

**Vägledning om
informationskrav och
kemikaliesäkerhetsbedömning
Del B Farlighetsbedömning**

**Version 2.1
December 2011**

RÄTTSLIGT MEDDELANDE

Detta dokument innehåller vägledning om Reach-förordningen med förklaringar av skyldigheterna enligt Reach och hur de uppfylls. Vi vill dock påminna användarna om att texten i Reach-förordningen är den enda gällande rättsliga grunden och att den information som finns i detta dokument inte är avsedd som juridisk hjälp. Europeiska kemikaliemyndigheten fransäger sig allt ansvar när det gäller innehållet i detta dokument.

ANSVARFRISKRIVNING

Detta är en arbetsöversättning av ett dokument som ursprungligen offentliggjorts på engelska. Originallet finns på Echas webbplats.

Vägledning om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning

Del B: Farlighetsbedömning

Referens: ECHA-11-G-09-SV

Publiceringsdatum: December 2011

Språk: SV

© Europeiska kemikaliemyndigheten, 2011

Omslag © Europeiska kemikaliemyndigheten

Kopiering tillåten med angivande av källan enligt följande: "Källa: Europeiska kemikaliemyndigheten, <http://echa.europa.eu/>" och under förutsättning att en skriftlig anmälan görs till Echas kommunikationsavdelning (publications@echa.europa.eu).

Om du har frågor eller kommentarer när det gäller detta dokument kan du använda formuläret för återkoppling på vägledningen (ange referens, publiceringsdatum, kapitel och/eller sida i det dokument dina synpunkter gäller). Återkopplingsformuläret finns på Echas webbplats för vägledning eller också kan det nås via följande länk:

<https://comments.echa.europa.eu/Comments/FeedbackGuidance.aspx>

Europeiska kemikaliemyndigheten

Postadress: P.B. 400, FI-00121 Helsingfors, Finland

Besöksadress: Annegatan 18, Helsingfors, Finland

FÖRORD

Det här dokumentet beskriver dels informationskraven enligt Reach med avseende på ämnesegenskaper, exponering, användning och riskhanteringsåtgärder, dels kemikaliesäkerhetsbedömningen. Det utgör en del av en serie vägledningar avsedda att hjälpa intressenter att förbereda sig för att uppfylla sina skyldigheter enligt Reach-förordningen. Dokumenten omfattar detaljerad vägledning för ett antal viktiga Reach-processer samt för vissa vetenskapliga och/eller tekniska metoder som industrin eller myndigheterna behöver använda enligt Reach.

Vägledningarna utarbetades och diskuterades inom projekten för genomförandet av Reach (RIP) som leddes av Europeiska kommissionens avdelningar och som omfattade intressenter från medlemsstaterna, industrin och icke-statliga organisationer. Efter godkännande av medlemsstaternas behöriga myndigheter lämnades vägledningarna över till Echa för publicering och ytterligare underhåll. Echa utarbetar alla utkast till uppdatering av vägledningen, och den genomgår sedan ett samrådsförfarande, som innefattar intressenter från medlemsstaterna, industrin, och icke-statliga organisationer. Mer information om samrådsförfarandet finns här:

http://echa.europa.eu/doc/about/organisation/mb/mb_14_2011_consultation_procedure_guidance.pdf

Vägledningarna kan erhållas från Europeiska kemikaliemyndighetens webbplats.

http://echa.europa.eu/reach_sv.asp

Ytterligare vägledningar kommer att publiceras på webbplatsen när de har slutförts eller aktualiserats.

Det här dokumentet hänför sig till Reach-förordningen, Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1907/2006 av den 18 december 2006 ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Rättelse till Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1907/2006 av den 18 december 2006 om registrering, utvärdering, godkännande och begränsning av kemikalier (Reach), inrättande av en europeisk kemikaliemyndighet, ändring av direktiv 1999/45/EG och upphävande av rådets förordning (EEG) nr 793/93 och kommissionens förordning (EG) nr 1488/94 samt rådets direktiv 76/769/EEG och kommissionens direktiv 91/155/EEG, 93/67/EEG, 93/105/EG och 2000/21/EG (EUT L 396, 30.12.2006; ändrad genom rådets förordning (EG) nr 1354/2007 av den 15 november 2007 om anpassning av Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1907/2006 om registrering, utvärdering, godkännande och begränsning av kemikalier (Reach) med anledning av Bulgariens och Rumäniens anslutning, kommissionens förordning (EG) nr 987/2008 av den 8 oktober 2008 avseende bilagorna IV och V; Europaparlamentets och rådet förordning (EG) nr 1272/2008 av den 16 december 2008 om klassificering, märkning och förpackning av ämnen och blandningar; kommissionens förordning nr 453/2010 av den 20 maj 2010 avseende bilaga II; kommissionens förordning nr 252/2011 av den 15 mars 2011 avseende bilaga I; kommissionens förordning nr 366/2011 av den 14 april avseende bilaga XVII (akrylamid), kommissionens förordning nr 494/2011 av den 20 maj 2011 avseende bilaga XVII (kadmium).

Dokumenthistorik

Version	Anmärkning	Datum
Version 1	Första utgåvan	Maj 2008
Version 1.1	Den korrekta hänvisningen till R.7.12 har förts in i sista stycket i B.6.2.1	Oktober 2008
Version 2	Kapitel B.8 har lagts till	Augusti 2011
Version 2.1	Rättelse till CLP-förordningen och redaktionella ändringar	December 2011

Konvention för att citera Reach-förordningen

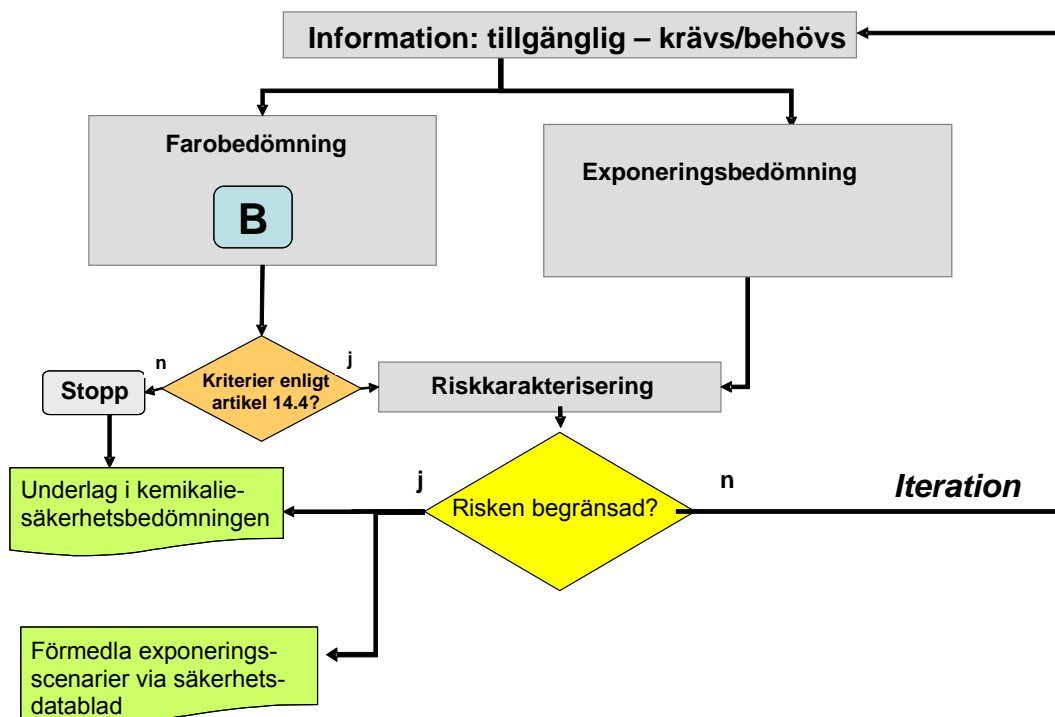
Ordagranna citat från Reach-förordningen anges med kursiverad stil inom citattecken.

Tabell över termer och förkortningar

Se kapitel R.20

Orienteringsanvisning

Figuren nedan visar placeringen av kapitel B.8 i vägledningen



INNEHÅLLSFÖRTECKNING

FÖRORD	3
B.1 INLEDNING	9
B.1.1 Syftet med denna modul	9
B.1.2 Stegen vid farlighetsbedömning	9
B.2 INSAMLING AV INFORMATION OCH UTVÄRDERINGSPROCESSEN	10
B.2.1 Informationskrav enligt Reach	10
B.2.2 Insamling och utvärdering av information.....	10
B.3 INSAMLING AV INFORMATION – PRAKTISKA ASPEKTER	13
B.3.1 Informationskällor	13
B.3.2 Registrering av sökstrategin (avsnitt R.3.2).....	13
B.3.3 Gemensamt utnyttjande av data	14
B.4 UTVÄRDERING AV TILLGÄNGLIG INFORMATION	15
B.4.1 Relevans	15
B.4.2 Tillförlitlighet	15
B.4.3 Tillräcklighet.....	15
B.4.3.1 Testdata	15
B.4.3.2 Data framtagna utan testning	16
B.4.3.3 Humandata.....	17
B.4.4 Utvärdering och integrering av all tillgänglig information inbegripet sammanvägd bedömning.....	18
B.5 SÄRSKILDA FAKTORER SOM PÅVERKAR INFORMATIONSKRAV OCH TESTNINGSTRATEGIER	19
B.5.1 Anpassningar enligt bilaga XI.....	19
B.5.2 Andra faktorer som påverkar ytterligare informationsbehov	19
B.6 ENDPOINTSPECIFIK VÄGLEDNING	21
B.6.1 Fysikalisk-kemiska egenskaper.....	21
B.6.1.1 Brandfarlighet	22
B.6.1.2 Explosivitet.....	23
B.6.1.3 Oxiderande egenskaper.....	23
B.6.1.4 Övriga fysikalisk-kemiska egenskaper	24
B.6.2 Endpoints för människors hälsa	25
B.6.2.1 Vägledning om toxikokinetik	26
B.6.2.2 Irritation och frätning	26
B.6.2.3 Sensibilisering av huden och luftvägarna	27
B.6.2.4 Akut toxicitet	27

B.6.2.5	Toxicitet vid upprepad dosering	28
B.6.2.6	Reproduktionstoxicitet och utvecklingstoxicitet	29
B.6.2.7	Mutagenitet	30
B.6.2.8	Cancerogenitet.....	30
B.6.3	Miljöendpoints	31
B.6.3.1	Toxicitet i vattenmiljö	31
B.6.3.2	Toxicitet i sediment.....	32
B.6.3.3	Toxicitet mot mikroorganismer i avloppsreningsverk.....	33
B.6.3.4	Nedbrytning/biologisk nedbrytning.....	33
B.6.3.5	Biokoncentration och bioackumulering i vattenmiljön	34
B.6.3.6	Bioackumulering på land	35
B.6.3.7	Kronisk toxicitet mot fåglar	35
B.6.3.8	Toxicitet på land	36
B.7	BESTÄMNING AV EFFEKTNIVÅER MED OCH UTAN TRÖSKELVÄRDEN.....	37
B.7.1	Karakterisering av sambandet dos/koncentration-respons för människors hälsa	37
B.7.1.1	Syfte och nyckelfrågor	37
B.7.1.2	Rättsliga krav för fastställande av härledda nolleffektnivåer (DNEL).....	39
B.7.1.2.1	Bestämning av DNEL.....	39
B.7.1.2.2	Om DNEL inte kan bestämmas.....	39
B.7.1.3	Översikt över aspekter som ska övervägas vid bestämning av DNEL/DMEL	40
B.7.1.4	Härledning av DNEL	41
B.7.1.4.1	Identifiering av dosdeskriptorer och bestämning av funktionssätt	41
B.7.1.4.2	Ändring av relevanta dosdeskriptorer per endpoint till korrekt startpunkt	41
B.7.1.4.3	Tillämpning av osäkerhetsfaktorer på de korrigerade startpunkterna för att erhålla endpointspecifika DNEL för det relevanta exponeringsmönstret	42
B.7.1.5	Bestämning av DMEL för endpoints utan tröskelvärden.....	42
B.7.1.5.1	Den "linjära" metoden	42
B.7.1.5.2	Metod med stor osäkerhetsfaktor	43
B.7.1.6	Kvalitativ metod där det saknas dosdeskriptor för en endpoint	43
B.7.1.7	Val av de mest betydande hälsoeffekterna för relevanta exponeringsmönster.....	44
B.7.2	Uppskattad nolleffektkoncentration (PNEC) för miljön.....	45
B.7.2.1	Allmänna principer för bestämning av PNEC-värden.....	45
B.7.2.2	Bestämning av PNEC för sötvatten	47
B.7.2.3	Bestämning av PNEC för havsvatten.....	48
B.7.2.4	Bestämning av PNEC för sediment och mark.....	48
B.7.2.5	Bestämning av PNEC för avloppsreningsverk	49
B.7.2.6	Bestämning av PNEC för luften.....	49
B.7.2.7	Bestämning av PNEC för predatorer och toppredatorer	49
B.8	EXPONERINGSBEDÖMNINGENS OMFATTNING.....	52
B.8.1	Bakgrund till kapitlet och beskrivning av dess ändamål	52
B.8.2	Allmänna principer	53

