essere fornita in questa sezione. Ciò comprende, per esempio:

- discussione sulle potenziali lacune di dati,



- pertinenza dei risultati per la valutazione dei rischi. Per esempio, la misura in cui i risultati provenienti da uno studio condotto su animali sono pertinenti per la salute umana.

#### **4.2.8 Giustificazione per la classificazione o mancata classificazione**

Il sommario endpoint dovrebbe essere posto a confronto con i criteri di classificazione. Dovrebbero essere presentate le ragioni che comportano l'adesione o la mancata adesione ai criteri di classificazione.

Si noti che la classificazione in quanto tale viene riportata nella sezione 2 di IUCLID.

### **4.3 Irritazione/corrosione (7.3)**

Questo sommario endpoint di IUCLID comprende i seguenti elementi per ciascuna via di esposizione:

- un elenco di selezione per riportare la conclusione relativa a questo endpoint;
- un elenco di selezione per indicare il livello di effetto in maniera qualitativa.
- Per l'irritazione/corrosione della pelle o degli occhi sono ulteriormente disponibili i seguenti elementi:
- un collegamento ai record di studio (sommari esaurienti di studio) a sostegno della conclusione;
- un campo di testo libero per la giustificazione della scelta dello studio.

I seguenti campi di testo possono essere utilizzati per fornire informazioni consolidate per le tre vie:

- un campo di testo libero per una breve descrizione delle informazioni chiave estratte dai sommari esaurienti di studio
- un campo di testo libero per aggiungere ulteriori chiarimenti e argomentazioni in merito alle conclusioni formulate per questo endpoint (Discussione)
- un campo di testo libero per confrontare il sommario endpoint con i criteri di classificazione ed etichettatura, allo scopo di giustificare la classificazione o la mancata classificazione.

**Si noti che l'irritazione delle vie respiratorie non è contemplata in questa sezione.**

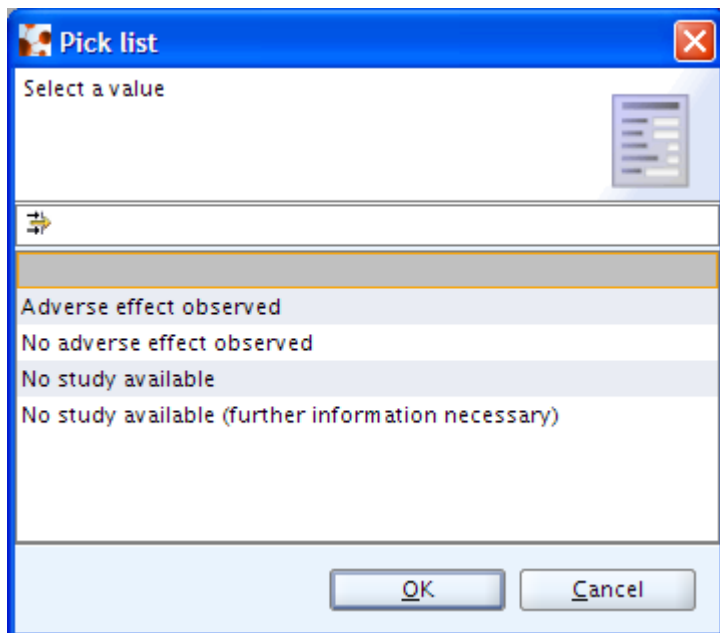
Figura 7: esempio da un sommario endpoint di IUCLID per irritazione

The screenshot displays the IUCLID software interface for an endpoint summary. On the left is a navigation tree with categories like '0 Related Information', '1 General Information', '2 Classification & Labelling and PBT asses', '3 Manufacture, use and exposure', '4 Physical and chemical properties', '5 Environmental fate and pathways', '6 Ecotoxicological information', and '7 Toxicological information'. Under '7 Toxicological information', 'Irritation / corrosion' is selected, showing sub-items '7.3.1 Skin irritation / corrosion' and '7.3.2 Eye irritation'. The main panel, titled 'Endpoint summary: Irritation / corrosion', has a 'Detail level' set to 'all fields'. It contains several tabs: 'Administrative Data', 'Respiratory irritation', 'Justification for classification or non-classification', 'Skin irritation / corrosion', and 'Eye irritation'. The 'Administrative Data' tab is active, showing a search icon. Below it, the 'Skin irritation / corrosion' section is expanded, displaying: 'Endpoint conclusion' as 'Adverse effect observed', 'Endpoint selection' as 'Skin irritation / corrosion.001; Watson et al. 2006', 'Justification for selection' as 'Only one study available.', and 'Effect level' as 'slightly irritating'. The 'Eye irritation' section is also expanded, showing: 'Endpoint conclusion' as 'Adverse effect observed', 'Endpoint selection' as 'Eye irritation.001; Watt et al. 2003', 'Justification for selection' as 'Only one study available.', and 'Effect level' as 'slightly irritating'.

### 4.3.1 Conclusione per l'endpoint

L'elenco di selezione disponibile per la conclusione per l'endpoint è:

**Figura 8: elenco di selezione di IUCLID per la conclusione per l'endpoint**



La seguente tabella offre una panoramica delle diverse opzioni disponibili.

Opzioni per la conclusione per l'endpoint	Quando l'opzione è appropriata
Effetti nocivi osservati	La sostanza risponde ai criteri di classificazione per irritazione/corrosione/gravi danni oculari
Nessun effetto nocivo osservato	La sostanza non risponde ai criteri di classificazione per l'endpoint corrispondente
Nessuno studio disponibile	Fornire giustificazione
Nessuno studio disponibile (necessarie ulteriori informazioni)	Non pertinente ai fini dell'irritazione/corrosione di pelle/occhi in quanto non è necessaria alcuna proposta di sperimentazione per condurre studi in conformità degli allegati VII o VIII

### 4.3.2 Selezione dell'endpoint (selezione del sommario esauriente di studio)

In questa sezione è possibile selezionare un link al sommario esauriente di studio sul quale è basata la conclusione per il sommario endpoint. Attraverso questo collegamento la fonte originale delle informazioni rimane tracciabile per le successive fasi di valutazione e relazione. Dovrebbe essere scelto lo studio che comporta la maggiore preoccupazione. In linea di principio, se disponibili, devono essere utilizzati dati sull'uomo. Tuttavia un descrittore della dose attendibile è raramente disponibile sulla base di dati sull'uomo.

Quando si seleziona un sommario esauriente di studio devono essere presi in considerazione, fra le altre cose, i seguenti fattori: 1) qualità dello studio, per esempio punteggio Klimisch, 2) durata dello studio, 3) se lo studio è oppure no conforme alla buona pratica di laboratorio. Se disponibili sono da preferirsi i dati di natura epidemiologica, purché siano attendibili e pertinenti.

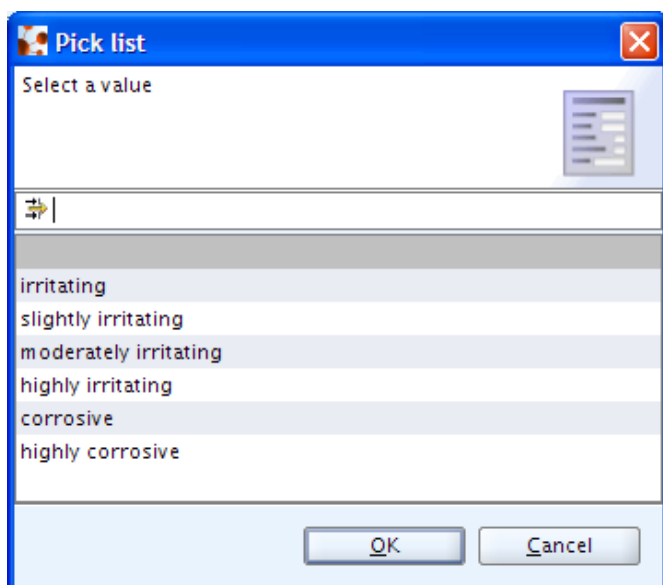
### 4.3.3 Giustificazione della selezione

La giustificazione della selezione è particolarmente necessaria nei casi in cui non si sceglie lo

studio (sommario esauriente di studio) con il descrittore della dose più bassa. La giustificazione può comprendere, per esempio, il fatto che lo studio con il descrittore della dose più bassa è di bassa qualità o che gli effetti osservati non sono pertinenti per l'uomo. Se per un sommario endpoint non viene scelto alcun sommario esauriente di studio deve sempre essere fornita una giustificazione.

#### 4.3.4 Livello con effetti

**Figura 9: elenco di selezione di IUCLID per livello con effetti di irritazione/corrosione di pelle/occhi**



Il livello con effetti dovrebbe essere selezionato solo se la sostanza risponde ai criteri di classificazione per la corrosione/irritazione. Se la sostanza è da classificare nella categoria 1A, 1B o 1C per la pelle e nella categoria 1 per gli occhi, dovrebbe essere scelto il livello con effetti "corrosivo". Se la sostanza è classificata nella categoria 2 (sia per la pelle sia per gli occhi), dovrebbe essere scelto il livello con effetti "irritante".

#### 4.3.5 Breve descrizione delle informazioni chiave

In questa sezione dovrebbero essere presentati i principali risultati degli studi selezionati.

#### 4.3.6 Discussione

L'interpretazione dei risultati dovrebbe essere fornita in questa sezione. Ciò comprende, per esempio:

- discussione sulle potenziali lacune di dati;
- pertinenza dei risultati per la valutazione dei rischi. Per esempio, la misura in cui i risultati provenienti da uno studio condotto su animali sono pertinenti per la salute umana.

#### 4.3.7 Giustificazione per la classificazione o mancata classificazione

In questa sezione le conclusioni per l'endpoint dovrebbero essere poste a confronto con i criteri di classificazione. Dovrebbero essere presentate le ragioni che comportano l'adesione o la mancata adesione ai criteri di classificazione. Si noti che la classificazione in quanto tale viene riportata nella sezione 2 di IUCLID. Si noti anche che per l'endpoint irritazione/corrosione le conclusioni sono tratte dalla classificazione. Se applicabile, dovrebbero essere chiarite le

ragioni per cui gli effetti nocivi riportati nei sommari esaurienti di studio non conducono alla classificazione della sostanza (e pertanto "no hazard identified", "nessun pericolo identificato").

#### 4.4 Sensibilizzazione (7.4)

Questo sommario endpoint di IUCLID comprende i seguenti elementi per ciascuna via di esposizione:

- un elenco di selezione per riportare la conclusione relativa a questo endpoint;
- un collegamento al record di studio (sommario esauriente di studio) a sostegno della conclusione;
- un campo di testo libero per la giustificazione della scelta dello studio;
- un campo di testo libero per una breve descrizione delle informazioni chiave estratte dai sommari esaurienti di studio;
- un campo di testo libero per aggiungere ulteriori chiarimenti e argomentazioni in merito alle conclusioni formulate per questo endpoint (Discussione).

Il seguente campo di testo può essere utilizzato per fornire informazioni consolidate per le due vie:

- un campo di testo libero per confrontare il sommario endpoint con i criteri di classificazione ed etichettatura, allo scopo di giustificare la classificazione o la mancata classificazione.

**Si noti che questa sezione non contempla la sensibilizzazione delle vie respiratorie.**

**Figura 10: esempio del sommario endpoint di IUCLID per la sensibilizzazione della pelle**

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

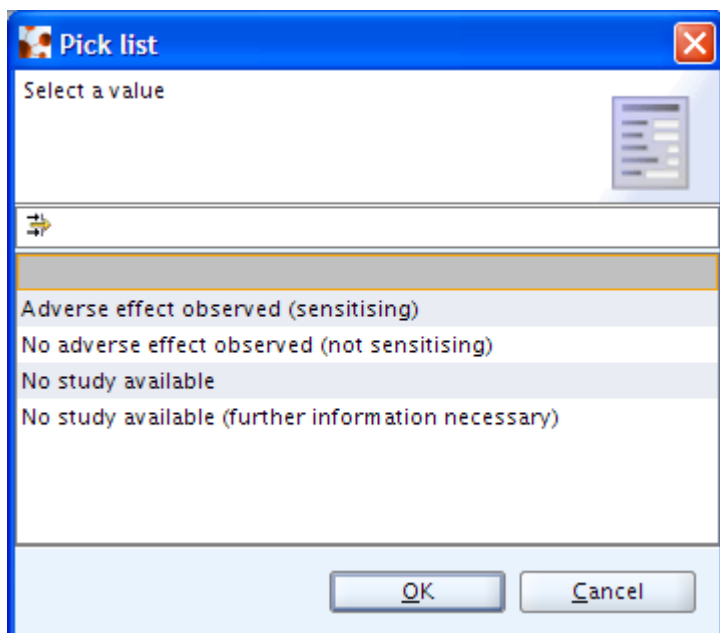
- Administrative Data:** A section for administrative information.
- Skin sensitisation:** This section contains:
  - Endpoint conclusion:** A dropdown menu showing "No adverse effect observed (not sensitising)".
  - Endpoint selection:** A dropdown menu showing "Skin sensitisation.001; Smith & Jones 2004".
  - Justification for selection:** A text field containing "Only one study available".
- Short description of key information:** A text field containing "No positive reactions were observed in the Guinea pig maximisation test for the test substance."
- Discussion:** A text field containing "Guinea pig maximisation test is probably not as sensitive test for skin sensitisation as the local lymph node assay. Therefore, the results should be cautiously. However, no further testing is needed."

The interface also features a navigation pane on the left with a tree view of categories such as "7.4 Sensitisation" and "7.4.1 Skin sensitisation".

#### 4.4.1 Conclusione per l'endpoint

L'elenco di selezione disponibile per la conclusione per l'endpoint è:

**Figura 11: elenco di selezione di IUCLID per la conclusione per l'endpoint relativa alla sensibilizzazione**



La seguente tabella offre una panoramica delle diverse opzioni disponibili.

Opzioni per la conclusione per l'endpoint	Quando l'opzione è appropriata
Effetti nocivi osservati	La sostanza è classificata per la sensibilizzazione
Nessun effetto nocivo osservato	La sostanza non è classificata per la sensibilizzazione
Nessuno studio disponibile	Fornire giustificazione
Nessuno studio disponibile (necessarie ulteriori informazioni)	Non pertinente ai fini della sensibilizzazione in quanto non è necessaria alcuna proposta di sperimentazione per condurre studi in conformità degli allegati VII o VIII

#### 4.4.2 Selezione dell'endpoint (selezione del sommario esauriente di studio)

In questa sezione è possibile selezionare un link al sommario esauriente di studio sul quale è basata la conclusione per il sommario endpoint. Attraverso questo collegamento la fonte originale delle informazioni rimane tracciabile per le successive fasi di valutazione e relazione. Dovrebbe essere scelto lo studio che comporta la maggiore preoccupazione. In linea di principio, se disponibili, devono essere utilizzati dati sull'uomo. Tuttavia un descrittore della dose attendibile è raramente disponibile sulla base di dati sull'uomo.

Quando si seleziona un sommario esauriente di studio devono essere presi in considerazione, fra gli altri, i seguenti fattori: 1) qualità dello studio, per esempio punteggio Klimisch, 2) durata dello studio, 3) se lo studio è oppure no conforme alla buona pratica di laboratorio. Se disponibili sono da preferirsi i dati di natura epidemiologica o altri dati sull'uomo, purché siano attendibili e pertinenti.

#### 4.4.3 Giustificazione della selezione

La giustificazione della selezione è particolarmente necessaria nei casi in cui non si sceglie lo studio (sommario esauriente di studio) con il descrittore della dose più bassa. La giustificazione

può comprendere, per esempio, il fatto che lo studio con il descrittore della dose più bassa è di bassa qualità o che gli effetti osservati non sono pertinenti per l'uomo. Se per un sommario endpoint non viene scelto alcun sommario esauriente di studio deve sempre essere fornita una giustificazione.

#### 4.4.4 Breve descrizione delle informazioni chiave

In questo campo dovrebbero essere riportati i principali risultati.

#### 4.4.5 Discussione

L'interpretazione dei risultati dovrebbe essere fornita in questa sezione. Ciò comprende, per esempio:

- discussione sulle potenziali lacune di dati;
- pertinenza dei risultati per la valutazione dei rischi. Per esempio, la misura in cui i risultati provenienti da uno studio condotto su animali sono pertinenti per la salute umana.

#### 4.4.6 Giustificazione per la classificazione o mancata classificazione

In questa sezione le conclusioni per l'endpoint dovrebbero essere poste a confronto con i criteri di classificazione. Dovrebbero essere presentate le ragioni che comportano l'adesione o la mancata adesione ai criteri di classificazione. Si noti che la classificazione in quanto tale viene riportata nella sezione 2 di IUCLID.

### 4.5 Tossicità a dose ripetuta (7.5)

Questa sezione si applica anche agli endpoint 7.9.1 Neurotossicità e 7.9.2 Immunotossicità. Questo sommario endpoint di IUCLID comprende i seguenti elementi per ciascuna via di esposizione:

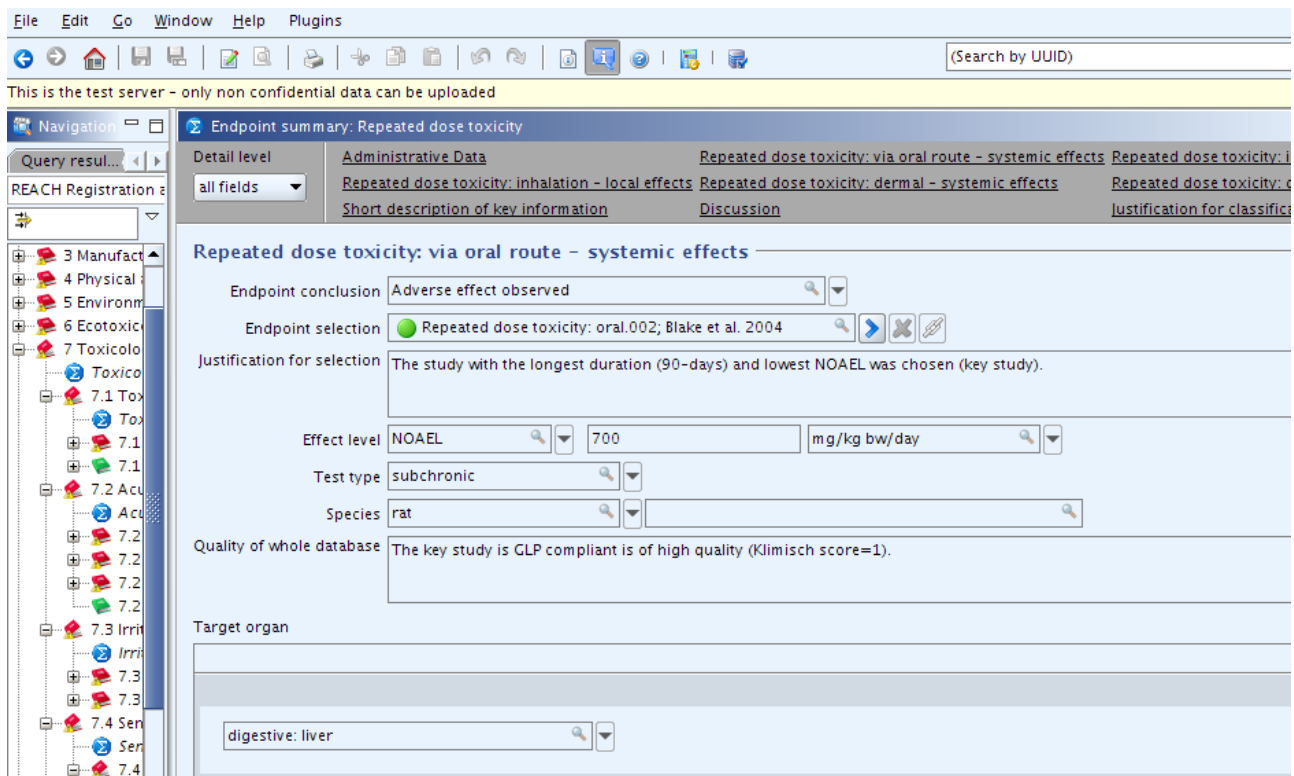
- un elenco di selezione per riportare la conclusione relativa a questo endpoint;
- un collegamento ai record di studio (sommari esaurienti di studio) a sostegno della conclusione;
- un campo di testo libero per la giustificazione della scelta dello studio;
- il tipo di descrittore della dose (dall'elenco di selezione) e un valore per il livello con effetti identificato in detto studio;
- un elenco di selezione per il tipo di prova e un elenco di selezione per la specie utilizzata in detto studio;
- un campo di testo libero per caratterizzare la qualità dell'intera banca dati relativa a questo endpoint;
- un elenco di selezione per indicare l'organo bersaglio di maggiore preoccupazione.

I seguenti campi di testo possono essere utilizzati per fornire informazioni consolidate per le tre vie (orale, cutanea e inalazione):

- un campo di testo libero per una breve descrizione delle informazioni chiave estratte dai sommari esaurienti di studio
- un campo di testo libero per aggiungere ulteriori chiarimenti e argomentazioni in merito alle conclusioni formulate per questo endpoint (Discussione)

- un campo di testo libero per confrontare il sommario endpoint con i criteri di classificazione ed etichettatura, allo scopo di giustificare la classificazione o la mancata classificazione.