B.8.3 Fastställande av om exponeringsbedömning är nödvändig.....	54
B.8.4 Exponeringsbedömningens omfattning	56
B.8.4.1 Omfattningen av exponeringsbedömningen gällande toxikologiska faror för människors hälsa.....	57
B.8.4.1.1 Klassificerade akuta faror.....	59
B.8.4.1.2 Klassificerade faror för långtidseffekter.....	59
B.8.4.1.3 Icke klassificerade faror	59
B.8.4.2 Omfattningen av exponeringsbedömningen för miljöfaror ().....	60
B.8.4.2.1 Klassificerade faror	62
B.8.4.2.2 Icke klassificerade faror	62
B.8.5 Typ av exponeringsbedömning och riskkaraktisering.....	63
B.8.5.1 Människors hälsa	63
B.8.5.2 Miljön	64
Bilaga 1 Faroklasser i bilaga I till förordning (EG) nr 1272/2008.....	66
Bilaga 2 Klassificering relaterad till effekter på människors hälsa efter kortvarig exponering	67
Bilaga 3 Klassificering relaterad till effekter på människors hälsa efter långvarig exponering	68
Bilaga 4 Klassificering relaterad till effekter på miljön.....	69

TABELLER

Tabell B.7-1: Riskfaktorer för extrapolation från hög till låg dos för bestämning av DMEL.....	43
Tabell B.7-2: Sammanfattning av bestämning av endpointspecifika DNEL/DMEL	45
Tabell B.8-1: Exponeringsbedömning – översikt.....	56
Tabell B.8-2: Typer av exponeringsbedömning för människors hälsa och riskkaraktisering.....	63

FIGURER

Figur B-7-1: Illustration av de olika stegen i en kvantitativ hälsoriskbedömning för endpoints med tröskelvärden ...	38
Figur B-8-1: Översikt över den beslutsprocess som avgör om det finns behov av en exponeringsbedömning för människors hälsa och miljön	55
Figur B-8-2: Överblick över den beslutsprocess som bestämmer omfattningen av exponeringsbedömningen för människors hälsa	58
Figur B-8-3: Överblick över den beslutsprocess som bestämmer omfattningen av exponeringsbedömningen för miljön	61

Del B: Farlighetsbedömning

B.1 INLEDNING

B.1.1 Syftet med denna modul

Del R, som i första hand riktar sig till erfarna toxikologer, ekotoxikologer och riskbedömare, innehåller detaljerade uppgifter och omfattande vägledning om insamling och bedömning av all relevant och tillgänglig information om de inneboende egenskaperna hos de ämnen som ska registreras enligt Reach, de informationskrav som anges i förordningen, identifiering av brist på data och framtagande av de ytterligare uppgifter som krävs för att uppfylla förordningens krav. Del R innehåller vägledning om många av de mer komplexa frågorna i Reach, däribland kraven på testning i bilagorna VII–X, strategierna för integrerad testning (ITS) för varje endpoint och anpassningen av standardtestförfarandet i enlighet med kolumn 2 i bilagorna VII–X samt bilaga XI.

Den här modulen ger en mer kortfattad överblick över informationskraven enligt Reach, strategierna för integrerad testning för varje endpoint och de möjligheter som finns att anpassa dessa. Modulen riktar sig till personer utan expertkunskaper som kanske behöver förstå hur testningen går till när de konsulterar experter på sammanställning av registreringsunderlag. Den leder användaren till de relevanta avsnitten i den mer detaljerade del R och ger inledande vägledning avseende

1. de informationskrav som anges i Reach,
2. processen för insamling av alla tillgängliga data och utvärdering av dessa med avseende på tillräcklighet, tillförlitlighet och fullständighet,
3. användningen av alla data, inbegripet de som härrör från alternativa testningsstrategier och testmetoder,
4. vägledning om strategier för framtagning av de ytterligare uppgifter som behövs för farlighetsbedömning samt klassificering och märkning.

B.1.2 Stegen vid farlighetsbedömning

I den här modulen, liksom i dess motsvarighet i del R, inleds vägledningen med en beskrivning av hur standardinformationskraven i Reach varierar beroende på ett ämnes mängd och den övergripande process som ska följas för att uppfylla förordningens krav ([kapitel B.2](#)). Stegen i processen anges närmare, där insamlingen av relevant och tillgänglig information behandlas först ([kapitel B.3](#)) och sedan farlighetsbedömningen av den tillgängliga informationen. Processens tre delar motsvarar i kemikaliesäkerhetsrapporten följande avsnitt:

Steg 1. Utvärdering och integrering av tillgänglig information ([kapitlen B.4](#) till [B.6](#)).

Steg 2. Klassificering och märkning.

Steg 3. Härledning av farlighetsgränsvärdena för människors hälsa och miljön ([kapitel B.7](#)).

Klassificering och märkning (steg 2) behandlas inte mer i del B, men i kapitel R.7 finns vägledning om vilken information som kan anses vara lämplig för klassificering och märkning av ämnen. Kriterierna för klassificering och märkning av ämnen och blandningar anges i bilaga I till förordning (EG) nr 1272/2008 (CLP-förordningen).

B.2 INSAMLING AV INFORMATION OCH UTVÄRDERINGSPROCESSEN

B.2.1 Informationskrav enligt Reach

Standardinformationskrav

I artikel 10 i Reach-förordningen beskrivs minsta möjliga information som måste inlämnas som en del av en registrering. Informationskraven ökar i allmänhet beroende på den mängd som tillverkas eller importerats såsom beskrivet i bilaga 12 till Reach; I bilagorna VI–XI till förordningen beskrivs närmare vilka krav som ställs för varje mängdintervall (se även avsnitt R.2.1).

I artikel 12.1 och bilaga VI ställs uttryckligen krav på att all fysikalisk-kemisk, toxikologisk och ekotoxikologisk information som är relevant och tillgänglig för registranten ska inbegripas i registreringsunderlaget. Den ska som minst omfatta den information som anges i bilagorna VII–X, med beaktande av de allmänna bestämmelserna för anpassning av standardtestförfaranden enligt definitionen i bilaga XI.

Standardinformationskraven för registrering och utvärdering av ett ämne anges i kolumn 1 i bilaga VII för ämnen som registreras i mängder ≥ 1 ton per år, i bilaga VIII för ≥ 10 ton per år, i bilaga IX för ≥ 100 ton per år och i bilaga X för $\geq 1\,000$ ton per år. Varje gång ett nytt mängdintervall uppnås måste kraven i motsvarande bilaga uppfyllas. Detta innebär att information om ett ämne som registrerats för mängdintervallet 100 ton per år måste uppfylla kraven såväl i bilaga VII och bilaga VIII som i bilaga IX. De exakta informationskraven för varje ämne kommer att variera beroende på mängd, användning och exponering. Bilagorna ska alltså betraktas som en helhet och relateras till de övergripande kraven på registrering, utvärdering och aktsamhet.

Anpassningar av standardinformationskraven

I kolumn 2 i bilagorna VII–X anges särskilda regler enligt vilka den erforderliga standardinformationen får utelämnas, ersättas med annan information, lämnas vid en annan tidpunkt eller för ett annat mängdintervall, eller anpassas på annat sätt. Den erforderliga standardinformationen kan dessutom enligt dessa specifika bestämmelser anpassas i enlighet med bestämmelserna i bilaga XI. Alla anpassningar av standardinformationskraven måste motiveras i registreringen och kemikaliesäkerhetsrapporten (om så krävs), och skälen till varje anpassning bör anges på ett tydligt sätt.

Mer detaljerad information om informationskrav och lämplig anpassning finns i del R, närmare bestämt i kapitlen R.1–R.6 där generella aspekter behandlas och i kapitel R.7 där specifik vägledning ges om enskilda fysikalisk-kemiska parametrar och endpoints för hälso- och miljöeffekter.

B.2.2 Insamling och utvärdering av information

I bilaga VI beskrivs de fyra steg som registranten måste följa för att uppfylla informationskraven för ett ämne. (Se även avsnitt R.2.2.)

- Steg 1: Samla in och gemensamt utnyttja befintlig information
- Steg 2: Beakta informationskraven
- Steg 3: Notera brister i informationen
- Steg 4: Ta fram ny information eller föreslå en testningsstrategi

Steg 1

Under steg 1 måste registranten samla in all fysikalisk-kemisk, toxikologisk och ekotoxikologisk information som är relevant och som denne har tillgång till, oavsett om informationen krävs för en

Del B: Farlighetsbedömning

given endpoint eller ej för den specifika mängdnivån. Detta omfattar tillgängliga befintliga testdata i enlighet med kraven i bilagorna VII–X, data från annan *in vivo*- eller *in vitro*-testning, data som tagits fram genom metoder som inte innebär testning (t.ex. kvantitativa struktur-aktivitetssamband (QSAR), gruppering, jämförelse med andra ämnen i en grupp och sammanvägd bedömning), epidemiologiska data, och alla övriga data som kan komma att vara till hjälp när man identifierar om ämnet har eller inte har några farliga egenskaper.

Sådan information kan erhållas från en rad olika källor, t.ex. genom företagets interna uppgifter, uppgifter från andra tillverkare och importörer av ämnen genom samarbete via ett forum för informationsutbyte om ämnen (SIEF) (Reach, artikel 29), på begäran från kemikaliemyndigheten (Reach, artikel 26) eller från databaser eller andra källor i den offentligt tillgängliga litteraturen eller på internet. Steget med insamling av information kan även innebära att ämnet klassificeras i en lämplig kemisk kategori (jfr bilaga XI, 1.5) och den information detta ger (inbegripet genom jämförelse med andra ämnen), samt information som erhålls från beräkningsverktyg, dvs. (Q)SAR-modeller. (Avsnitten R.4.3.2 och R.6.)

I detta steg bör registranten utvärdera all relevant och tillgänglig information om ämnets fysikalisk-kemiska egenskaper, omvandling, fördelning samt spridning i miljön, toxicitet och ekotoxicitet med avseende på dess tillförlitlighet, relevans, tillräcklighet och fullständighet. Även om tillförlitlighetskriterierna är av allmän karaktär är beslutet om huruvida en särskild uppgift är tillförlitlig (dvs. hur en särskild tillförlitlighetsnivå tilldelas med hjälp av t.ex. Klimischskalan) specifikt för varje endpoint. (Avsnitt R.4.2.)

Registranten bör också sammanställa information om exponering, användning och riskhanteringsåtgärder. Detta kan kräva närmare uppgifter om t.ex. tillverkning (om denna sker inom EU), användning, hantering och bortskaffande av ämnet eller av varor som innehåller ämnet (dvs. som omfattar ämnets hela livscykel) samt exponeringarnas karaktär, dvs. exponeringsvägar samt exponeringens frekvens och varaktighet. När denna information betraktas i sin helhet kommer registranten att kunna avgöra om det finns behov av att ta fram ytterligare information.

All insamling av data ska dokumenteras väl för att möjliggöra en korrekt bedömning av registreringsunderlagets fullständighet och undvika upprepningar i senare steg, eftersom varje tillverkare och importör (och nedströmsanvändare och distributör) måste samla in och tillgängliggöra all information som krävs för att denne ska kunna driva sin verksamhet enligt Reach i 10 år efter det att ämnet tillverkats eller importerats för sista gången.