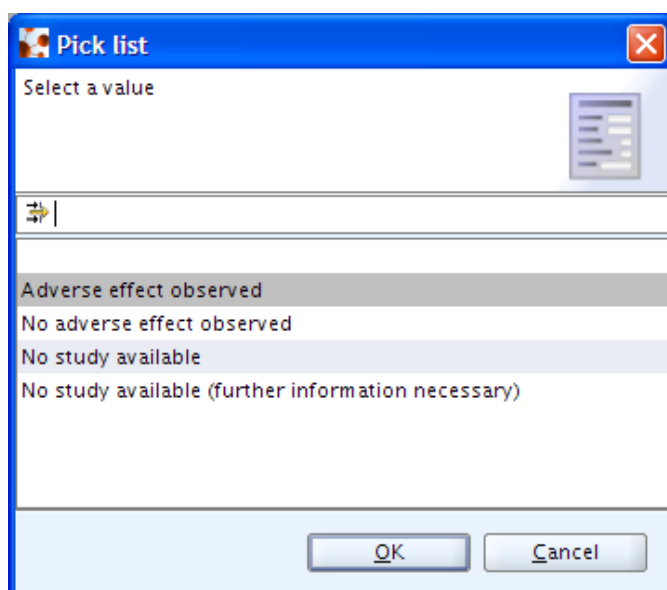
**Figura 12: esempio da un sommario endpoint di IUCLID per tossicità a dose ripetuta**



#### 4.5.1 Conclusione per l'endpoint

L'elenco di selezione disponibile per la conclusione per l'endpoint è:

**Figura 13: elenco di selezione di IUCLID per la conclusione per l'endpoint relativa alla tossicità a dose ripetuta**





La seguente tabella offre una panoramica delle diverse opzioni disponibili.

Opzioni per la conclusione per l'endpoint	Quando l'opzione è appropriata
Effetti nocivi osservati	Effetti nocivi osservati in corrispondenza o al di sotto del livello dose limite
Nessun effetto nocivo osservato	Nessun effetto nocivo osservato in corrispondenza o al di sotto del livello dose limite
Nessuno studio disponibile	Fornire giustificazione
Nessuno studio disponibile (necessarie ulteriori informazioni)	Il fascicolo contiene una proposta di sperimentazione per la tossicità a dose ripetuta (studio di 90 giorni)

#### 4.5.2 Selezione dell'endpoint (selezione del sommario esauriente di studio)

In questa sezione è possibile selezionare un link al sommario esauriente di studio sul quale è basata la conclusione per il sommario endpoint. Attraverso questo collegamento la fonte originale delle informazioni rimane tracciabile per le successive fasi di valutazione e relazione. Dovrebbe essere scelto lo studio che comporta la maggiore preoccupazione. In linea di principio, se disponibili, devono essere utilizzati dati sull'uomo. Tuttavia un descrittore della dose attendibile è raramente disponibile sulla base di dati sull'uomo.

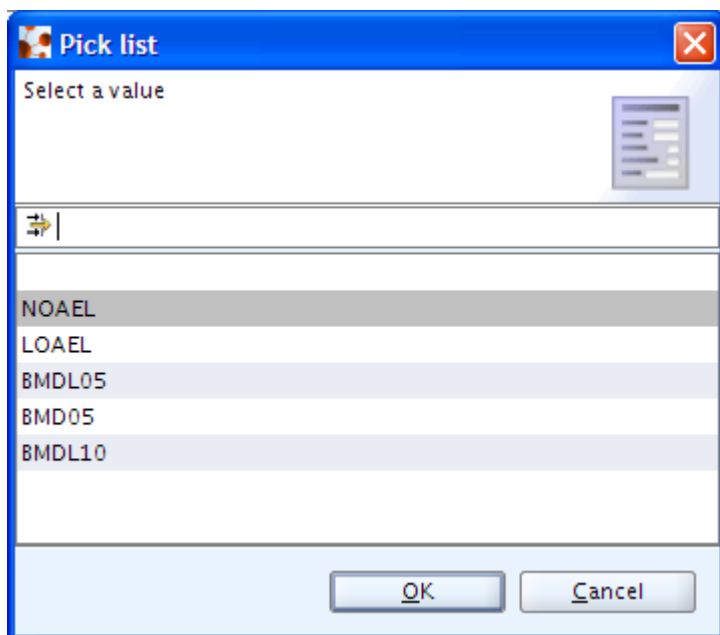
Quando si seleziona un sommario esauriente di studio devono essere presi in considerazione, fra le altre cose, i seguenti fattori: 1) qualità dello studio, per esempio punteggio Klimisch, 2) durata dello studio, 3) se lo studio è oppure no conforme alla buona pratica di laboratorio. Se disponibili sono da preferirsi i dati di natura epidemiologica, purché siano attendibili e pertinenti.

#### 4.5.3 Giustificazione della selezione

Una giustificazione specifica per la selezione è necessaria qualora sia stato scelto uno studio a breve termine (per esempio studio di 28 giorni) anziché uno studio a lungo termine (per esempio studio di 90 giorni), uno studio di bassa qualità anziché uno di alta qualità o uno studio non conforme alla buona pratica di laboratorio anziché uno ad essa conforme.

#### 4.5.4 Livello con effetti

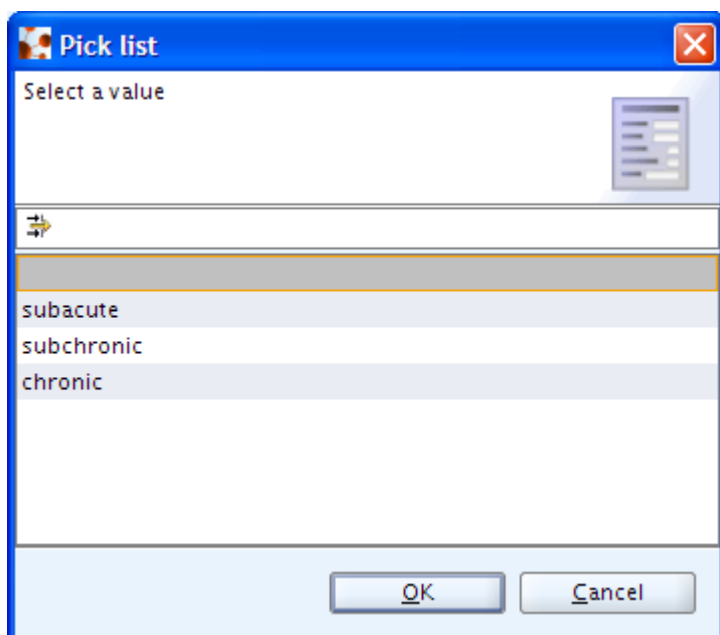
Figura 14: elenco di selezione di IUCLID per il livello con effetti relativo alla tossicità a dose ripetuta



Il descrittore della dose primario in questo sommario endpoint è il NOAEL o la NOAEC, in alcuni studi anche il BMDL (livello dose di riferimento). Il LOAEL o la LOAEC dovrebbero essere utilizzati solo se non è disponibile un/a NOAEL/NOAEC. Se il descrittore della dose nel sommario esauriente di studio è espresso in ppm/ppb, questo deve essere prima convertito in ng/m<sup>3</sup> o µg/m<sup>3</sup> o mg/m<sup>3</sup>. Per le vie d'esposizione cutanea e per inalazione esiste anche la possibilità di riportare i risultati su effetti locali.

#### 4.5.5 Tipo di prova

Figura 15: elenco di selezione di IUCLID per il tipo di prova relativo alla tossicità a dose ripetuta

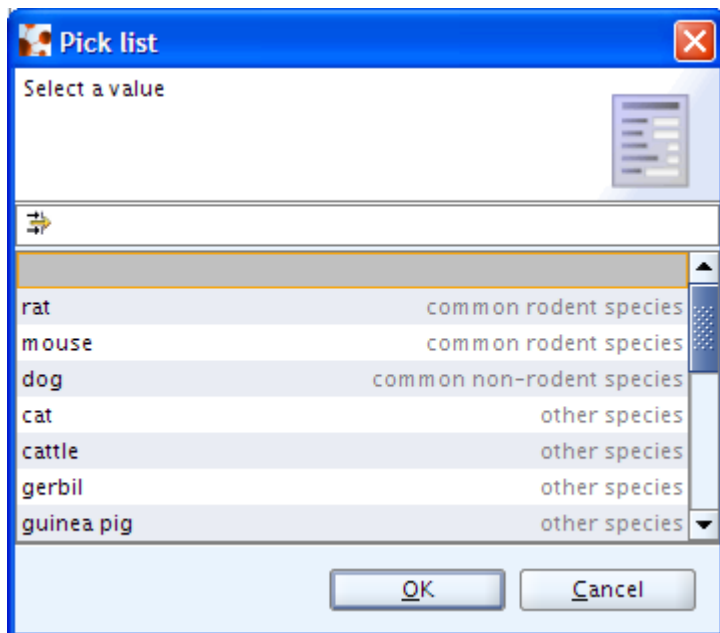


Il tipo di prova dovrebbe essere lo stesso presente nel sommario esauriente di studio

selezionato. Questa informazione è utilizzata nella determinazione del DNEL.

#### 4.5.6 Specie

Figura 16: elenco di selezione di IUCLID per le specie per la tossicità a dose ripetuta



Le specie selezionate dovrebbero essere le stesse del sommario esauriente di studio selezionato.

#### 4.5.7 Qualità della banca dati nel complesso

Dovrebbero essere presi in considerazione i seguenti fattori, in quanto questi possono influenzare la valutazione dei pericoli:

- in che misura le informazioni a disposizione nel loro complesso soddisfano le prescrizioni del REACH in materia di dati determinate dal tonnellaggio (la completezza della banca dati);
- affidabilità e coerenza fra studi differenti. In questa sezione dovrebbero essere presi in considerazione la qualità del metodo di prova, le dimensioni e il potere statistico del progetto di studio, la plausibilità biologica, i rapporti dose-risposta e le prove statistiche.

#### 4.5.8 Organo bersaglio

Se vi sono diversi organi bersaglio dovrebbe essere selezionato quello in cui gli effetti nocivi suscitano le maggiori preoccupazioni, vale a dire l'organo associato al descrittore della dose.

#### 4.5.9 Breve descrizione delle informazioni chiave

In questo campo dovrebbero essere riportati i principali risultati.

#### 4.5.10 Discussione

L'interpretazione dei risultati dovrebbe essere fornita in questa sezione. Ciò comprende, per esempio:

- una discussione sulle potenziali lacune di dati;

- la pertinenza dei risultati per la valutazione dei rischi. Per esempio, la misura in cui i risultati provenienti da uno studio condotto su animali sono pertinenti per la salute umana.

#### 4.5.11 Giustificazione per la classificazione o mancata classificazione

In questa sezione le conclusioni per l'endpoint dovrebbero essere poste a confronto con i criteri di classificazione. Dovrebbero essere presentate le ragioni che comportano l'adesione o la mancata adesione ai criteri di classificazione. Si noti che la classificazione in quanto tale viene riportata nella sezione 2 di IUCLID.

### 4.6 Tossicità genetica (7.6)

Questo sommario endpoint di IUCLID comprende i seguenti elementi:

- un elenco di selezione per riportare la conclusione relativa a questo endpoint;
- un collegamento ai record di studio (sommari esaurienti di studio) a sostegno della conclusione;
- un campo di testo libero per la giustificazione della scelta dello studio;
- un campo di testo libero per una breve descrizione delle informazioni chiave estratte dai sommari esaurienti di studio;
- un campo di testo libero per aggiungere ulteriori chiarimenti e argomentazioni in merito alle conclusioni formulate per questo endpoint (Discussione);
- un campo di testo libero per confrontare il sommario endpoint con i criteri di classificazione ed etichettatura, allo scopo di giustificare la classificazione o la mancata classificazione.

Figura 17: esempio da un sommario endpoint di IUCLID per tossicità genetica

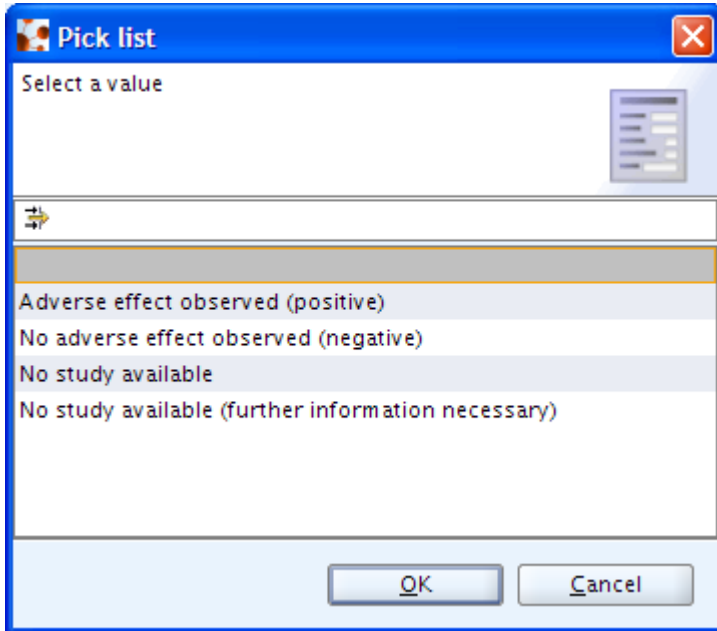
The screenshot displays the IUCLID software interface for an endpoint summary. The main window is titled "Endpoint summary: Genetic toxicity". It features a navigation pane on the left showing a tree structure of endpoints, with "7.6 Genetic toxicity" selected. The main content area is divided into three sections:

- Administrative Data:** This section contains a dropdown for "Endpoint conclusion" set to "No adverse effect observed (negative)", an "Endpoint selection" field, and a "Justification for selection" text area containing the text: "No study was selected, since all three in vitro studies were negative."
- Short description of key information:** This section contains a text area with the text: "Clearly negative in vitro studies - both with and without metabolic activation."
- Discussion:** This section contains a text area with the text: "The substance has no structural alerts for mutagenicity. Furthermore, in vitro studies were GLP compliant and of high quality (Klimisch score=1). Therefore, there is no reason to believe that these results would not be applicable to humans."

### 4.6.1 Conclusione per l'endpoint

L'elenco di selezione disponibile per la conclusione per l'endpoint è:

**Figura 18:** elenco di selezione di IUCLID per la conclusione per l'endpoint relativa alla tossicità genetica



La seguente tabella offre una panoramica delle diverse opzioni disponibili:

Opzioni per la conclusione per l'endpoint	Quando l'opzione è appropriata
Effetti nocivi osservati	La sostanza è mutagena, per esempio studio <i>in vivo</i> positivo per uno qualunque degli endpoint (mutazione genetica/aberrazione cromosomica).
Nessun effetto nocivo osservato	La sostanza non è mutagena. Conclusione generale: la sostanza non è mutagena.
Nessuno studio disponibile	Fornire giustificazione
Nessuno studio disponibile (necessarie ulteriori informazioni)	Il fascicolo contiene una proposta di sperimentazione per genotossicità <i>in vivo</i>

#### 4.6.2 Selezione dell'endpoint (selezione del sommario esauriente di studio)

Un sommario esauriente di studio dovrebbe essere selezionato in quelle situazioni in cui è disponibile un solo studio *in vitro* (sostanze dell'allegato VII) o in cui nel fascicolo è presente un solo studio positivo (*in vitro* o *in vivo*). In tutti gli altri casi non è necessario selezionare un sommario esauriente di studio.

### 4.6.3 Giustificazione della selezione

Qualora sia stato scelto lo studio a breve termine al posto dello studio a lungo termine, uno studio di bassa qualità invece di uno studio di alta qualità oppure uno studio non conforme alla buona pratica di laboratorio anziché uno a essa conforme è necessaria una giustificazione per la selezione.

### 4.6.4 Breve descrizione delle informazioni chiave

In questo campo dovrebbero essere riportati i principali risultati.

### 4.6.5 Discussione

L'interpretazione dei risultati dovrebbe essere fornita in questa sezione. Ciò comprende, per esempio:

- una discussione sulle potenziali lacune di dati;
- la pertinenza dei risultati per la valutazione dei rischi. Per esempio, la misura in cui i risultati provenienti da uno studio condotto su animali sono pertinenti per la salute umana.

### 4.6.6 Giustificazione per la classificazione o mancata classificazione

In questa sezione le conclusioni per l'endpoint dovrebbero essere poste a confronto con i criteri di classificazione. Dovrebbero essere presentate le ragioni che comportano l'adesione o la mancata adesione ai criteri di classificazione. Si noti che la classificazione in quanto tale dovrebbe essere presentata nella sezione 2 di IUCLID.

## 4.7 Cancerogenicità (7.7)

Questo sommario endpoint di IUCLID comprende i seguenti elementi per ciascuna via di esposizione:

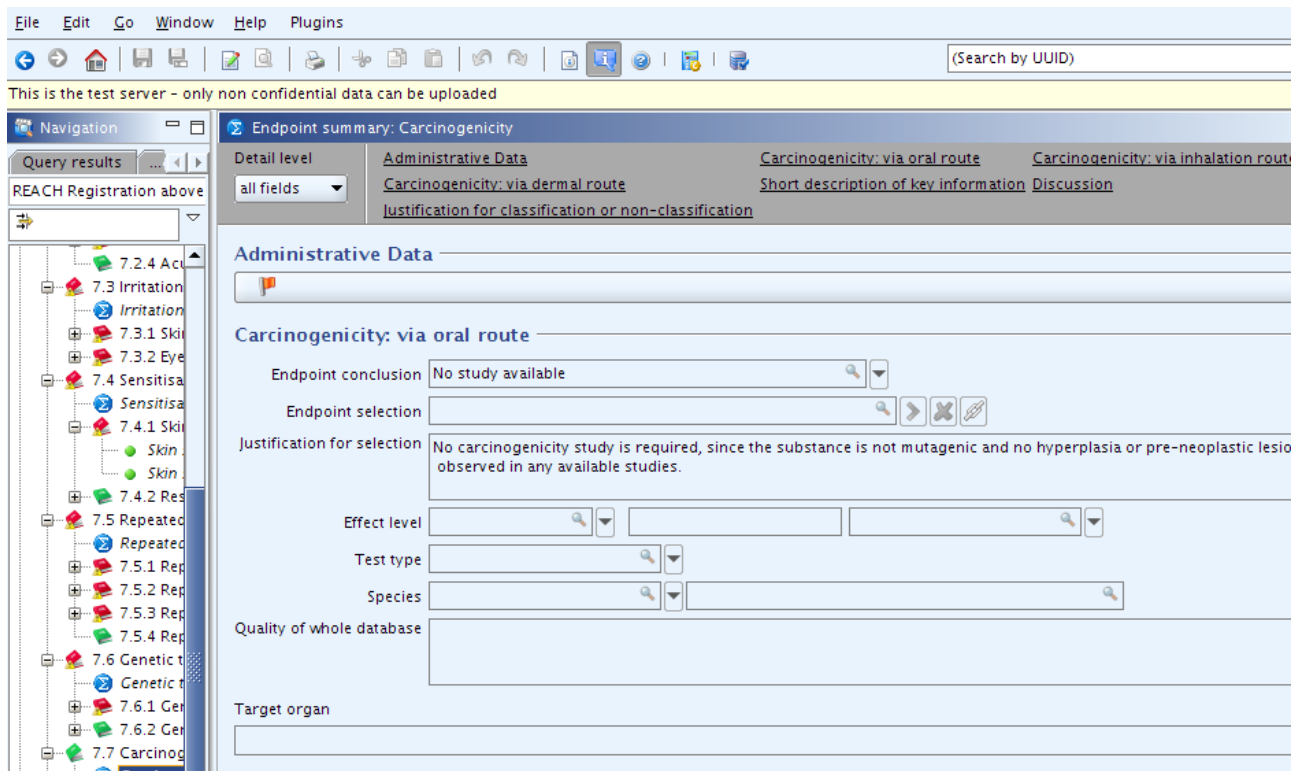
- un elenco di selezione per riportare la conclusione relativa a questo endpoint;
- un collegamento ai record di studio (sommari esaurienti di studio) a sostegno della conclusione;
- un campo di testo libero per la giustificazione della scelta dello studio;
- un tipo di descrittore della dose (dall'elenco di selezione) e un valore per il livello con effetti identificato in detto studio;
- un elenco di selezione per il tipo di prova e un elenco di selezione per la specie utilizzata in detto studio;
- un campo di testo libero per caratterizzare la qualità dell'intera banca dati relativa a questo endpoint;
- un elenco di selezione per indicare l'organo bersaglio di maggiore preoccupazione.

I seguenti campi di testo possono essere utilizzati per fornire informazioni consolidate per le tre vie (orale, cutanea e inalazione):

- un campo di testo libero per una descrizione delle informazioni chiave estratte dai sommari esaurienti di studio;
- un campo di testo libero per aggiungere ulteriori chiarimenti e argomentazioni in merito alle conclusioni formulate per questo endpoint (Discussione);

- un campo di testo libero per confrontare il sommario endpoint con i criteri di classificazione ed etichettatura, allo scopo di giustificare la classificazione o la mancata classificazione.

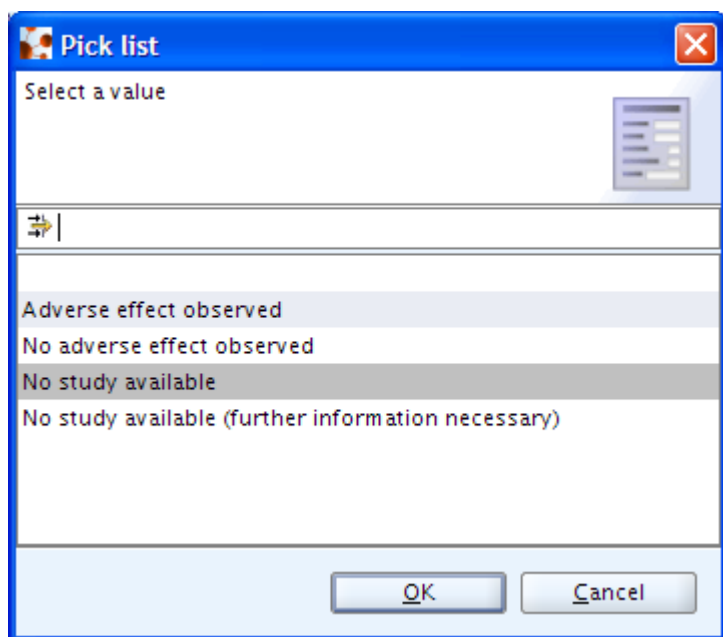
**Figura 19: esempio da un sommario endpoint di IUCLID per la cancerogenicità quando non è disponibile alcuno studio**



#### 4.7.1 Conclusione per l'endpoint

L'elenco di selezione disponibile per la conclusione per l'endpoint è:

**Figura 20: elenco di selezione di IUCLID per la conclusione per l'endpoint relativa alla cancerogenicità**





La seguente tabella chiarisce le differenti opzioni possibili.