Steg 2

I steg 2 behöver registranten med hjälp av bilagorna VII–X i identifiera de standardinformationskrav som är tillämpliga på de mängder som han/hon tillverkar eller importerar. Dessa standardkrav kan komma att behöva anpassas i enlighet med särskilda kriterier för ifrågavarande endpoint i enlighet med kolumn 2 i bilagorna eller i enlighet med de generella kriterier för anpassning av informationskrav som anges i bilaga XI (avsnitten R.2.1 och R.5.1).

I kolumn 2 anges närmare bestämmelser enligt vilka standardinformationen avseende särskilda endpoints kan uteslutas eller krävas. I många fall avser dessa bestämmelser information om det ifrågavarande ämnets egenskaper eller endpoints, och sådan information ska också vara tillförlitlig, dvs. den ska ha bedömts i steg 1 (kapitel R.7).

När registranten använder sig av kriterierna i bilaga XI (dvs. avseende informationens vetenskapliga nödvändighet, de tekniska möjligheterna för testning och exponeringsbaserat utelämnande av testning) för att anpassa standardinformationskraven, ska denne utgå från tillförlitlig och adekvat information enligt vad som anges i bilaga XI och dokumentera detta i enlighet med den vägledning som ges (avsnitt R.5.1).

Särskilda bestämmelser gäller för infasningsämnen som tillverkas eller importerar i mängder över eller lika med 1 ton per år, men under 10 ton per år, om de inte uppfyller kraven i bilaga III. I sådana fall begränsas standardinformationskraven till all fysikalisk-kemisk, toxikologisk och ekotoxikologisk information som är relevant och tillgänglig för registranten och som lägsta krav de fysikalisk-kemiska endpoints som anges i bilaga VII. Registranten måste noggrant dokumentera att

Del B: Farlighetsbedömning

kriterierna i bilaga III inte uppfylls, dvs. genom att lämna tillgänglig och tillförlitlig information om egenskaper som är relevanta för klassificeringskriterierna och/eller, i tillämpliga fall, om användningen. Mer detaljerad vägledning om anpassningen av informationskraven för ämnen i bilaga VII ges i del R (avsnitten R.2.1 och R.2.3).

Steg 3

I steg 3 jämför registranten informationsbehovet avseende det ämne som identifierats i steg 2 med den tillförlitliga och relevanta information som redan finns tillgänglig och som identifierades i steg 1. För endpoints där reglerna enligt Reach inte kan uppfyllas med avseende på relevant och tillgänglig information ska data tas fram i enlighet med förfarandet i steg 4.

Steg 4

Om en lucka i informationen har identifierats i steg 3 när det gäller de informationskrav som ställs i bilaga VII eller VIII måste registranten utföra ett test i enlighet med artikel 13.

Om en lucka i informationen har identifierats i steg 3 när det gäller de informationskrav som ställs i bilaga IX eller X måste registranten utarbeta ett testningsförslag och bifoga det till registreringsunderlaget i enlighet med artikel a ix. Under tiden som registranten väntar på testresultaten bör denne genomföra och/eller rekommendera temporära riskhanteringsåtgärder och inbegripa dem i exponeringsscenarierna och kemikaliesäkerhetsrapporten som dokumentation för begränsning av risker (jfr Reach, bilaga I, 0.5).

För varje endpoint som ingår i kolumn 1 i bilagorna VII–X har en integrerad testningsstrategi (ITS) tagits fram för att ge endpointspecifik vägledning om hur man samlar in och utvärderar tillgänglig information och hur man överväger nya databehov och testningsstrategier. En överblick över testningsstrategierna finns i [kapitel B.6](#) och detaljer finns i avsnitten R.7.1 till R.7.11.

B.3 INSAMLING AV INFORMATION – PRAKTISKA ASPEKTER

I kapitel R.3 ges praktisk vägledning om strategier för att söka information och om informationskällor som kan användas under det första avgörande steget med att samla in all tillgänglig information om ett ämne, eller information som kan bidra med användbara upplysningar om ämnets egenskaper. De följande avsnitten i detta dokument innehåller endast en kortfattad sammanfattning av den vägledning och hjälp som finns i de angivna kapitlen i del R.

B.3.1 Informationskällor

Enligt Reach är registranter skyldiga att samla in och inlämna all relevant och tillgänglig information om ett ämnes inneboende egenskaper, oavsett vilka mängder som tillverkas eller importeras, inbegripet följande: (Se även avsnitt R.3.1.)

- Ämnets identitet.
- Fysikalisk-kemiska egenskaper.
- Exponering/användning/förekomst och tillämpning.
- Däggdjurstoxicitet.
- Toxikokinetik (avsnitt R.7.12).
- Kemiska kategorier (avsnitt R.6.2).
- Ekotoxicitet.
- Omvandling, spridning och nedbrytning i miljön, däribland kemisk och biotisk nedbrytning.

Ett avgörande första steg är att samla in all tillgänglig information om ett ämne och all relevant information som kan bidra till att förtydliga ämnets egenskaper. Denna nödvändiga information kan erhållas från många olika källor, inbegripet men inte begränsat till följande:

- Företagens och branschorganisationernas interna register (inbegripet testdata).
- Databanker och databaser med sammanställda data.
- Överenskomna dataregister som OECD:s program för HPV-kemikalier.
- Publicerad litteratur.
- Internetsökmotorer och relevanta webbplatser.
- (Q)SAR-modeller (avsnitt R.6.1).
- Gemensamt utnyttjande av data i forum för informationsutbyte om ämnen (SIEF).

Det finns mer information och vägledning om vilken typ av data som kan vara användbara, tillsammans med en förteckning över användbara artiklar om att söka efter hälso- och faroinformation samt en vägledande förteckning över några större tillgängliga databaser och databanker, i avsnitten R.3.1–R.3.4. Därutöver finns en förteckning över (Q)SAR-modeller på ECB:s webbplats (<http://ecb.jrc.it/QSAR>).

B.3.2 Registrering av sökstrategin (avsnitt R.3.2)

Den exakta sökstrategin för ett visst ämne kommer i stor utsträckning att bero på ämnet. Vilken strategi som än används är det viktigt att registrera vilka antaganden som görs, vad som görs och när det görs, samt resultatet av det som görs.

Del B: Farlighetsbedömning

B.3.3 Gemensamt utnyttjande av data

Enligt artikel 29 i Reach kommer ett forum för informationsutbyte om ämnen (SIEF) att upprättas för alla infasningsämnen för vilka det finns fler än en möjlig registrant. Avsikten med forumet för informationsutbyte är att underlätta gemensamt utnyttjande av data när det gäller registrering och att undvika upprepning av dubbla studier. För att uppnå detta behövs ett avtal om åtkomsträttigheter till studier med djurförsök i enlighet med de obligatoriska villkoren för samutnyttjande av data i forumet för informationsutbyte om ämnen. I allmänhet bör forumet för informationsutbyte av ämnen komma överens om och gemensamt lämna in information som sammanställts enligt bilagorna VII–XI, klassificering och märkning av ämnet och ytterligare testningsförslag. Mer detaljerad vägledning om denna aspekt finns i Vägledning om gemensamt utnyttjande av data.

B.4 UTVÄRDERING AV TILLGÄNGLIG INFORMATION

All tillgänglig information som har samlats in om ett ämne måste utvärderas med avseende på dess tillräcklighet för klassificering och märkning, fastställande av status för PBT- eller vPvB-ämne och härledning av en dosdeskriptor för användning i kemikaliesäkerhetsbedömningen. Informationen bör utvärderas när det gäller dess fullständighet (dvs. om den tillgängliga informationen uppfyller informationskraven enligt Reach) och kvalitet (relevans, tillförlitlighet och tillräcklighet).

B.4.1 Relevans

Relevans anger i vilken utsträckning data och tester är lämpliga för identifiering av en särskild fara eller karakterisering av en särskild risk.

B.4.2 Tillförlitlighet

Tillförlitlighet anger den inneboende kvaliteten hos en testrapport eller publikation som företrädesvis avser standardiserad metodik och det sätt på vilket försöksförfarandet och resultaten beskrivs för att ge belägg för fyndens trovärdighet och rimlighet. Det är viktigt att skilja mellan tillförlitliga metoder och tillförlitlig information.

Klimischkoden (avsnitt R.4.2) är en skala för datatillförlitlighet. Systemet består av följande fyra tillförlitlighetskategorier:

1. Tillförlitlig utan begränsningar
2. Tillförlitlig med begränsningar
3. Ej tillförlitlig
4. Ej bestämbar

Denna, och andra liknande skalor, gör det möjligt att ranka och sortera informationen för vidare granskning.

Nya toxikologiska och ekotoxikologiska tester bör utföras i överensstämmelse med principerna för god laboratoriesed och företrädesvis med hjälp av ett godtagbart protokoll (såsom EU- och OECD-protokoll). Befintliga data kan ha tagits fram före det att kraven på god laboratoriesed infördes och metoderna standardiserades och därför måste tillförlitligheten för befintliga studier utvärderas noggrant.

B.4.3 Tillräcklighet

Tillräcklighet anger datas användbarhet för farlighets- eller riskbedömning.

B.4.3.1 Testdata

Användning av data från europeiska eller internationella standardiserade metoder

Enligt artikel 13.3 i Reach ska tester som krävs för att få fram information om ämnens inneboende egenskaper genomföras i enlighet med de testmetoder som ingår i en kommissionsförordning eller i enlighet med andra internationella testmetoder som bedöms som lämpliga av kommissionen eller kemikaliemyndigheten. Toxikologiska och ekotoxikologiska tester och analyser ska utföras i överensstämmelse med principerna för god laboratoriesed (GLP). Den nya förordningen om testmetoder (rådets förordning (EG) nr 440/2008) innehåller alla testmetoder som tidigare omfattades av bilaga V till direktiv 67/548/EEG. Data som genererats genom någon av dessa

Del B: Farlighetsbedömning

metoder anses *per se* vara tillräckliga för användning för normerande ändamål. Kommissionen eller kemikaliemyndigheten kan i framtiden komma att erkänna andra internationella standardiserade testmetoders tillräcklighet för generering av data för användning för normerande ändamål.

Det är kommissionens avsikt att förordningen om testmetoder ska anpassas till tekniska framsteg närhelst en ny testmetod har utarbetats, validerats vetenskapligt och godtagits för tillsynsändamål av medlemsstaternas nationella samordnare.

Användning av testdata som erhållits från andra metoder

Testdata som härrör från andra typer av experiment och/eller som inte överensstämmer med principerna för god laboratoriesed kan också anses vara tillräckliga för användning enligt Reach under förutsättning att de villkor som anges i Reach, bilaga XI (1.1), uppfylls.

Användning av *in vitro*-data inom Reach

Särskild vikt måste fästas vid utvärdering av *in vitro*-data. Åtskillnad måste göras mellan metodens lämplighet och tillräckligheten hos de data som en metod genererar. För närvarande anges följande två kategorier av *in vitro*-metoder som lämpliga i Reach:

- Validerade metoder. Exempel på sådana är *in vitro*-tester för frätande verkan på huden och *in vitro*-genotoxicitetstester som Ames mutagenitetstest för *Salmonella typhimurium*.
- *In vitro*-tester som uppfyller internationellt överenskomna förvalideringskriterier från t.ex. Europeiska centret för bestämning av alternativa metoder (ECVAM).

Kriterier för fullständig validering och godkännande av en testmetod (inbegripet *in vitro*-försök) anges i OECD GD (avsnitt R.4.3.1, tabell R.4.-1).

Användning av tillräcklig information som erhållits från *in vitro*-metoder

Tillräcklig information som erhållits från *in vitro*-studier får användas på följande sätt:

- Information från vetenskapligt validerade *in vitro*-tester som godkänts för tillsynsändamål får helt eller delvis ersätta djurförsök beroende på syftet med att validera testmetoden. Ett huvudkriterium för godkännande för tillsynsändamål är att informationen som genererats genom ett sådant *in vitro*-försök är tillräcklig för klassificering och märkning och/eller riskbedömning.
- Information som erhållits från lämpliga *in vitro*-metoder får användas för att anpassa det standardtestförfarande som anges i bilaga XI. Se avsnitt R.4.3.1 för detaljer.

B.4.3.2 Data framtagna utan testning

Data framtagna utan testning består av data som tagits fram genom (Q)SAR-modeller, expertsystem och data som erhållits genom ämnesgrupperingar (jämförelse med en analog eller kemisk kategori).