Opzioni per la conclusione per l'endpoint	Quando l'opzione è appropriata
Effetti nocivi osservati	La sostanza è cancerogena
Nessun effetto nocivo osservato	Non è stata riscontrata cancerogenicità della sostanza nello studio o negli studi a disposizione
Nessuno studio disponibile	Fornire giustificazione
Nessuno studio disponibile (necessarie ulteriori informazioni)	Il fascicolo contiene una proposta di sperimentazione per la cancerogenicità

#### 4.7.2 Selezione dell'endpoint (selezione del sommario esauriente di studio)

In questa sezione è possibile selezionare un link al sommario esauriente di studio sul quale è basata la conclusione per il sommario endpoint. Attraverso questo collegamento la fonte originale delle informazioni rimane tracciabile per le successive fasi di valutazione e relazione. Dovrebbe essere scelto lo studio che comporta la maggiore preoccupazione. In linea di principio, se disponibili, devono essere utilizzati dati sull'uomo. Tuttavia un descrittore della dose attendibile è raramente disponibile sulla base di dati sull'uomo.

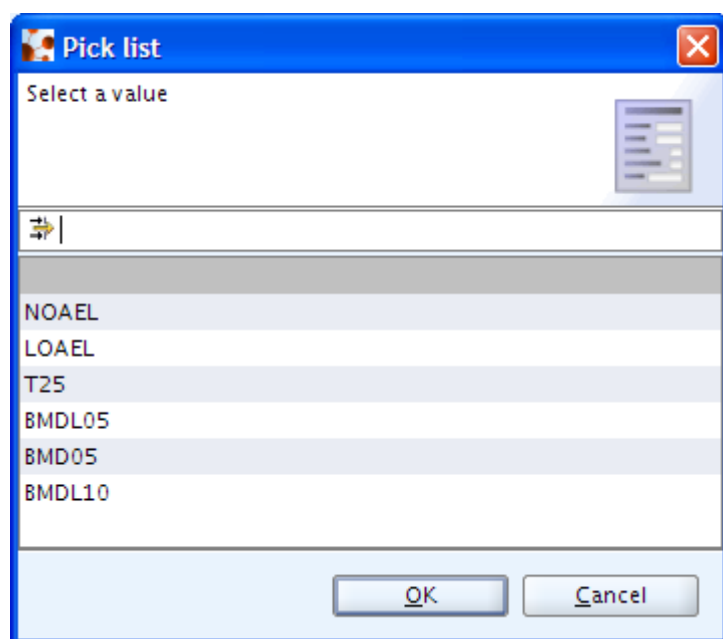
Quando si seleziona un sommario esauriente di studio devono essere presi in considerazione, fra le altre cose, i seguenti fattori: 1) qualità dello studio, per esempio punteggio Klimisch, 2) durata dello studio, 3) se lo studio è oppure no conforme alla buona pratica di laboratorio. Se disponibili sono da preferirsi i dati di natura epidemiologica, purché siano attendibili e pertinenti.

#### 4.7.3 Giustificazione della selezione

Qualora sia stato scelto uno studio a breve termine al posto di uno studio a lungo termine, uno studio di bassa qualità invece di uno studio di alta qualità oppure uno studio non conforme alla buona pratica di laboratorio anziché uno a essa conforme è necessaria una giustificazione per la selezione.

#### 4.7.4 Livello con effetti

Figura 21: elenco di selezione di IUCLID per il livello con effetti relativo alla cancerogenicità



La selezione del descrittore della dose dovrebbe fare riferimento esclusivamente agli effetti cancerogeni. Altri effetti e descrittori della dose dovrebbero essere riportati nella sezione "Short description of key information" (breve descrizione delle informazioni chiave).

Se si suppone che non vi sia una soglia di cancerogenicità si dovrebbe selezionare T25. Se è stata identificata una soglia di cancerogenicità devono essere selezionati altri descrittori della dose.

#### **4.7.5 Tipo di prova**

La maggior parte degli studi *in vivo* sulla cancerogenicità sono studi cronici.

#### **4.7.6 Specie**

Le specie dovrebbero essere le stesse riportate nel sommario esauriente di studio selezionato.

#### **4.7.7 Qualità della banca dati nel complesso**

Dovrebbero essere presi in considerazione i seguenti fattori, in quanto questi possono influenzare la valutazione dei pericoli:

- in che misura le informazioni a disposizione nel loro complesso soddisfano le prescrizioni del REACH in materia di dati determinate dal tonnellaggio (completezza della banca dati);
- affidabilità e coerenza fra studi differenti. In questa sezione dovrebbero essere presi in considerazione la qualità del metodo di prova, le dimensioni e il potere statistico del progetto di studio, la plausibilità biologica, i rapporti dose-risposta e le prove statistiche.

#### **4.7.8 Organo bersaglio**

Dovrebbe essere specificato l'organo in cui il cancro è stato osservato. Se il cancro è stato osservato in diversi organi, dovrebbe essere selezionato l'organo bersaglio in cui gli effetti nocivi suscitano le maggiori preoccupazioni, vale a dire l'organo associato al descrittore della dose.

#### **4.7.9 Breve descrizione delle informazioni chiave**

In questo campo dovrebbero essere riportati i principali risultati.

#### **4.7.10 Discussione**

L'interpretazione dei risultati dovrebbe essere fornita in questa sezione. Ciò comprende, per esempio:

- una discussione sulle potenziali lacune di dati;
- la pertinenza dei risultati per la valutazione dei rischi. Per esempio, la misura in cui i risultati provenienti da uno studio condotto su animali sono pertinenti per la salute umana.

#### **4.7.11 Giustificazione per la classificazione o mancata classificazione**

In questa sezione le conclusioni per l'endpoint dovrebbero essere poste a confronto con i criteri di classificazione. Dovrebbero essere presentate le ragioni che comportano l'adesione o la mancata adesione ai criteri di classificazione. Si noti che la classificazione in quanto tale viene riportata nella sezione 2 di IUCLID.

## 4.8 Tossicità per la riproduzione (7.8)

Questo sommario endpoint di IUCLID comprende i seguenti elementi per ciascuna via d'esposizione e in forma separata per la tossicità per la fertilità e per lo sviluppo:

- un elenco di selezione per riportare la conclusione relativa a questo endpoint;
- un collegamento ai record di studio (sommari esaurienti di studio) a sostegno della conclusione;
- un campo di testo libero per la giustificazione della scelta dello studio;
- un tipo di descrittore della dose (dall'elenco di selezione) e un valore per il livello con effetti identificato in detto studio;
- un elenco di selezione per il tipo di prova e un elenco di selezione per le specie utilizzate in detto studio;
- un campo di testo libero per caratterizzare la qualità dell'intera banca dati relativa a questo endpoint.

I seguenti campi di testo libero possono essere utilizzati separatamente per fornire informazioni consolidate in merito alla tossicità per la fertilità e per lo sviluppo attraverso le tre vie d'esposizione:

- un campo di testo libero per una descrizione delle informazioni chiave estratte dai sommari esaurienti di studio;
- un campo di testo libero per aggiungere ulteriori chiarimenti e argomentazioni in merito alle conclusioni formulate per questo endpoint (Discussione);
- un campo di testo libero per confrontare il sommario endpoint con i criteri di classificazione ed etichettatura, allo scopo di giustificare la classificazione o la mancata classificazione.

**Figura 22: esempio da un sommario endpoint di IUCLID per la tossicità per la riproduzione**

The screenshot displays the IUCLID software interface for an endpoint summary. The main window is titled "Endpoint summary: Toxicity to reproduction". It features a navigation pane on the left with a tree view of the data structure. The main content area is divided into several sections:

- Administrative Data:** Contains a search bar and a list of studies.
- Effects on fertility:** This section is expanded to show "Effect on fertility: via oral route". It includes:
  - Endpoint conclusion:** A dropdown menu set to "Adverse effect observed".
  - Endpoint selection:** A dropdown menu set to "Two-generation study in rats; Smith et al. 2006".
  - Justification for selection:** A text field containing "Only one two-generation study available".
  - Effect level:** A dropdown menu set to "NOAEL", a text input field with "700", and a dropdown menu set to "mg/kg bw/day".
  - Test type:** A dropdown menu set to "subchronic".
  - Species:** A dropdown menu set to "rat".
- Quality of whole database:** A text field at the bottom containing the text: "Two studies available (screening study and two-generation study), of which screening study has Klimisch score=2 and the two-generation study has Klimisch score=1. The overall quality of the database is therefore high."

### 4.8.1 Conclusione per l'endpoint

L'elenco di selezione disponibile per la conclusione per l'endpoint è:

La seguente tabella chiarisce le differenti opzioni possibili.

Opzioni per la conclusione per l'endpoint	Quando l'opzione è appropriata
Effetti nocivi osservati	Effetti nocivi sulla riproduzione osservati in corrispondenza o al di sotto del livello dose limite
Nessun effetto nocivo osservato	Nessun effetto nocivo sulla riproduzione osservato in corrispondenza o al di sotto del livello dose limite
Nessuno studio disponibile	Fornire giustificazione
Nessuno studio disponibile (necessarie ulteriori informazioni)	Il fascicolo contiene una proposta di sperimentazione per la tossicità per la riproduzione (solo per gli studi a norma degli allegati IX e X)

### 4.8.2 Selezione dell'endpoint

In questa sezione è possibile selezionare un link al sommario esauriente di studio sul quale è basata la conclusione per il sommario endpoint. Attraverso questo collegamento la fonte originale delle informazioni rimane tracciabile per le successive fasi di valutazione e relazione. Dovrebbe essere scelto lo studio che comporta la maggiore preoccupazione. In linea di principio, se disponibili, devono essere utilizzati dati sull'uomo. Tuttavia un descrittore della dose attendibile è raramente disponibile sulla base di dati sull'uomo.

Quando si seleziona un sommario esauriente di studio devono essere presi in considerazione, fra gli altri, i seguenti fattori: 1) qualità dello studio, per esempio punteggio Klimisch, 2) durata dello studio, 3) se lo studio è oppure no conforme alla buona pratica di laboratorio. Se disponibili sono da preferirsi i dati di natura epidemiologica, purché siano attendibili e pertinenti.

### 4.8.3 Giustificazione della selezione

Qualora sia stato scelto uno studio a breve termine al posto di uno studio a lungo termine, uno studio di bassa qualità invece di uno studio di alta qualità oppure uno studio non conforme alla buona pratica di laboratorio anziché uno a essa conforme è necessaria una giustificazione per la selezione.

### 4.8.4 Livello con effetti

In questa sezione dovrebbe essere riportato il descrittore della dose per l'effetto specifico sulla riproduzione. Il descrittore della dose per altri effetti (per esempio tossicità materna) dovrebbe essere riportato nella sezione: breve descrizione delle informazioni chiave.

### 4.8.5 Tipo di prova

Lo studio su due generazioni (OCSE 416) e lo studio esteso su una generazione (OCSE 443) devono essere riportati come studi "sub-cronici". Lo studio della tossicità sullo sviluppo prenatale e lo studio di screening per la tossicità per la riproduzione (OCSE 421/422) devono essere riportati come studi sub-acuti.