(Q)SAR-data

(Q)SAR-data kan stödja utelämnande av testning eller vara en utlösande faktor för ytterligare testning. Enligt bilaga XI i Reach får resultat av (Q)SAR användas i stället för testning när alla följande villkor uppfylls:

- Om resultaten erhålls från en (Q)SAR-modell vars vetenskapliga validitet har fastställts.
- Om ämnet faller inom (Q)SAR-modellens tillämplighetsområde.
- Om resultaten är tillräckliga för att användas för klassificering och märkning och/eller riskbedömning.
- Om lämplig och tillförlitlig dokumentation om den använda metoden lämnas in.

Del B: Farlighetsbedömning

Om något av dessa villkor inte uppfylls kan (Q)SAR-resultaten inte användas i stället för testning men får användas som en del av en sammanvägd bedömning.

En vägledning om (Q)SAR-modeller finns Reach-vägledningen, kapitel R.6 (Q)SAR och gruppering av kemikalier (http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_r6_en.pdf?version=20_08_08), information om hur deras giltighet ska bedömas finns på OECD:s webbplats (www.oecd.org/env/existingchemicals/qsar).

(Q)SAR-modeller bör dokumenteras med hjälp av rapportformatet för (Q)SAR-modellen (QMRF) och enskilda modellprediktioner ska dokumenteras med hjälp av rapportformatet för (Q)SAR-prediktionen. Bedömningen av (Q)SAR:s giltighet och (Q)SAR-skattningens tillförlitlighet måste kompletteras med en bedömning av prediktionens relevans för tillsynsändamål, inbegripet en bedömning av fullständigheten. Omfattande vägledning om (Q)SAR-modeller och expertsystem finns i avsnitt R.6.1 och är särskilt inriktad på följande:

- Hur giltigheten för en (Q)SAR-modell fastställs.
- Hur en (Q)SAR-modells giltighet fastställs för tillsynsändamål.
- Hur användningen av en (Q)SAR-modell för normerande ändamål dokumenteras och motiveras.
- Var det finns information om (Q)SAR-modeller.

Data som erhållits genom jämförelse med strukturlika ämnen och kategorisering

Jämförelse med strukturlika ämnen och kategorisering kan användas för att uppfylla informationskrav enligt Reach. En registrant som använder sig av sådana metoder måste ge en vetenskaplig motivering till och visa att den använda metoden är tillräcklig för normerande ändamål (klassificering och märkning och/eller riskbedömning). Metodens tillräcklighet måste bedömas för enskilda ämnen av intresse. Omfattande vägledning om kategorisering finns i avsnitt R.6.2 och är särskilt inriktad på följande:

- Kategoribegreppet, dess mekanistiska grund och förhållandet mellan kategorier och kvantitativa struktur-aktivitetssamband (QSAR).
- De huvudsakliga metoderna för att fylla informationsluckor, såsom jämförelse med strukturlika ämnen, trendanalys och kvantitativa struktur-aktivitetssamband (QSAR).
- De stegvisa förfarandena för jämförelse med en analog kemikalie eller kemiska kategori.
- Särskilda frågor som ska beaktas för särskilda kategorier.
- Praktiska aspekter av utarbetande och dokumentation av kategorisering.

B.4.3.3 Humandata

Följande fyra viktiga typer av humandata får lämnas in och användas för olika ändamål:

1. Analytiska epidemiologiska studier om exponerade populationer (fall-, kontroll-, kohort- och sektionsstudier) är användbara för identifiering av förhållanden mellan människors exponering och effekter på människor och kan ge de bästa uppgifterna för riskbedömning.
2. Deskriptiva epidemiologiska studier eller epidemiologiska studier av inbördes förhållanden är användbara för att identifiera områden för vidare forskning, men inte särskilt användbara för riskbedömning eftersom de ofta endast kan identifiera mönster och trender utan att kunna fastställa orsaken till eller omfattningen av exponering av människor.
3. Fallrapporter kan visa effekter som inte kan observeras vid experimentella djurstudier. Tillförlitligheten och relevansen hos fallrapporter måste bedömas noggrant eftersom de ofta saknar kritisk information om t.ex. ämnens renhet, människors exponering och effekter på människor.

Del B: Farlighetsbedömning

4. Kontrollerade studier på frivilliga är godtagbara i mycket sällsynta fall. Testning på frivilliga avstyrks på det bestämdaste, men när data av god kvalitet redan finns bör de i motiverade fall användas på lämpligt sätt.

B.4.4 Utvärdering och integrering av all tillgänglig information inbegripet sammanvägd bedömning

Sammanvägd bedömning är inte en vetenskapligt väldefinierad term eller ett överenskommet formaliserat begrepp. Det innebär att man bedömer relevansen, tillförlitligheten och tillräckligheten för alla tillgängliga uppgifter genom att jämföra dem med varandra och därigenom nå en slutsats om faran. Denna process innefattar alltid ett expertutlåtande. Det är viktigt att dokumentera och vidarebefordra information om hur den evidensbaserade strategin använts på ett tillförlitligt, fylligt och genomskinligt sätt.

B.5 SÄRSKILDA FAKTORER SOM PÅVERKAR INFORMATIONSKRAV OCH TESTNINGSTRATEGIER

B.5.1 Anpassningar enligt bilaga XI

Som noterats under [avsnitt B.2.2](#), är det möjligt att under vissa villkor anpassa standardinformationskraven enligt Reach. Utöver de endpointspecifika faktorer som anges i kolumn 2 i bilagorna VII–X, anges i bilaga XI följande tre områden för anpassning:

1. Testning förefaller inte vara nödvändig ur vetenskaplig synpunkt:

Befintliga data, sammanvägd bedömning, metoder utan testning och *in vitro*-metoder kan ge information som kan komma att bedömas som giltig, relevant och tillräcklig för det avsedda ändamålet (klassificering och märkning, PBT-bedömning och/eller riskbedömning). Mer detaljerad vägledning ges i avsnitt R.5.2.1.

2. Testning är inte tekniskt möjligt:

I avsnitt 2 i bilaga XI till Reach anges att testning avseende en särskild endpoint kan utelämnas om det inte är tekniskt möjligt att utföra studien på grund av ämnets egenskaper.

- Testningen kan utelämnas på grund av ett ämnes fysikalisk-kemiska egenskaper, såsom låg vattenlöslighet, lågt ångtryck, låg reaktivitet osv. som hindrar användning av vissa testmetoder.
- Administrering av exakta och enhetliga doser av ett ämne kan vara omöjligt på grund av dess fysikalisk-kemiska egenskaper, t.ex. testning av icke vattenlösliga föreningar för fisktoxicitet och cellodlingar under vatten.

Mer detaljerad vägledning om dessa särskilda aspekter ges i avsnitt R.5.2.2.

3. Ämnesanpassat exponeringsbaserat utelämnande av testning eller ämnesanpassad exponeringsbaserad testning:

I vissa situationer kan exponeringsmönster för ämnet som ska registreras motivera att testningsstrategin anpassas, vilket leder till utelämnande, utlösande, ersättning eller ändring av de studier som krävs för överensstämmelse med Reach. Ytterligare information och vägledning om exponeringsbaserat hävande av informationskrav och exponeringsbaserat utlösande av informationsbehov finns i bilaga VIII (avsnitten 8.6 och 8.7), bilaga IX, bilaga X och bilaga XI i Reach, samt i kapitel R.5.1 och kapitel R.7 i denna vägledning.

All anpassning ska motiveras på vederbörligt sätt och dokumenteras baserat på antingen kvalitativ eller semi-kvalitativ sammanvägd bedömning (på grund av alternativen i kolumn 2) eller på en kvantitativ exponeringsbedömning i enlighet med bilaga I, inbegripet utarbetande av exponeringsscenarier (på grund av alternativen i bilaga XI).

B.5.2 Andra faktorer som påverkar ytterligare informationsbehov

Toxikokinetik

Information om ett ämnes toxikokinetik kan bidra till att den optimala studietypen och utformningen av en studie identifieras, inbegripet doser, eller till och med att vidare testning inte behövs. Ytterligare information om toxikokinetik finns i avsnitt R.7.12.

Ämnen som kräver särskilda avväganden under testning

Den korrekta informationen och de metoder som används för ämnen som anges som *icke standardämne, komplext ämne eller ämne med okänd eller varierande sammansättning, komplexa*

Del B: Farlighetsbedömning

reaktionsprodukter och biologiskt material måste utvärderas från fall till fall. Ytterligare vägledning om dessa aspekter ges i avsnitt R.7.13.

B.6 ENDPOINTSPECIFIK VÄGLEDNING

Kapitel R.7 innehåller detaljerad särskild vägledning om insamling, utvärdering och, vid behov, framtagande av information om fysikalisk-kemiska egenskaper och olika endpoints avseende människans hälsa och miljö för att underlätta för registranter att uppge adekvata och relevanta uppgifter vid registrering enligt Reach.

En avgörande del av dessa endpointspecifika avsnitt är strategin för integrerad testning som ger vägledning om hur man definierar och tar fram relevant information om ämnen för att uppfylla kraven i Reach.

Det här dokumentet innehåller de grundläggande principerna för den vägledning som ges för var och en av de endpoints som förtecknas i avsnitt R och som kan användas för mer ingående råd och information. Följande allmänna frågor avseende endpointspecifik vägledning bör man lägga på minnet:

- De endpoints som ingår i farlighetsbedömningen hänger ihop med varandra
Information som samlas in inom en endpoint kan komma att påverka farlighets-/riskbedömningen av en annan endpoint och kan vara användbar för fler än en endpoint.
- Metoderna för att ta fram ytterligare information bör vara tillförlitliga
Nya tester bör utföras i enlighet med de testmetoder som anges i en av kommissionens förordningar eller genom en metod som är godkänd av kommissionen eller kemikaliemyndigheten. Nya (eko)toxikologiska tester bör ske i enlighet med god laboratoriesed eller andra jämförbara standarder.
- Nedbrytningsprodukter och metaboliter bör tas i beaktande
Ytterligare studier av nedbrytningsprodukter och metaboliter kan krävas om detta anses relevant för kemikaliesäkerhetsbedömningen, PBT-bedömning eller klassificering och märkning.
- En lämplig exponeringsväg bör väljas för test av toxicitet
Valet av exponeringsväg bör ske med beaktande av all tillgänglig information, såsom ämnets fysikalisk-kemiska egenskaper och relevanta exponeringsvägar för människor. Extrapolering från en exponeringsväg till en annan kan vara möjligt från fall till fall.

För varje endpoint för vilken information är tillgänglig eller krävs bör en fyllig rapportsammanfattning utarbetas i IUCLID 5. Om det finns fler än en studie om samma endpoint (t.ex. fler än ett test eller både testdata och data som erhållits utan testning) bör nyckelstudien identifieras. Generellt sett är nyckelstudien den studie som framkallar de största betänkligheterna, om det inte finns belegg för att studien är ogiltig eller otillräcklig. I sådana fall ska en fyllig rapportsammanfattning utarbetas även för den studie som visar på större betänklighet än nyckelstudien även om den inte används för farlighetsbedömningen.

B.6.1 Fysikalisk-kemiska egenskaper

Registreringsunderlaget för ämnet innefattar data om de flesta allmänna fysikalisk-kemiska egenskaper redan vid låga mängdnivåer (länkar till de relevanta avsnitten i kapitel R.7 finns i förteckningen).

Tillverkning/import av 1 ton eller mer per år

- Ämnets tillstånd vid 20 °C och 101,3 kPa
- Smält/fryspunkt (avsnitt R.7.1.2)
- Kokpunkt (avsnitt R.7.1.3)

Del B: Farlighetsbedömning

- Relativ densitet (avsnitt R.7.1.4)
- Ångtryck (avsnitt R.7.1.5)
- Ytspänning (avsnitt R.7.1.6)
- Löslighet i vatten (avsnitt R.7.1.7)
- Fördelningskoefficient i oktanol-vatten (avsnitt R.7.1.8)
- Flampunkt (avsnitt R.7.1.9)
- Brandfarlighet (avsnitt R.7.1.10).
- Explosiva egenskaper (avsnitt R.7.1.11)
- Självantändningstemperatur (avsnitt R.7.1.12)
- Oxiderande egenskaper (avsnitt R.7.1.13)
- Bestämning av kornstorlek (avsnitt R.7.1.14)

Tillverkning/import av 100 ton eller mer per år

- Stabilitet i organiska lösningsmedel och relevanta nedbrytningsprodukters identitet (krävs endast om ämnets stabilitet anses vara kritisk) (avsnitt R.7.1.16)
- Dissociationskonstant (avsnitt R.7.1.17)
- Viskositet (avsnitt R.7.1.18)

I kemikaliesäkerhetsrapporten ska de potentiella effekterna på människors hälsa bedömas åtminstone för följande tre egenskaper: explosivitet, brandfarlighet och oxidationspotential. Bedömningen av de potentiella effekter som kan uppstå på grund av farliga kemikaliers förmåga att orsaka olyckor, i synnerhet bränder, explosioner eller andra farliga kemiska reaktioner omfattar följande:

- Faror till följd av kemiska agensers fysikalisk-kemiska egenskaper.
- Riskfaktorer som identifierats vid lagring, transport och användning.
- En uppskattning av hur allvarlig den inträffade händelsen är.

Syftet med farlighetsbedömningen av de fysikalisk-kemiska egenskaperna är att fastställa klassificering och märkning för ett ämne i enlighet med CLP-förordningen. Om det inte finns tillräckligt med data för att avgöra hur ett ämne ska klassificeras för en viss endpoint, ska registranten ange och motivera den åtgärd som vidtagits eller det beslut som fattats som en följd av detta.

Ytterligare information om den särskilda fysikalisk-kemiska farlighetsbedömningen finns i kapitel R.9.

B.6.1.1 Brandfarlighet

Ett ämnes brandfarlighet är en viktig säkerhetsfråga. Särskilda försiktighetsåtgärder måste vidtas vid hantering, användning och lagring av brandfarliga ämnen för att undvika bränder eller explosioner. Brandfarlighet ses i allmänhet som den lätthet med vilken ett ämne brinner eller kan antändas. Det är sällsynt att ett ämne är självantändande (pyrofort) eller antänder vid kontakt med vatten.

Baserat på den information som samlats in kan man vid klassificeringen och märkningen göra en åtskillnad mellan brandfarliga ämnen och deras potentiella antändningskällor (t.ex. kontakt med vatten, elektrostatiska gnistor, svetsning/lödning) vilka kan skapa allvarliga hälsoeffekter om de kommer i kontakt med varandra.

Del B: Farlighetsbedömning

Den tilldelade faroklassen avgör vilka tekniska åtgärder som ska vidtas för att undvika farliga händelser som, i kombination med andra endpoints som i) explosionsgränser, ii) flampunkter (gäller endast vätskor) eller iii) självantändningstemperatur, kan leda till tydliga begränsningar av användningsförhållandena.

Gaser: En brandfarlig gas är en gas som kan antändas i luft vid 20°C och normaltryck (101,3 kPa). Den undre explosionsgränsen och den övre explosionsgränsen bör fastställas och dokumenteras i kemikaliesäkerhetsrapporten, eller så ska en angivelse utfärdas om att gasen inte är brandfarlig. De undre och övre explosionsgränserna uttrycks vanligtvis som volymprocent gas i luften.

Vätskor: Flampunkten är ett viktigt mått på hur brandfarlig en vätska är. Den anger den lägsta temperatur vid vilken ånga/luft-blandningen ovanför vätskan kan antändas. Det ger en indikation på hur lätt det är att ämnet börjar brinna.

Fasta ämnen: Ett brandfarligt fast ämne är ett sådant som är lättbrännbart. Det är särskilt svårt att släcka en brand i metallpulver. Det är viktigt att ha kännedom om eventuella explosiva egenskaper innan testning utförs. Den snabbaste brinnhastigheten bör registreras tillsammans med testämnets renhet, aggregationstillstånd och fukttinnehåll.

B.6.1.2 Explosivitet

Explosivitet definieras som ett ämnes benägenhet att, under vissa förhållanden, genomgå ett kraftigt och snabbt sönderfall för att producera värme och/eller gas. Huruvida ett ämne med explosiva egenskaper kan orsaka explosioner eller inte beror på en rad faktorer. För att få kontroll över dessa variabler har standardtester med bestämda parametrar utformats.

För de flesta ämnen är explosivitet inte ett bekymmer och man kan med beaktande av strukturen utelämnas testning. Gaser och vätskor behöver inte testas för friktionskänslighet.

De undersökningsförfaranden som beskrivs i avsnitt R.7.1.11 utgör en testningsstrategi för explosiva egenskaper.

Europeiska kommissionen har gett ut en vägledning om god praxis för att bedöma och förebygga bildning av explosiva atmosfärer på arbetsplatser, undvika antändning av explosiva atmosfärer och begränsa effekterna av en explosion⁽²⁾. Andra skyldigheter när det gäller bedömning och säker användning av explosiva ämnen behandlas i direktiv 96/82/EG om åtgärder för att förebygga och begränsa följderna av allvarliga olyckshändelser där farliga ämnen ingår (se avsnitt R.9.1).

B.6.1.3 Oxiderande egenskaper

Ämnen med oxiderande egenskaper kan ge upphov till kraftiga exoterma reaktioner vid kontakt med andra ämnen, i synnerhet med brandfarliga ämnen (se ovan och avsnitt R.7.1.10). De kan irritera huden, ögonen och luftvägarna, eftersom de kan ge upphov till höga temperaturer om de reagerar med den mänskliga vävnaden och därmed förstöra biologiskt material.

För en merpart av ämnena är oxiderande egenskaper inte ett bekymmer och man kan med beaktande av strukturen utelämnas testning. När det gäller fasta ämnen bör testning inte utföras på explosiva eller mycket brandfarliga ämnen. Organiska peroxider utgör en separat ämnesklass som alltid är oxiderande.

⁽²⁾ Meddelande från kommissionen angående icke-bindande vägledning om god praxis för genomförande av Europaparlamentets och rådets direktiv 1999/92/EG om minimikrav för förbättring av arbetstagarnas säkerhet och hälsa när de kan utsättas för fara orsakad av explosiv atmosfär, tillgängligt på <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2003:0515:FIN:EN:PDF>² Mer information finns på http://ec.europa.eu/employment_social/emplweb/publications/publication_en.cfm?id=56

Del B: Farlighetsbedömning

Vägledning om insamling och utvärdering av tillgänglig information finns i avsnitt R.7.1.13. De undersökningsförfaranden som beskrivs utgör en integrerad testningsstrategi med avseende på oxiderande egenskaper. Om den tillämpas på ett korrekt sätt kommer endast sådana ämnen behöva testas som misstänks få ett positivt resultat i ett av testerna för oxiderande egenskaper.

Alla ämnen som har oxiderande egenskaper är inte farliga. Vissa har endast mildt oxiderande egenskaper och utgör en mycket liten fara. För att särskilja de farliga ämnena jämförs ett ämnes oxiderande egenskaper med de oxiderande egenskaperna hos standardreferensämnen.

B.6.1.4 Övriga fysikalisk-kemiska egenskaper

En rad andra fysikalisk-kemiska egenskaper är också viktiga vid kemikaliesäkerhetsbedömningen.

Kokpunkten är en av de mest användbara egenskaperna när man karakteriserar organiska föreningar. Förutom att den ger en indikation om ett ämnes aggregationstillstånd (vätska eller gas) vid omgivnings- eller rumstemperatur är kokpunkten ett tecken på flyktighet även för lekmän. Höga kokpunkter tyder på låg flyktighet. Kokpunkten är en viktig ursprungsparameter i ekvationer som används för uppskattning av en kemikalies ångtryck som en funktion av temperaturen.

Kokpunktsvärdet är även användbart för att identifiera rena ämnen och, tillsammans med smältpunkt och brytningsindex, som ett kriterium för renhet. De resultat som uppnås för blandningar eller förorenade prover ska tolkas med försiktighet. Kokpunkten är ett av de kriterier som används för att tilldela ett ämne en lämplig brandfarlighetskategori (se ovan).

Ångtrycket är en viktig parameter vid bestämning av ett ämnes omvandling, spridning och fördelning och efterföljande exponeringar av arbetstagare, konsumenter och miljön. En kemikalies ångtryck ger stor förståelse för transporten och fördelningen av kemikalien i miljön och kommersiella omgivningar. En ren kemikalies flyktighet beror på ångtrycket, och förångning från vatten beror på ångtrycket och vattenlösligheten. Den form som en kemikalie antar i atmosfären beror på ångtrycket. Vattenytans tillstånd och vindstyrkan har en betydande inverkan på all avdunstning av kemikalier.

Uppgifter om ångtryck utgör en förutsättning för djurförsök och miljöstudier. De ger information om huruvida ett ämne kan finnas tillgängligt för inhalering i form av ånga och huruvida ocklusiva tillstånd krävs för undersökningar av huden (för att begränsa avdunstning från huden).

Löslighet i vatten är en betydelsefull parameter, i synnerhet för miljöbedömningar, eftersom ett testämnes rörlighet till stor del fastställs genom dess löslighet i vatten. Lösligheten i vatten kan även påverka adsorptionen i och desorptionen från jordar och förångningen från vattensystem. Kunskap om lösligheten i vatten är en förutsättning för att utforma testförhållanden för t.ex. toxicitet i vattenmiljöer och bioackumulering.

Det krävs inte någon bestämning av lösligheten i vatten om ämnet bryts ned i vatten vid pH 4,7 eller 9 med en halveringstid på mindre än 12 timmar, lätt oxideras i vatten eller är brandfarligt vid kontakt med vatten. Lösligheten i vatten, den hydrolytiska stabiliteten och dissociationskonstanten för syra hänger samman med varandra och en av dem kan inte mätas utan viss kunskap om de andra två.

Fördelningskoefficienten i n-oktanol/vatten (K_{ow}) är en av de fysikalisk-kemiska huvudparametrarna och den används i många skattningsmodeller och algoritmer för miljöbetingad fördelning, sorption, biotillgänglighet, biokoncentration, bioackumulering samt för toxicitet för människan och ekotoxicitet. K_{ow} som sådan är en central parameter för kemikaliesäkerhetsbedömning, klassificering och märkning samt PBT-bedömning och måste bestämmas med största möjliga noggrannhet. K_{ow} behöver inte bestämmas om ämnet är helt oorganiskt.

Fördelningskoefficienten i n-oktanol/vatten (K_{ow}) definieras som förhållandet mellan ett löst ämnes jämviktskoncentrationer i ett tvåfssystem bestående av de i stor utsträckning oblandbara lösningsmedlen n-oktanol och vatten (avsnitt R.7.1.8). K_{ow} är måttligt temperaturberoende och

Del B: Farlighetsbedömning

mäts i typiska fall vid 25°C. Koefficienten kan fastställas antingen med en lämplig skattningsmetod baserad på molekylens struktur eller genom ett laboratorietest. I litteraturen och kemiska databaser på internet finns förväntade och uppmätta värden för K_{ow} för många olika organiska ämnen. K_{ow} -värden som är empiriskt underbyggda eller expertgranskade föredras framför K_{ow} -värden som bestämts på andra sätt.

B.6.2 Endpoints för människors hälsa

Det finns vissa allmänna principer med relevans för informationskrav och farlighetsbedömning som bör övervägas för de flesta effekt-endpoints.