### 4.8.6 Specie

Le specie dovrebbero essere le stesse riportate nel sommario esauriente di studio selezionato.

#### **4.8.7 Qualità della banca dati nel complesso**

In questa sezione dovrebbero essere presi in considerazione i seguenti fattori, in quanto questi possono influenzare la valutazione dei pericoli:

- in che misura le informazioni a disposizione nel loro complesso soddisfano le prescrizioni del REACH in materia di dati determinate dal tonnellaggio (la completezza della banca dati).
- affidabilità e coerenza fra studi differenti. In questa sezione dovrebbero essere presi in considerazione la qualità del metodo di prova, le dimensioni e il potere statistico del progetto di studio, la plausibilità biologica, i rapporti dose-risposta e le prove statistiche.

#### **4.8.8 Breve descrizione delle informazioni chiave**

Dato che non sono presenti campi separati per i descrittori della dose per la tossicità parentale e sui piccoli in relazione al livello con effetti, entrambi i descrittori della dose dovrebbero essere riportati in questa sezione. Questo si applica sia all'endpoint sulla fertilità che a quello sullo sviluppo.

#### **4.8.9 Discussione**

L'interpretazione dei risultati dovrebbe essere fornita in questa sezione. Ciò comprende, per esempio:

- una discussione sulle potenziali lacune di dati;
- pertinenza dei risultati per la valutazione dei rischi. Per esempio, la misura in cui i risultati provenienti da uno studio condotto su animali sono pertinenti per la salute umana.

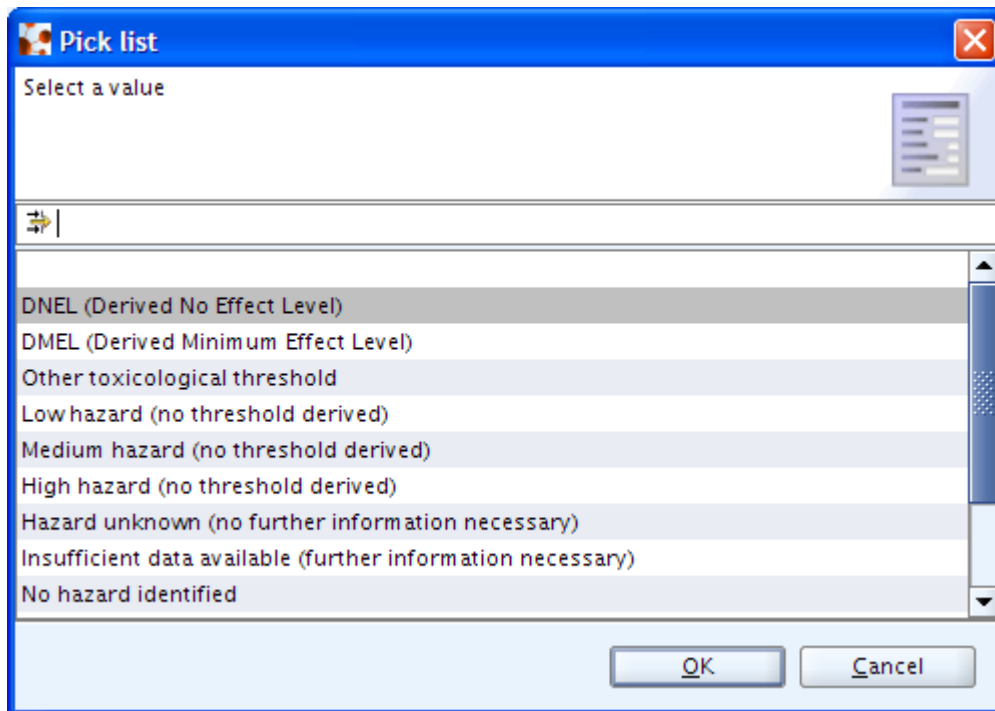
#### **4.8.10 Giustificazione per la classificazione o mancata classificazione**

In questa sezione le conclusioni per l'endpoint dovrebbero essere poste a confronto con i criteri di classificazione. Dovrebbero essere presentate le ragioni che comportano l'adesione o la mancata adesione ai criteri di classificazione. Si noti che la classificazione in quanto tale viene riportata nella sezione 2.

## 5. DAI SOMMARI ENDPOINT ALLA SINTESI DELLE INFORMAZIONI TOSSICOLOGICHE

Nella sintesi delle "Toxicological information" (informazioni tossicologiche) all'interno della sezione 7 di IUCLID, tutte le informazioni provenienti dai sommari endpoint sono raggruppate allo scopo di trarre le conclusioni attraverso tutti gli endpoint. Le conclusioni si riferiscono ai pericoli per gli specifici gruppi obiettivo (lavoratori e popolazione in generale), alle vie d'esposizione (orale, per inalazione, cutanea, oculare) e al tipo di effetti (acuto, cronico, locale, sistemico). Le conclusioni comprendono:

- determinazione dei **DNEL o DMEL** dai descrittori della dose che suscitano maggiori preoccupazioni (generalmente il NOAEL/LOAEL più basso) per via d'esposizione e tipo di effetto;
- determinazione di una descrizione qualitativa del livello e tipo di pericolo (**basso, medio o alto pericolo**) per gli effetti di soglia quali irritazione o sensibilizzazione qualora non sia disponibile alcun descrittore della dose. Questo principio si applica anche agli effetti non soglia per i quali non può essere determinato alcun DMEL (per esempio mutagenicità);
- l'indicazione "**nessun pericolo identificato**" per una via d'esposizione e tipo di effetto, qualora negli studi riportati non siano stati osservati effetti nocivi in corrispondenza della dose limite;
- indicazioni correlate alla conclusione che le informazioni a disposizione non consentono di giungere a una conclusione sui pericoli della sostanza in relazione a una data via d'esposizione o tipo di effetto. Questa situazione può comprendere due casi di valutazione:
  - **pericolo sconosciuto (non sono necessarie ulteriori informazioni)**: da giustificare, per esempio sperimentazione tecnicamente impossibile e la valutazione dell'esposizione descrive le condizioni d'uso mediante le quali è possibile evitare l'esposizione
  - **dati a disposizione insufficienti (necessarie ulteriori informazioni)**: per esempio sperimentazione proposta.

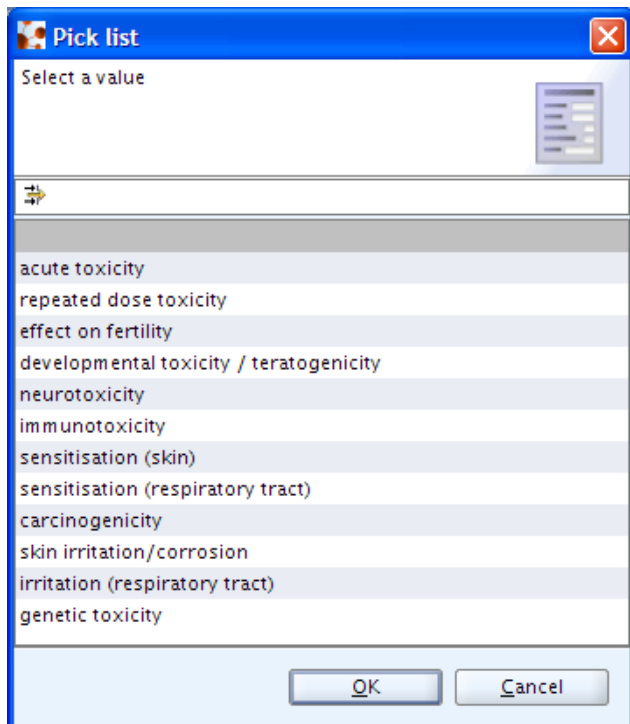
**Figura 23: elenco di selezione di IUCLID per la conclusione sulla valutazione dei pericoli**

### 5.1 Endpoint più sensibile

Possono verificarsi casi in cui è disponibile un endpoint sia di natura quantitativa sia di natura qualitativa per le conclusioni sui pericoli per la stessa via d'esposizione (e tipo di effetto). La scelta dell'endpoint più sensibile può non risultare così ovvia. Al fine di garantire coerenza fra la valutazione dei pericoli e la valutazione dell'esposizione (incluse le misure di gestione dei rischi), il consulente tecnico dovrebbe fornire un'argomentazione trasparente in merito al fatto che la gestione dei rischi dovrebbe avvenire sulla base della conclusione qualitativa sui pericoli oppure di quella quantitativa.

Di seguito è riportato un esempio dell'elenco di selezione disponibile in IUCLID:

Figura 24: elenco di selezione di IUCLID per l'endpoint più sensibile



## 5.2 Determinazione del DNEL

Il DNEL (Livello derivato senza effetto) è il livello di esposizione al di sopra del quale gli esseri umani non dovrebbero essere esposti. I rischi per l'uomo possono essere considerati adeguatamente sotto controllo se i livelli stimati di esposizione non superano il DNEL appropriato. Orientamenti in merito alla determinazione del DNEL sono reperibili nella **Guida alle disposizioni in materia di informazione e valutazione della sicurezza chimica, capitolo R.8: Caratterizzazione della relazione dose [concentrazione]-risposta per la salute umana**

Questa sezione offre consigli ed esempi in merito a come riportare i DNEL nei casi più comuni (descrittore della dose identificato in studi sulla tossicità a dose ripetuta o sulla tossicità per la riproduzione). I seguenti casi non sono trattati in maniera specifica:

- presentazione di DNEL basati su dati sull'uomo
- determinazione di DNEL per tossicità sistemica acuta
- determinazione di DNEL per via cutanea locale

### 5.2.1 Endpoint che contribuiscono alla determinazione dei DNEL

Secondo la Guida R.8 è previsto che i seguenti DNEL vengano determinati in una valutazione dei pericoli (per impostazione predefinita), a meno che la mancata disponibilità di un DNEL venga giustificata. La tabella di seguito offre una panoramica dei potenziali DNEL da determinare.



**Tabella 1: DNEL che può essere necessario determinare**

Modello d'esposizione	Lavoratore	Popolazione in generale
Acuto - inalazione, effetti sistemici	X	X
Acuto - cutaneo, effetti locali	X	X
Acuto - inalazione, effetti locali	X	X
Lungo termine - cutaneo, effetti sistemici	X	X
Lungo termine - inalazione, effetti sistemici	X	X
Lungo termine - orale, effetti sistemici	Non pertinente	X
Lungo termine - cutaneo, effetti locali	X	X
Lungo termine - inalazione, effetti locali	X	X

I DNEL per gli effetti sistemici sono espressi in mg/kg di peso corporeo sia per la via cutanea sia per la via orale. Per le vie d'esposizione per inalazione (sia sistemiche sia locali) gli effetti sono espressi in mg/m<sup>3</sup>.

Per la tossicità a dose ripetuta e per la tossicità per la riproduzione è previsto che un DNEL possa essere determinato qualora siano soddisfatte le prescrizioni in materia di informazione degli allegati da VIII a XI. Se non sono stati osservati effetti nocivi per nessuno di questi endpoint in corrispondenza del livello di dose limite, può essere scelto "No hazard identified" (nessun pericolo identificato).