- När en endpointspecifik informationsstrategi följs bör informationen vara tillräcklig för att fatta ett klassificeringsbeslut med hänsyn till faran och tillhandahålla nödvändiga data för farlighetsbedömningen och härledningen av nolleffektnivån.
- Enligt bilaga VI i Reach ska registranten samla in alla tillgängliga testdata om ämnet som ska registreras samt all övrig tillgänglig och relevant information om ämnet, oavsett om det krävs testning av en särskild endpoint eller inte för det angivna mängdintervallet.
- Om nödvändig information saknas, måste dock nya data tas fram (bilagorna VII och VIII i Reach) eller så ska en testningsstrategi föreslås (bilagorna IX och X i Reach), beroende på mängdintervallet. Nya försök på ryggradsdjur ska endast utföras eller föreslås som en sista utväg när alla andra möjligheter att generera data har uttömts.
- Toxikologisk information tas fram med hjälp av databaser och publikationer som böcker, vetenskapliga tidskrifter, kriteriedokument, monografier och andra publikationer. Publicerade data om strukturanaloger och fysikalisk-kemikaliska egenskaper kan också vara relevanta.
- I princip är följande tre typer av *anpassningar* av testning möjliga på grund av exponeringsöverväganden: Exponeringsbaserat utelämnande av en studie, exponeringsbaserat utlösande av vidare studier eller val av lämplig exponeringsväg. Dessa anpassningar är inte relevanta för alla endpoints (se kapitel R.5).
- Varje ämne behöver inte testas för varje endpoint vid kategoriseringen. Den information som slutligen sammanställs för kategorin måste dock vara tillräcklig för att understödja en farlighetsbedömning, en riskbedömning och en klassificering för kategorin och ämnena i kategorin. Den slutliga uppsättningen data måste möjliggöra en bedömning av icke testade endpoints, helst genom interpolering mellan och bland ämnena i kategorin.
- Efterlevnad av relevanta testriktlinjer och god laboratoriesed säkerställer att uppgifterna är tillförlitliga (hänvisning till databedömning i kapitel R.4).
- Ett av kriterierna för att bedöma ett positivt testresultat är en dosrelaterad ökning av effekten. I vissa fall kan effekter som mätning av bioaktivering leda till en konstant reaktion vid högre exponeringsnivåer.
- Härledda nolleffektnivåer krävs för kemikaliesäkerhetsbedömningen av ämnen som tillverkas/importeras/ansvänds i mängder från 10 ton per år och uppåt, men inte för 1–10 ton per år.
- Om det finns data om flera arter bör de känsligaste arterna väljas för kemikaliesäkerhetsbedömningen, förutsatt att den är mest relevant för människor.

I kapitlet nedan sammanfattas de endpointspecifika informationskraven och vägledningen om farlighetsbedömning.

Del B: Farlighetsbedömning

B.6.2.1 Vägledning om toxikokinetik

Även om framtagande av toxikokinetiska uppgifter inte krävs enligt Reach så krävs att all relevant tillgänglig information används för att bedöma ett ämnes toxikokinetiska beteende och att ämnets toxikokinetiska profil beaktas vid bedömningen av ämnets farlighet för människans hälsa. Ett ämnes toxikokinetiska profil ger en beskrivning av dess absorption, distribution, metabolism och utsöndring.

Tack vare att man har kunskap om ett ämnes toxikokinetiska beteende via tillgängliga data kanske vidare testning inte behövs för att förutsäga andra egenskaper. Toxikokinetiska undersökningar kan bidra med användbar och viktig information, till exempel om ett ämnes biotillgänglighet, (icke) linearitet och absorptionsmättnad, vägar för metabolism eller utsöndring, ackumulering av modersubstanser eller metaboliter i vävnader, potentiella bioaktivering och toxikologiska funktionssätt. Det är viktigt att ta hänsyn till dessa och andra liknande faktorer när man tolkar data och utarbetar kategorier, vid extrapolering mellan olika arter och vägar samt när man optimerar utformningen av testningen, till exempel vid val av lämpliga doser för *in vivo*-studier. Med hjälp av toxikokinetisk modellering (empiriskt eller fysiologiskt baserad) kan man ha möjlighet att uppskatta ett ämnes toxikokinetik snabbare och billigare än genom klassiska *in vitro*- och *in vivo*-studier och samtidigt minska användningen av försöksdjur. Mer omfattande vägledning om toxikokinetiska data och användningen av dem finns i avsnitt R.7.12.

Bilagorna till avsnitt R.7.12 innehåller exempel och information med relevans för toxikokinetik, inbegripet många användbara fysiologiska parametrar för vanliga laboratoriearter och människor (bilaga R.1.12–1), den framtida användningen av *in silico*- (datametod) och/eller *in vitro*-metoder (bilaga R.7.12–2), ett exempel på framtagning av en osäkerhetsfaktor med hjälp av fysiologiskt baserad kinetisk modellering (bilaga R.7.12–3) och beräkningar av procentandelen som tas upp av huden baserat på *in vivo*-studier av råttor i kombination med *in vitro*-data, samt ett förslag till en stegvis metod för riskbedömning (bilaga R.7.12–4).

B.6.2.2 Irritation och frätning

Irritation och frätning innebär lokala effekter på huden, ögonen och luftvägarna. Frätning orsakar oåterkalleliga skador på vävnader medan irritation av huden, ögonen eller luftvägarna anses kunna avhjälpas och i regel är mindre allvarlig.

Informationskrav för irritation/frätning anges redan för det lägsta mängdintervallet (1–10 ton per år). Först måste alla tillgängliga data bedömas gällande människor och djur, den nuvarande klassificeringen, ämnets pH och befintliga studier av akut toxicitet via huden. Såväl mycket sura eller alkaliska ämnen som starka oxidanter är kända för att vara irriterande eller frätande, beroende på koncentrationen. När de data som finns tillgängliga inte medger en slutsats om irritation och frätning för ämnen inom intervallet 1–10 ton per år måste *in vitro*-tester utföras. För nästa mängdintervall (10–100 ton per år) utgör *in vivo*-studier av irritation av huden och ögonen ett standardinformationskrav. Innan *in vivo*-testning föreslås måste dock de särskilda reglerna för anpassning i kolumn 2 i den relevanta bilagan (VIII) och de allmänna bestämmelserna för anpassning (bilaga XI) övervägas. Det finns för närvarande inget validerat test för irritation av luftvägarna. Ämnen som är frätande på huden *in vivo* bör inte testas i ögonen. För en detaljerad informationsstrategi och detaljerade informationskrav, se avsnitt R.7.2.6.

I vissa fall härrör relevanta data från studier och rapporter från arbetsplatser. Den allmänna vägledningen om utvärdering av datakvaliteten ska användas vid bedömning av humandata (se kapitel R.4). När det gäller huden och ögonen är resultaten av *in vivo*-tester relevanta eftersom mekanismerna för dessa lokala effekter anses vara samma för djur och människor. Vissa skillnader mellan arterna har påträffats när det gäller irritation i luftvägarna. En kemikalie som är eller förutses vara frätande på huden anses automatiskt vara allvarligt frätande på ögonen. Data som härrör från kvantitativa struktur-aktivitetssamband eller jämförelser med strukturella ämnen i en grupp/kategori får användas enligt de bestämmelser som anges i bilaga XI.

Del B: Farlighetsbedömning

Det kan finnas humandata om irritation av huden och luftvägarna, och sådana har i flera fall legat till grund för yrkeshygieniska gränsvärden. Om ett ämne uppfyller de relevanta klassificeringskriterierna så är vanligtvis ytterligare testning inte nödvändig. Detaljerad vägledning om bedömning och integrerade testningsstrategier finns i avsnitt R.7.2.

Information om den exakta koncentration som orsakar irritation eller frätning är inte alltid tillgänglig. Om den informationen saknas måste en kvalitativ metod användas med tester som ger ja/nej-svar, och riskhanteringsåtgärder som sedan styrs av effektens allvarlighetsgrad (se del E). För frätande ämnen måste strikta åtgärder vidtas för att förhindra all kontakt. I vissa fall, om kliniska tecken på irritation eller frätning registrerades på huden/luftvägarna vid undersökningen med upprepade doser, kan en härledd nolleffektnivå erhållas och användas för riskkaraktärisering (se bilaga 9 i R.8).

B.6.2.3 Sensibilisering av huden och luftvägarna

Hudsensibilisering orsakas av ämnen som kan aktivera immunsystemet och utlösa en allergisk reaktion. Allergisk kontaktdermatit eller atopisk dermatit kan uppstå till följd av exponering av huden. Skadliga hälsoeffekter till följd av inhalering innefattar astma eller exogen allergisk alveolit. Överkänslighet i luftvägarna kan orsakas av immunologiska eller icke immunologiska mekanismer.

Informationskrav för hudsensibilisering (vanligtvis ett LLNA-test) anges för mängdintervallet 1–10 ton per år. *In vivo*-testning med frätande ämnen av koncentrationer eller doser som orsakar frätning ska undvikas. Om tillgängliga data är tillräckliga för klassificering och pH-bestämning av ämnet ska dessa beaktas innan *in vivo*-testning utförs. Det finns inga standardinformationskrav för luftvägssensibilisering. I vissa fall kan tillgängliga humandata vara tillräckliga för en farlighetsbedömning.

Bevis för lokal toxicitet och hudinflammation, och tillgänglig information om hudirritation bör övervägas när resultaten av LLNA-testet har bedömts. Det har visat sig att LLNA-tester motsvarar humandata om hudsensibilisering relativt bra och därför kan användas för farlighetsbedömning.

Humandata, t.ex. diagnostiska kliniska studier, medicinsk kontroll av arbetstagare och fallrapporter (i den medicinska litteraturen), kan användas för bedömning av ämnens sensibiliseringspotential. Om humandata är tillförlitliga och relevanta föredras de vanligtvis före djurdata. Brist på positiva fynd i människor åsidosätter dock inte nödvändigtvis positiva djurdata av god kvalitet.

Analyser med (Q)SAR-modeller kan vara användbara eftersom sådana kan baseras på faktumet att det finns ett samband mellan en kemikalies sensibiliseringspotential för huden och dess förmåga att reagera med hudproteiner för att bilda kovalent kopplade konjugat, och immunsystemets förmåga att känna igen dessa. I de flesta fall beror detta på ämnets elektrofiliska reaktivitet. Det finns ännu inga (Q)SAR-modeller för luftvägssensibilisering.

Det finns inga officiellt antagna *in vitro*-tester för hud- eller luftvägssensibilisering. Detaljerad vägledning om bedömning och integrerade testningsstrategier finns i avsnitt R.7.3.

Den främsta metoden för hudsensibilisering bör vara en kvalitativ riskkaraktärisering baserad på potenskategorisering (stark/extrem och måttlig sensibilisering) och en definition av riskhanteringsåtgärderna enligt beskrivningen i del E. Den härledda nolleffektnivån bör (om möjligt) anges för att bedöma den resterande/återstående sannolikheten för risker efter det att riskhanteringsåtgärderna vidtagits. En härledd nolleffektnivå kan fastställas baserat på data från en LLNA-studie och/eller en sammanvägd bedömning av LLNA-data och historiska humandata.

B.6.2.4 Akut toxicitet

Akut toxicitet avser skadliga effekter till följd av en enda exponering eller exponering under kort tid. De relevanta mekanismerna och symtomen varierar. Ofta observeras patologiska förändringar i organ och vävnader, vilka kan orsaka dödsfall. Det finns flera systemiska effekter som kan orsaka akut toxicitet, och basal och selektiv cytotoxicitet är exempel på bakomliggande mekanismer.

Del B: Farlighetsbedömning

Frätande ämnen orsakar akut toxicitet, men eftersom frätningen är lokal behandlas de i kapitlet om irritation/frätning.

Informationskrav för akut toxicitet via oral exponeringsväg anges för mängdintervallet 1–10 ton per år. Frätande ämnen och ämnen som redan genomgått inhalationstest behöver inte testas. För nästa mängdintervall (10–100 ton per år) omfattar standardinformationskravet även tester på huden och inhalationstester. Kravet anpassas beroende på ämnets fysiska egenskaper och den troligaste exponeringsvägen för människor.

Humandata om akut toxicitet kan finnas t.ex. på giftinformationscentraler eller i kliniska fallrapporter. Fall hos människor utgör exempel på ovanlig exponering och ska övervägas med försiktighet vid val av riskhanteringsåtgärder. Jämfört med vissa andra endpoints finns det relativt få (Q)SAR-modeller med hjälp av vilka man kan förutse akut toxicitet. Relevanta befintliga data om akut toxicitet hos djur kan tas fram via vetenskaplig litteratur och databaser.

Det finns för närvarande inga officiellt antagna *in vitro*-tester, men validering pågår av cytotoxicitetstester som möjligtvis kan ersätta tester av akut systemisk toxicitet via oral exponeringsväg.

Efter bedömningen av den akuta toxiciteten ska de toxiska effekternas karaktär och reversibilitet beaktas. Om inga tecken på toxicitet noterades under gränstestet (normalt 2 000 mg/kg) krävs vanligtvis ingen klassificering av ämnet med avseende på akut toxicitet. För detaljerad vägledning se avsnitt R.7.4.