Se nello studio sulla tossicità a dose ripetuta sono stati osservati effetti locali sulle vie respiratorie attraverso la via d'esposizione per inalazione, dovrebbe essere determinato un DNEL locale.

Per la cancerogenicità qualora gli effetti nocivi non presentino alcuna soglia (cancerogeni genotossici) è prevista la determinazione di un DMEL. Per gli effetti soglia (cancerogeni non genotossici) devono essere determinati i DNEL.

Per la tossicità genetica, generalmente, non è possibile determinare un DNEL.

Per la tossicità acuta (sistemica), solo in alcuni casi è possibile determinare un DNEL da studi acuti.

### 5.2.2 Panoramica delle informazioni sul DNEL da riportare in IUCLID

Per garantire la trasparenza nella determinazione del DNEL, IUCLID permette di riportare un insieme di informazioni unitamente ai DNEL relativi a ciascuna via d'esposizione e tipo di effetto. Ciò comprende:

- un elenco di selezione per il metodo di determinazione del DNEL e un campo di testo libero per la giustificazione qualora si discosti dal metodo indicato negli orientamenti dell'ECHA;
- un valore per il fattore di valutazione generale, valori per i fattori di valutazione specifici e campi di testo libero per la giustificazione dei fattori di valutazione applicati;
- valori per il punto di partenza del descrittore della dose (dopo estrapolazione da via a via, quando applicabile, cfr. 5.2.3.1) e un campo di testo libero per fornire chiarimenti sull'estrapolazione da via a via;
- un campo di testo libero per eventuali altre giustificazioni e commenti.

**Figura 25: esempio da un sommario tossicologico di IUCLID ("informazioni tossicologiche") per una determinazione del DNEL**

**Workers - Hazard via inhalation route**

**Systemic effects**

**Long term exposure**

Hazard assessment conclusion: DNEL (Derived No Effect Level) 24.7 mg/m<sup>3</sup>

Most sensitive endpoint: repeated dose toxicity Route of original study: Oral

**DN(M)EL related information**

DNEL derivation method: ECHA REACH Guidance

Overall assessment factor (AF): 25

Dose descriptor starting point (after route to route extrapolation): NOAEC 617 mg/m<sup>3</sup>

Justification for route to route extrapolation: No route-to-route-extrapolation needed

AF for dose response relationship	1	Justification	
AF for differences in duration of exposure	2	Justification	DNEL is based on oral 90-day study.
AF for interspecies differences (allometric scaling)	1	Justification	AF not used for inhalation route
AF for other interspecies differences	2.5	Justification	
AF for intraspecies differences	5	Justification	
AF for the quality of the whole database	1	Justification	

### 5.2.3 Metodo di determinazione del DNEL

Se si utilizza un approccio diverso dal metodo utilizzato negli orientamenti sul REACH dell'ECHA, è necessario fornire una giustificazione nella sezione: Giustificazione e commenti.

#### 5.2.3.1 Punto di partenza del descrittore della dose

La determinazione di un DNEL per un endpoint prende le mosse dal descrittore della dose che suscita le maggiori preoccupazioni. Può risultare necessaria la modifica del descrittore della dose originale per determinare il punto di partenza corretto per una via d'esposizione per la quale non è stato condotto alcuno studio (estrapolazione da via a via). Questo approccio può essere utilizzato per determinare DNEL a lungo termine sistemici per inalazione/via cutanea a partire dal NOAEL di uno studio orale. Per gli effetti locali non si applica l'estrapolazione da via a via.

L'estrapolazione da via a via è generalmente basata sulle equazioni presentate nella tabella 2.

Tabella 2: le equazioni più consuete per l'estrapolazione da via a via

<b>Popolazione in generale</b>	Da orale a inalazione	Inalazione N(L)OAEC = orale N(L)OAEL * (1/1.15 m <sup>3</sup> /kg/d) * (ABS <sub>oral</sub> /ABS <sub>inh.</sub> )
	Da orale a cutanea	Cutanea N(L)OAEC = orale (N(L)OAEL * (ABS <sub>oral</sub> /ABS <sub>dermal</sub> ))
	Da inalazione a orale	Orale NOAEL = Per inalazione N(L)OAEC / ((1/1.15 m <sup>3</sup> /kg/d) * (ABS <sub>oral</sub> /ABS <sub>inh.</sub> ))
	Da inalazione a cutanea	Orale NOAEL = Per inalazione N(L)OAEC / ((1/1.15 m <sup>3</sup> /kg/d) * (ABS <sub>dermal</sub> /ABS <sub>inh.</sub> ))
<b>Lavoratori</b>	Da orale a inalazione	Per inalazione N(L)OAEC = orale N(L)OAEL * (1/0.38 m <sup>3</sup> /kg/d) * 0.67 * (ABS <sub>oral</sub> /ABS <sub>inh.</sub> )

Da orale a cutanea	Cutanea N(L)OAEC = orale (N(L)OAEL * (ABS <sub>oral</sub> /ABS <sub>dermal</sub> ))
--------------------	---

Da inalazione a cutanea	Cutanea N(L)OAEL = Per inalazione N(L)OAEC / ((1/0.38 m <sup>3</sup> /kg/d) * 0.67 * (ABS <sub>dermal</sub> /ABS <sub>inh.</sub> ))
-------------------------	---

ABS = velocità di assorbimento

**Esempio concreto:** il NOAEL da uno studio orale di 90 giorni è di 700 mg/kg di peso corporeo/giorno →

**Per i lavoratori la NOAEC per inalazione è:**

$$\text{NOAEC}_{\text{corr}} = \text{NOAEL}_{\text{oral}} * (1/0.38 \text{ m}^3/\text{kg/d}) * (\text{ABS}_{\text{oral-rat}}/\text{ABS}_{\text{inh-human}}) * (6.7 \text{ m}^3 (8\text{h})/10 \text{ m}^3 (8\text{h})) = 700 \text{ mg/kg/d} * (1/0.38 \text{ m}^3/\text{kg/d}) * (0.5 * 1) * 0.67 = \mathbf{617 \text{ mg/m}^3}$$

Si presume che la velocità di assorbimento per via orale sia del 50 % rispetto a quella dell'assorbimento per inalazione. ABS<sub>oral/rat</sub> = velocità di assorbimento per via orale nei ratti, ABS<sub>inh./human</sub> = velocità di assorbimento per inalazione negli esseri umani.

**Per la popolazione in generale la NOAEC per inalazione è:**

$$\text{NOAEC}_{\text{corr}} = \text{NOAEL}_{\text{oral}} * (1/1.15 \text{ m}^3/\text{kg/d}) * (\text{ABS}_{\text{oral-rat}}/\text{ABS}_{\text{inh-human}}) = 700 \text{ mg/kg/d} * (1/1.15 \text{ m}^3/\text{kg/d}) * (0.5 * 1) = \mathbf{304 \text{ mg/m}^3}$$

Si presume che la velocità di assorbimento per via orale sia del 50 % rispetto a quella dell'assorbimento per inalazione. ABS<sub>oral/rat</sub> = velocità di assorbimento per via orale nei ratti, ABS<sub>inh./human</sub> = velocità di assorbimento per inalazione negli esseri umani.

### Giustificazione per l'estrapolazione da via a via

In casi eccezionali è necessaria una giustificazione, per esempio se è disponibile un descrittore della dose specifico per la via d'esposizione (per esempio per il DNEL per inalazione è disponibile la NOAEC da uno studio di 90 giorni per inalazione), ma il dichiarante sceglie di utilizzare un'estrapolazione da via a via oppure se non si sceglie il descrittore della dose che porta al DNEL più basso.

### 5.2.4 Presentazione dei fattori di valutazione

Per convertire il descrittore della dose in un DNEL deve essere applicato un insieme di fattori di valutazione. Per una spiegazione di base su questi fattori di valutazione consultare la Guida R.8 dell'ECHA. La tabella 3 di seguito offre una sintesi dei fattori di valutazione predefiniti sulla base della metodologia dell'ECHA.

**Tabella 3: fattori di valutazione predefiniti per la determinazione del DNEL**

Tipo di fattore di valutazione		Valore predefinito Effetti sistemici	Valore predefinito Effetti locali
Fra le specie	Differenze nel tasso metabolico/peso corporeo	Scala allometrica <sup>1</sup>	-
	Differenze restanti	2.5	2.5
All'interno delle specie	Lavoratore	5	5
	Popolazione in generale	10	10
Durata dell'esposizione	Da sub-acuta a cronica	6	6
	Da sub-cronica a cronica	2	2
Dose-risposta	Punto di partenza LOAEL/LOAEC	≥3	≥3
Punto di partenza NOAEL/NOAEC		≥1	≥1

**NOTA:** Le proporzioni della scala allometrica non sono generalmente applicate nell'ambito della determinazione del DNEL per inalazione. In tal caso, si presume che le differenze nell'allometria siano compensate nel tasso di respirazione.

La spiegazione che segue offre consigli sui differenti tipi di fattori di valutazione:

- Per prendere in considerazione le differenze fra specie, nella maggior parte dei casi (eccezioni: DNEL per inalazione e per effetti locali per inalazione) dovrebbero essere usati i fattori di valutazione sia per la scala allometrica sia per le differenze restanti. Il fattore di valutazione correlato alla scala allometrica dipende dalle specie utilizzate nella sperimentazione. Per inalazione, generalmente la scala allometrica per i DNEL non viene applicata.
- Per prendere in considerazione le variazioni all'interno delle specie (fra esseri umani) per DNEL per lavoratori il fattore di valutazione è 5 e per la popolazione in generale è 10.
- La durata dell'esposizione della prova da cui è preso il descrittore della dose produce un fattore di valutazione di 2 o 6.
- Se un/a LOAEL/LOAEC è utilizzato come punto di partenza per la determinazione del DNEL, deve essere utilizzato un fattore di valutazione almeno pari a 3. Tuttavia, se gli effetti nocivi riscontrati a questo livello di dosaggio erano gravi, deve essere utilizzato un fattore di valutazione più elevato.
- Se un/a NOAEL/NOAEC è utilizzato come punto di partenza per la determinazione del DNEL, il fattore di valutazione predefinito per questo parametro è 1. Tuttavia, se l'effetto riscontrato al livello di dosaggio più alto (LOAEL/LOAEC) è grave, deve essere utilizzato un fattore di valutazione più elevato. Inoltre possono essere utilizzati fattori di valutazione supplementari, per esempio per il metodo del read-across.
- Il fattore di valutazione generale è il prodotto di tutti i fattori di valutazione (cfr. esempio di seguito).

**Esempio concreto:** La base per la determinazione del DNEL è un NOAEL orale (700 mg/kg peso corporeo/giorno) proveniente da uno studio di 90 giorni per via orale (sub-cronico) condotto sui ratti. La NOAEC<sub>corr</sub> per la via d'esposizione per inalazione relativa ai lavoratori è di 617 mg/m<sup>3</sup> e quella relativa alla popolazione in generale è di 304 mg/m<sup>3</sup> (cfr. sopra per

<sup>1</sup> Ratto: 4, cavia: 7, criceto: 5, porcellino d'india: 3, coniglio: 2.4, scimmia: 2, cane: 1.4

estrapolazione da via a via).

Le tabelle 4a e 4b forniscono esempi di fattori di valutazione da applicare in conformità della metodologia dell'ECHA:

**Tabella 4a: esempi dell'uso dei fattori di valutazione nella determinazione del DNEL (lavoratore)**

Via e tipo di effetto	Lavoratori
Inalazione Sistemico a lungo termine	AF (fattore di valutazione) per differenza nella durata dell'esposizione: 2 ( <i>il DNEL è basato su uno studio di 90 giorni</i> ) AF per altre differenze fra specie (proporzioni della scala allometrica non utilizzate per inalazione): 2.5 AF per differenze all'interno delle specie: 5 (per lavoratori)  Fattore di valutazione generale: $2 \times 2.5 \times 5 = 25$ <b>II DNEL è:</b> $616 \text{ mg/m}^3 / 25 = 24.6 \text{ mg/m}^3$
Cutanea Sistemico a lungo termine	AF (fattore di valutazione) per differenza nella durata dell'esposizione: 2 ( <i>basato su uno studio di 90 giorni</i> ) AF per differenze tra specie: 4 ( <i>ratto</i> ) AF per altre differenze tra specie: 2.5 AF per differenze all'interno delle specie: 5 ( <i>per lavoratori</i> )  Fattore di valutazione generale: $2 \times 4 \times 2.5 \times 5 = 100$ <b>II DNEL è:</b> $700 \text{ mg/kg peso corporeo/giorno} / 100 = 7 \text{ mg/kg peso corporeo/giorno}$
Orale Sistemico a lungo termine	<b>Non pertinente</b>

**Tabella 4b: esempi dell'uso dei fattori di valutazione nella determinazione del DNEL (consumatore)**

Via e tipo di effetto	Popolazione in generale
Inalazione Sistemica a lungo termine	AF (fattore di valutazione) per differenza nella durata dell'esposizione: 2 ( <i>il DNEL è basato su uno studio di 90 giorni</i> ) AF per altre differenze fra specie (proporzioni della scala allometrica non utilizzate per inalazione): 2.5 AF per differenze all'interno delle specie: 10 (per popolazione in generale)  Fattore di valutazione generale: $2 \cdot 2.5 \cdot 10 = 50$ <b>II DNEL è:</b> $304 \text{ mg/m}^3 / 50 = 6,08 \text{ mg/m}^3$
Cutanea Sistemica a lungo termine	AF (fattore di valutazione) per differenza nella durata dell'esposizione: 2 ( <i>basato su uno studio di 90 giorni</i> ) AF per differenze tra specie: 4 ( <i>ratto</i> ) AF per altre differenze tra specie: 2.5 AF per differenze all'interno delle specie: 10 ( <i>per pop. in gen.</i> )  Fattore di valutazione generale: $2 \cdot 4 \cdot 2.5 \cdot 10 = 200$ <b>II DNEL è:</b> $700 \text{ mg/kg peso corporeo/giorno} / 200 = 3.5 \text{ mg/kg peso corporeo/giorno}$
Orale Sistemica a lungo termine	AF (fattore di valutazione) per differenza nella durata dell'esposizione: 2 ( <i>basato su uno studio orale di 90 giorni</i> ) AF per differenze tra specie: 4 ( <i>ratto</i> ) AF per altre differenze tra specie: 2.5 AF per differenze all'interno delle specie: 10 ( <i>pop. in gen.</i> ) AF per le restanti incertezze:  Fattore di valutazione generale: $2 \cdot 4 \cdot 2.5 \cdot 10 = 200$ <b>II DNEL è:</b> $700 \text{ mg/kg peso corporeo/giorno} / 200 = 3.5 \text{ mg/kg peso corporeo/giorno}$

## 6. DALLA SINTESI TOSSICOLOGICA ALLA VALUTAZIONE DEI RISCHI E DELL'ESPOSIZIONE

La seguente sezione chiarisce brevemente in che modo le conclusioni della valutazioni dei pericoli, riportata nella sezione 7 di IUCLID, influenzano l'ambito di applicazione della valutazione dell'esposizione e il tipo di caratterizzazione dei rischi.

### 6.1 Panoramica dei tipi di valutazione della sicurezza chimica

Quando sono stati identificati dei pericoli per uno qualunque degli endpoint tossicologici è richiesta la costruzione di uno scenario d'esposizione. A seconda delle conclusioni della valutazione dei pericoli, possono essere contraddistinti tre tipi di caratterizzazione dei rischi e corrispondenti stime di esposizione.

La tabella 5 sintetizza gli elementi dei tre tipi di valutazione della sicurezza. Le corrispondenti informazioni sull'esposizione e sui rischi dovrebbero essere riportate nei capitoli 9 e 10 della relazione sulla sicurezza chimica (CSR).

**Tabella 5: tipi di valutazione della sicurezza**

Tipo di caratterizzazione dei rischi	Scenario d'esposizione (condizioni d'uso)	Stima dell'esposizione	Caratterizzazione dei rischi
Quantitativa	Si	Si	RCR < 1
Semi-quantitativa	Si	Si	esposizione < soglia + argomentazioni supplementari per giustificare che l'esposizione è sufficientemente bassa
Qualitativa	Si	può risultare necessario dimostrare la minimizzazione	la strategia di controllo corrisponde al pericolo

La tabella 6 differenzia ulteriormente una serie di casi principali di valutazione per i tre tipi di valutazione.

**Tabella 6: tipo di conclusione della valutazione dei pericoli e il corrispondente tipo di caratterizzazione dei rischi**

Tipo di conclusione sui pericoli riportata in IUCLID	Tipo di caratterizzazione dei rischi correlato
DNEL (livello derivato senza effetto)	Quantitativa
DMEL (livello derivato con effetti minimi)	Semi-quantitativa
Altra soglia tossicologica	Semi-quantitativa
Basso pericolo (nessuna soglia determinata)	Qualitativa
Medio pericolo (nessuna soglia determinata)	Qualitativa
Alto pericolo (nessuna soglia determinata)	Qualitativa
Pericolo sconosciuto (non sono necessarie ulteriori informazioni)	Qualitativa
Dati disponibili insufficienti: ulteriori informazioni necessarie	Qualitativa - proposta di sperimentazione
Nessun pericolo identificato	Non prescritte
Nessun DNEL richiesto; esposizione a breve termine controllata mediante condizioni per lungo termine	Non prescritte

## 6.2 Nessuna caratterizzazione dei rischi richiesta

Sulla base dei sommari endpoint pertinenti, è possibile concludere che nessun pericolo è stato identificato per una specifica via di esposizione e tipo di effetto e pertanto non è necessaria alcuna valutazione dell'esposizione. Per esempio, per la tossicità sistemica acuta tutte le informazioni disponibili suggeriscono che nelle prove pertinenti non si riscontrano effetti nocivi. Di conseguenza non è richiesta alcuna valutazione specifica dell'esposizione di picco.

Lo stesso esito può trovare applicazione nei casi in cui si osservano effetti locali in seguito a esposizione a breve termine e sono disponibili anche i DNEL per effetti locali in seguito a esposizione a lungo termine (o ripetuta). In questi casi, si presume che gli effetti acuti si evitino mantenendo l'esposizione al di sotto dei DNEL del lungo termine. Pertanto, per gli effetti locali a breve termine, non è richiesta alcuna caratterizzazione dei rischi.

## 6.3 Caratterizzazione quantitativa dei rischi

Quando è possibile determinare un DNEL, è richiesta una caratterizzazione quantitativa dei rischi all'interno della valutazione della sicurezza chimica (CSA). Sulla base delle condizioni descritte negli scenari d'esposizione, le corrispondenti stime d'esposizione devono essere determinate per le vie d'esposizione pertinenti. Tali stime devono quindi essere confrontate con i DNEL. Può risultare necessario determinare i valori dell'esposizione per i) esposizione singola o esposizione di picco (se pertinente) oppure ii) per esposizione a lungo termine (per esempio esposizione giornaliera media). Il controllo dei rischi è dimostrato se il rapporto della caratterizzazione dei rischi è inferiore a 1.

## 6.4 Caratterizzazione semi-quantitativa dei rischi

Se è stato determinato un DMEL al posto di un DNEL, nella CSA è richiesta una caratterizzazione semi-quantitativa dei rischi. Sulla base delle condizioni descritte negli scenari d'esposizione, le corrispondenti stime d'esposizione devono essere determinate e confrontate con il DMEL. La dimostrazione del controllo dei rischi include due elementi: i) l'esposizione prevista è inferiore al DMEL e ii) sono fornite argomentazioni supplementari in merito al fatto che le misure di controllo descritte negli scenari d'esposizione sono idonee a ridurre al minimo l'esposizione.

La stessa caratterizzazione dei rischi si applica nel caso in cui siano state determinate altre soglie tossicologiche, per esempio i DNEL nella via d'esposizione a) dell'allegato XI.3 (adattamento in base all'esposizione). In questi casi è richiesto, insieme a un'argomentazione caso per caso sul perché l'esposizione è sufficientemente bassa da dimostrare il controllo dei rischi, un confronto con l'esposizione stimata.

## 6.5 Caratterizzazione qualitativa dei rischi

Quando non è disponibile una soglia quantitativa, nella CSA è richiesta una caratterizzazione qualitativa dei rischi. Ciò consiste in un'argomentazione del perché le condizioni operative e le misure di gestione dei rischi descritte negli scenari d'esposizione sono sufficienti per evitare la probabilità degli effetti. Possono risultare necessarie le stime dell'esposizione per mostrare il livello d'esposizione prevista nelle condizioni descritte nello scenario d'esposizione.

Possono essere distinte tre principali situazioni di valutazione:

- La sostanza risponde ai criteri di classificazione per effetti locali e, sulla base della classificazione, possono essere determinati il livello di pericolo e la corrispondente strategia di controllo dell'esposizione in base alla Guida alle disposizioni in materia di informazione e valutazione della sicurezza chimica, Parte E, tabella E-3.1, dell'ECHA.



- Le informazioni disponibili sono insufficienti per elaborare una conclusione sui pericoli. Tuttavia non sono necessarie ulteriori informazioni sulle proprietà della sostanza in quanto, se le condizioni riportate negli scenari d'esposizione sono poste in essere, è poco probabile che l'esposizione abbia luogo. Il tipo di valutazione è applicato per esempio:
  - se gli obblighi d'informazione sono modificati conformemente all'allegato XI.3 (vie b e c), oppure
  - se si presume che l'esposizione per inalazione sia assente in virtù della bassa pressione di vapore della sostanza o dell'assenza di polveri nelle condizioni d'uso.
- Sono necessarie ulteriori informazioni per la valutazione dei pericoli e viene proposta una sperimentazione. Si prevede che le misure preliminari descritte negli scenari d'esposizione consentano un controllo sufficiente dell'esposizione in assenza di risultati dalle prove proposte. Questo dovrebbe essere giustificato nella caratterizzazione dei rischi.

AGENZIA EUROPEA PER LE SOSTANZE CHIMICHE  
ANNANKATU 18, CASELLA POSTALE 400,  
FI-00121 HELSINKI, FINLANDIA  
ECHA.EUROPA.EU