LD50- och LC50-värdena kan vara tillräckliga för att erhålla en härledd nolleffektnivå. I vissa fall är dock en kvalitativ metod mer lämplig eftersom testerna inte ger information om alla aspekter av akut toxicitet hos människor. Över 10 ton per år är det i de flesta fall onödigt att fastställa en härledd nolleffektnivå för akut toxicitet eftersom en härledd nolleffektnivå baserad på toxicitet vid upprepad dosering normalt sett är tillräcklig för att säkerställa att skadliga effekter inte uppkommer.

När ett gränstest har utförts utan att några skadliga hälsoeffekter observerats kan gränsdosen betraktas som dosdeskriptor när den härledda nolleffektnivån fastställs.

I sällsynta fall när en dos för akut toxicitet inte kan bestämmas, på grund av begränsningar i testprotokollen, ska en kvalitativ riskkaraktärisering av akut toxicitet utföras för ämnen som har en mycket hög akut toxicitet/toxicitet vid enstaka exponering (dvs. som är klassificerade som akut toxisk 1 och 2 eller som specifik organtoxicitet - enstaka exponering (STOT SE 1) enligt CLP-förordningen). För denna typ av ämnen (t.ex. slutna system osv.) ska mycket strikta riskhanteringsåtgärder tillämpas för att säkerställa kontroll (se del E). Riskhanteringsåtgärden ska i stort sett säkerställa att koncentrationstoppar som överskrider den långsiktiga härledda nolleffektnivån inte inträffar. Lägg märke till att testresultaten för standardmässig akut toxicitet vanligen möjliggör kvantitativ riskkaraktärisering.

Om det finns risk för exponeringstoppar (exempelvis vid provtagning eller vid anslutning/urkoppling av kärl) och om en fara för akut toxicitet (med klassificering och märkning som följd) identifierats ska en härledd nolleffektnivå för exponeringstoppar (kortare än 15 minuter) fastställas (se avsnitt R.8, bilaga 8).

B.6.2.5 Toxicitet vid upprepad dosering

Toxicitet vid upprepad dosering avser allmänna toxiska effekter som uppstår efter daglig dosering av ett ämne i 28–90 dagar, eller under större delen av livstiden i händelse av kronisk exponering. Effekter som undersöks i dessa studier kan innefatta förändringar av morfologi, fysiologi, tillväxt eller livslängd, klinisk kemi eller beteende.

Standardinformationskravet för mängdintervallet 10–100 ton per år är en 28-dagarsstudie, och för nästa intervall är kravet en 90-dagarsstudie. Den troligaste exponeringsvägen för människor är den mest lämpliga exponeringsvägen för testning.

Del B: Farlighetsbedömning

Ämnets fysikalisk-kemiska egenskaper, befintliga data från djurförsök, toxikokinetiska data, särskild toxicitet (t.ex. immunotoxicitet eller neurotoxicitet), frätning, exponering av människor och struktur-aktivitetssamband är exempel på faktorer som måste övervägas innan *in vivo*-testning utförs. För detaljerad information om den integrerade testningsstrategin, se avsnitt R.7.5.6 och bilaga VIII.

Enligt testriktlinjerna ska den högsta av de tre dosnivåerna väljas i syfte att framkalla toxicitet utan att orsaka dödsfall. Dosisnivåer i fallande skala ska väljas så att en dosrelaterad respons kan påvisas, och samtidigt så att inga påvisbara skadliga verkningar (NOAEL) kan observeras vid den lägsta dosnivån.

Märk väl att även studier av reproduktions- och utvecklingstoxicitet kan bidra med information om de allmänna toxikologiska effekter som upprepade exponering ger upphov till.

Uppgifter om studier med upprepade doser ska vara av sådan karaktär att de gör det möjligt att fastställa dos-responssambandet och effektgränsvärdet, samt kan utgöra grunden för kemikaliesäkerhetsbedömning och klassificering av ämnen. Om de tillgängliga positiva epidemiologiska uppgifterna är tillförlitliga och relevanta föredras de vanligtvis före djurdata. För närvarande har inga tillgängliga *in vitro*-alternativ till djurförsök godkänts för detektering av toxicitet efter upprepade exponering. QSAR-metoder är för närvarande inte väl validerade för toxicitet vid upprepade doser, och användning av dem i en testningsstrategi inom det här området kan inte ges några säkra rekommendationer. För mer detaljer se avsnitt R.7.5.

Normalt sett kan en nivå där ingen skadlig effekt observeras (NOAEL) eller en lägsta observerade effektnivå (LOAEL) erhållas genom studier av toxicitet vid upprepade doser. Vanligtvis används åtminstone faktorer för bedömning inom och mellan djurarter (se avsnitt B.7.1). Om inga skadliga effekter observeras under ett gränstest (upp till 1 000 mg/kg kroppsvikt) behöver ämnet vanligtvis inte bedömas för toxicitet vid upprepade doser.

B.6.2.6 Reproduktionstoxicitet och utvecklingstoxicitet

Reproduktionstoxicitet avser effekter såsom minskad fertilitet, effekter på gonaderna och störningar av spermatogenesisen, och omfattar även utvecklingstoxicitet. Effekter på utvecklingen avser t.ex. tillväxt och försenad utveckling, missbildningar och funktionella brister hos avkomman.

Informationskrav anges först för mängdintervallet 10–100 ton per år och där krävs ett screeningtest för reproduktionstoxicitet/utvecklingstoxicitet. För intervallet 100–1 000 ton per år ska en undersökning av utvecklingstoxicitet före födseln genomföras. Om 28- eller 90-dagarsstudien visar på skadliga effekter på fortplantningsorganen eller tillhörande vävnader krävs en undersökning av reproduktionstoxicitet som omfattar två generationer.

En sådan undersökning av reproduktionstoxiciteten hos två generationer är standardinformationskravet för mängder över 1 000 ton per år. Det krävs ingen testning av cancerogenitet och mutagenitet i könsceller, för vilka riskerna är begränsade, för något mängdintervall. Kvantitativa struktur-aktivitetssamband, mutagena och cancerogena egenskaper, tillgängliga data från människor som exponerats för ämnet och beaktande av endokrina störningar är faktorer som kan påverka kraven på testning.

Epidemiologiska studier som genomförs på befolkningen i allmänhet eller i yrkeskohorter kan ge information om reproduktionstoxicitet. Även om studier av toxicitet vid upprepade doser inte direkt varit ämnade för att undersöka reproduktionstoxicitet, så kan de uppdaga effekter på försöksdjurens fortplantningsorgan. Bedömningen syftar till att särskilja *specifika effekter* på reproduktionen från negativa effekter på reproduktionen i form av icke-specifika konsekvenser av *allmän toxicitet*. En klart avgränsad åtskillnad kan dock ofta inte åstadkommas utifrån dessa uppgifter.

Bestämning av struktur-aktivitetssamband utgör en metod för att bedöma reproduktionstoxiciteten till exempel när man kan extrapolera eller interpolera den eventuella toxiciteten genom en homolog serie eller en kategori. Det finns för närvarande inga officiellt antagna riktlinjer för *in vitro*-tester i

Del B: Farlighetsbedömning

samband med reproduktionstoxicitet. Nyligen tillkännagav Europeiska centret för bestämning av alternativa metoder att tre metoder validerats vetenskapligt, och positiva resultat av dessa tester kan vara användbara. För mer vägledning se avsnitt R.7.6.

Om tillgängliga data så tillåter bör ett värde för den härledda nolleffektnivån beräknas för effekter på såväl fertiliteten (DNEL_{fertilitet}) som utvecklingen (DNEL_{utveckling}). Normalt sett anses reproduktionstoxiciteten ha en underliggande doströskelrelaterad mekanism, och med hjälp av tillgängliga testdata ska vanligtvis en nivå eller en koncentration där ingen skadlig effekt observeras kunna fastställas.

B.6.2.7 Mutagenitet

Risker orsakade av mutagena ämnen måste begränsas för att förhindra genetiska skador/förändringar. Förändringar av detta slag kan leda till cancer om de sker i somatiska celler eller orsaka ärftlig genetisk skada om de sker i könsceller.

Standardinformationskrav för mutagenitet anges redan för det lägsta mängdintervallet (*in vitro*-undersökning av genmutationer i bakterier). För nästa mängdintervall, 10–100 ton per år, krävs information om framkallande av både genmutationer och *in vitro*-kromosomrubbingar. Om resultatet av *in vitro*-studierna visar på en mutagen effekt krävs information från en lämplig undersökning av *in vitro*-genotoxicitet i somatiska celler. Data baserade på (Q)SAR eller ämnesgruppering kan vara tillgängliga. Denna typ av data omfattas inte av informationskraven i bilagorna till Reach men de skulle kunna vara användbara vid en sammanvägd bedömning. I många fall är (Q)SAR-data tillräckligt tillförlitliga för att understödja eller möjliggöra antingen testning eller att ett särskilt tillsynsbeslut fattas, samtidigt som osäkerheten inte kan godtas i andra fall på grund av de allvarliga konsekvenser som ett eventuellt fel skulle medföra. Humandata skulle endast finnas i vissa fall.

Testämnets metabola aktivering och fysikalisk-kemiska egenskaper måste beaktas vid bedömningen av testdata. Toxikokinetiska uppgifter är viktiga när man analyserar om testföreningen verkligen nått målorganet. Vanligtvis anses *in vivo*-försök och data som härrör från däggdjurs cellinjer ha större betydelse. Indikationstester som DNA-bindning och SCE-analyser anses vara mindre relevanta. Ämnen som är mutagena i somatiska celler *in vivo* och som kan nå könsceller bedöms som att de skulle kunna orsaka ärftliga genetiska skador, och därmed klassificeras som mutagener av kategori 2. För närmare vägledning se avsnitt R.7.7.1.

DNEL kan normalt sett inte härledas från de tillgängliga uppgifterna. Därför måste en kvalitativ metod användas när strikta åtgärder måste vidtas för att förhindra exponering av människor för ett mutagent ämne. I del E beskrivs den kvalitativa bedömningen och de olika riskhanteringskategorierna.

B.6.2.8 Cancerogenitet

Cancerogena ämnen kan öka förekomsten av tumörer hos den exponerade befolkningen. Cancerogena kan omfatta både mutationer och icke genetiska händelser. Ofta utgörs den underliggande mekanismen av genetiska skador, men det finns även andra icke genotoxiska mekanismer som ihållande cellförökning och förändrad kommunikation mellan cellerna. Genotoxisk cancerogenitet skiljer sig på grund av den fördröjda effekten från många andra typer av toxicitet. Om genotoxiska mekanismer är inblandade anses effekten inte ha något effektgränsvärde.

Standardinformationskrav för cancerogenitet anges endast för det högsta mängdintervallet (över 1 000 ton per år). Även på denna nivå är behovet av testning för cancerogenitet dock exempelvis beroende av om ämnet har en spridd användning eller exponeringen har skett frekvent/under lång tid och på om ämnet är klassificerat som mutagent av kategori 3 eller kan ge upphov till hyperplasi och/eller pre-neoplastiska skador i undersökningar med upprepade doser.

Del B: Farlighetsbedömning

Eftersom mutagener av kategorierna 1A och 1B troligen är cancerogena, och man förutsätter att riskerna som de medför hanteras i enlighet med detta, behöver de normalt sett inte testas.

Syftet med en integrerad testningsstrategi för mutagenitet är att tidigt kunna varna för risker med cancerframkallande ämnen. Det finns betydande bevis för ett positivt samband mellan ämnens mutagenitet *in vivo* och cancerogenitet hos ämnena i långvariga undersökningar på djur. Därutöver kan hyperplasi och pre-neoplastiska skador som upptäcks vid toxicitetsstudier med upprepade doser understödja den sammanvägda bedömningen av ett ämnes cancerframkallande potential.

Data som härrör från kvantitativa struktur-aktivitetssamband eller jämförelser med strukturlika ämnen i en grupp/kategori kan vara tillgängliga eller kunna erhållas. Dessa typer av data skulle vara användbara eftersom strukturella larmsignaler för cancerogenitet är väl karakteriserade, och eftersom det finns öppna informationskällor (t.ex. färdiga kvantitativa struktur-aktivitetssamband, se avsnitt R.7.7.8) för vissa ämnesgrupper.

Det är viktigt att göra en sammanvägd bedömning när ett ämnes cancerframkallande potential bedöms.

Om data från biologiska försök avseende cancerogenitet eller tillförlitliga epidemiologiska humandata var tillgängliga skulle det vara de mest relevanta uppgifterna i bedömningen. Sådan information är dock oftast inte tillgänglig. Det är viktigt att man i bedömningen beaktar det underliggande verkningssättet (gränsvärde eller inte) eftersom det påverkar fastställandet av härledda minimala effektnivåer (DMEL) och riskhanteringsåtgärder.

Finns det tillräckliga bevis för genotoxicitet angående ett ämne träffas för tillsynsändamål oftast en överenskommelse om att det ska betraktas som ett cancerframkallande ämne. Ämnen för vilka det finns vissa men otillräckliga bevis för cancerogenitet måste bedömas från fall till fall. Om korta och medellånga biologiska försök och undersökningar på transgena gnagare är tillgängliga bör man ta hänsyn till dem. De kan till och med föreslås i stället för konventionella biologiska försök på gnagare. Bedömningen av cancerogenitet i mängdintervall under 1 000 ton per år bygger på t.ex. mutagenitetsdata, toxicitetsstudier med upprepade doser och kvantitativa struktur-aktivitetssamband/kategorier (se avsnitt R.7.7.8).

För en cancerogen utan tröskelvärde används metoden med härledd minimal effektnivå (DMEL). Det medför användning av en endpointspecifik stor osäkerhetsfaktor, t.ex. 10 000, för att säkerställa att exponering innebär en minimal risk. (Den specifika dosdeskriptorn BDML 10 divideras med den osäkerhetsfaktorn. Denna och andra "linjäriserade" metoder beskrivs i avsnitt R.8.5.2. När det inte är möjligt att fastställa en härledd minimal effektnivå (DMEL) måste bedömningen göras med hjälp av en kvalitativ metod. De striktaste riskhanteringsåtgärderna skulle behöva vidtas för att ta itu med de risker som cancerogener orsakar (se del E).

B.6.3 Miljöendpoints

B.6.3.1 Toxicitet i vattenmiljö

Toxicitet i vattenmiljö avser ett ämnes inneboende egenskap som innebär att den är skadlig för vattenlevande organismer vid kort- och/eller långvarig exponering för det ämnet.

Exponering via vatten anses i allmänhet vara den huvudsakliga exponeringsvägen, men vattenledande organismer kan även exponeras via födan (t.ex. för lipofila ämnen). Åtskillnad görs mellan kortvariga (så kallade akuta) effekter och långvariga (kroniska) effekter.

Akut toxicitet: Toxicitet mot vattenlevande organismer som exponerats för ämnen under en tidsperiod om ett par timmar till några dagar (relativt kortvarigt i jämförelse med organismens livscykel). Effekterna uttrycks oftast som en dödlig mediankoncentration eller effektiv mediankoncentration (L/EC_{50}), vilket innebär den testkoncentration vid vilken 50 procent av organismerna påverkas eller vid vilken en effekt på 50 procent uppmäts för en särskilt angiven endpoint (t.ex. tillväxthastighetens effekter på alger).

Del B: Farlighetsbedömning

Kronisk toxicitet: Toxicitet mot vattenlevande organismer som exponeras för ämnen under en längre period. Exponeringens (testets) varaktighet kan variera betydligt beroende på vilken art som används, men är i allmänhet relativt lång i jämförelse med organismens livscykel. Sådana kroniska effekter inbegriper oftast en rad endpoints som överlevnad, tillväxt och reproduktion. Den mest använda parametern är den högsta uppmätta nolleffekt-koncentrationen (NOEC)⁽³⁾, vilken ofta kan ersättas med ett EC10-värde som kan uppskattas baserat på förhållandet koncentration-effekt.

Ytterligare information om detaljer och beräkning av sådana ämnen finns i avsnitt R.7.8.4.1.

Den minsta möjliga information som bör vara tillgänglig omfattar uppgifter om akut toxicitet hos ryggradslösa djur och hämmad tillväxt hos vattenlevande växter för det lägsta mängdintervallet (1–10 ton per år) och uppgifter om akut toxicitet hos fisk för nästa mängdintervall (10–100 ton per år). För högre mängdintervaller ska uppgifter om kroniska effekter på ryggradslösa djur och fisk beaktas beroende på resultatet av kemikaliesäkerhetsbedömningen.

Även om klassificeringen baseras på tillgängliga data skulle information om akut toxicitet i vattenmiljön för fisk, *Daphnia* och alger, krävas för att kunna göra en fullständig jämförelse med kriterierna. Ett ämne kan avklassificeras vid brist på kroniska effekter vid 1 mg per liter. Mer information kommer att finnas i vägledningen om klassificering och märkning.

Ytterligare vägledning om hur en PBT-bedömning görs finns i del C.

Alla tillgängliga data om toxicitet i vattenmiljön måste utvärderas i farlighetsbedömningen och, i tillämpliga fall, användas för att ta fram en övergripande uppskattad nolleffekt-koncentration (PNEC) för vattenmiljön. Den minsta möjliga uppsättning data som krävs är kort- och långsiktiga data om alla tre trofinivåer. Beroende på resultatet av en eventuell riskkaraktärisering kan ytterligare uppgifter vara användbara.

Avsnitt R.7.8.4.1 innehåller detaljerad information om hur man tolkar befintliga data, inbegripet vägledning om hur man använder data som tagits fram utan testning och med testning, rekommendationer av arter, relevanta endpoints och tillförlitlighet för data. I avsnitt R.7.8.4 finns även information om hur man hanterar svåra ämnen. Bilaga R.7.8–1 innehåller ytterligare information om ämnens egenskaper, testsystem och andra faktorer som påverkar utvärderingen av vattenmiljötester.

I avsnitt R.7.8.5 finns vägledning om hur man bedömer ämnets toxicitet i fall där den sammanlagda tillgängliga informationen är tillräcklig för att man ska kunna fatta tillsynsbeslut och i fall där informationsluckor måste fyllas.

I avsnitt R.7.8.5.4 behandlas särskilt hur man drar övergripande slutsatser för olika kontroll-endpoints med avseende på toxicitet i vattenmiljön, dvs. klassificering och märkning, PBT-bedömning och kemikaliesäkerhetsbedömning. Avsnitt R.7.8.5.3 innehåller en integrerad testningsstrategi för toxicitet i vattenmiljön.

B.6.3.2 Toxicitet i sediment

Sediment kan fungera både som en sänka för kemikalier genom sorption (bindning) av föroreningar till partiklar och som en kemikaliekälla för partikelätare genom återsuspension eller återföring till vattenfasen genom desorption. På grund av denna process mildrar sedimenten effekterna av ytvattenföroreningarna, samtidigt som de förlänger exponeringen över tiden och därmed kan utgöra en fara för vattenmiljöer (både pelagiska och bentiska) som inte direkt kan förutses via koncentrationer i vattenpelaren. Därför måste ämnen som har en potentiell förmåga att i betydande utsträckning anlagras på eller sorberas till sediment bedömas för toxicitet på sedimentlevande (bentiska) organismer.

⁽³⁾ Den formella vetenskapliga definitionen av NOEC (No Observed Effect Concentration, koncentration utan observerad effekt) är "den koncentration som ligger omedelbart under den lägsta effektiva koncentrationen och som vid jämförelse med kontrollen inte har någon statistiskt signifikant effekt" (OECD 211, 1998b).

Del B: Farlighetsbedömning

Eftersom bentiska organismer oftast exponeras för ämnen som är bundna i sediment under lång tid är de mest relevanta studierna långvariga tester med subletala endpoints som reproduktion, tillväxt eller utveckling.

Det finns inga standardinformationskrav för toxicitet mot sedimentlevande organismer på tillverknings- och importnivåer upp till 1 000 ton per år (bilagorna VII, VII och IX). Ett behov av (test)data kan dock utlösas för mängder under 1 000 ton per år för ämnen med $\log K_{ow} > 3$ eller med andra egenskaper som tyder på att absorption till sediment är sannolik.

Registranten ska för mängder om $\geq 1\,000$ ton per år föreslå testning av kronisk toxicitet om resultaten av kemikaliesäkerhetsbedömningen tyder på att ämnets och/eller de relevanta nedbrytningsprodukternas effekter på sedimentlevande organismer behöver undersökas närmare. Valet av lämpliga test beror på resultatet av kemikaliesäkerhetsbedömningen.

Avsnitt R.7.8.10.1 innehåller detaljerad information om hur man tolkar befintliga data, inbegripet vägledning om hur man använder data som framtagits utan testning eller med testning. Där finns även information om önskvärda organismer, relevanta endpoints, exponeringsvägar, sedimentsammansättning, metoder för tillsats (spiking), utfodring, exponeringens varaktighet, vattenkvalitet, testsystem och utformning av tester.

B.6.3.3 Toxicitet mot mikroorganismer i avloppsreningsverk

Toxicitet mot mikroorganismer i avloppsreningsverk bör bedömas i syfte att skydda den biologiska nedbrytningen och närsaltsreduktionen, samt den allmänna prestandan, i kommunala och industriella avloppsreningsverk.

Information om respirationshämning med aktiverat slam krävs för volymer om 10 ton per år och högre. Respirationshämning är bara en av många möjliga effekter på mikrober, men det är den mest allmänt godtagna indikatorn på kombinerad aktivitet i slamlevande mikroorganismer. Information om nitrifikationshämning ska tas fram om det finns indikationer på att ämnet kan vara giftigt för nitrifikationsbakterier.

Toxicitet mot mikroorganismer i avloppsreningsverk används inte för miljöfarlighetsklassificering och PBT/vPvB-bedömning. Uppgifterna kan endast tillämpas i kemikaliesäkerhetsbedömningen om en uppskattad nolleffektnivå för mikroorganismer (här kallad PNEC för avloppsreningsverk) tas fram och används som ett mått på toxicitet för beräkning av risken för avloppsreningsverk.

Vid avsaknad av väl etablerade kvantitativa struktur-aktivitetssamband (QSAR) för toxicitet i avloppsreningsverk kommer i första hand empiriskt underbyggda data om mikrobiell hämning att användas för att ta fram PNEC för avloppsreningsverk. De tillgängliga uppgifterna om mikrobiell toxicitet måste utvärderas och, i tillämpliga fall, användas för att ta fram en uppskattad nolleffektkoncentration (PNEC för avloppsreningsverk).

Huvudsyftet med den integrerade testningsstrategin för toxicitet i avloppsreningsverk är att säkerställa att all tillgänglig relevant information om exponering och effekter kan användas på ett integrerat sätt innan ny testning inleds. Tack vare den integrerade testningsstrategin kan man genom att utföra tester på högre nivåer förfina ogynnsamma uppgifter som identifierats genom screening. Både industriella och/eller kommunala avloppsreningsverk lämpar sig för användning av strategin, om det är lämpligt med hänsyn till kemikaliens avgivningsmönster.

B.6.3.4 Nedbrytning/biologisk nedbrytning

Nedbrytning innebär att ett kemiskt ämne på grund av abiotiska eller biotiska processer går förlorat eller omvandlas i miljön. Abiotisk eller icke biologisk nedbrytning kan ske genom fysikalisk-kemiska processer som hydrolys, oxidering och fotolys. Biologisk nedbrytning kan ske i närvaro av syre (aerob nedbrytning) eller i frånvaro av syre (anaerob nedbrytning). Det bör beaktas huruvida det ämne som bedöms kan brytas ned till stabila och/eller giftiga nedbrytningsprodukter. Om sådan

Del B: Farlighetsbedömning

degradation är möjlig bör man i bedömningen ta vederbörlig hänsyn till de egenskaper (inbegripet toxiska effekter och potentiell bioackumulering) som produkterna kan utveckla.

Den minsta möjliga information som bör finnas tillgänglig redan för intervallet 1–10 ton per år är information om biologisk lättnedbrytbarhet (för organiska ämnen). För nästa intervall (10–100 ton per år) ska även information om hydrolys finnas. För större mängder ska ytterligare information om nedbrytning i olika delar av miljön beaktas beroende på resultatet av kemikaliesäkerhetsbedömningen.

Information om kemikaliers nedbrytbarhet kan användas för farlighetsbedömning (t.ex. för klassificering och märkning), riskbedömning (för kemikaliesäkerhetsbedömning) och persistensbedömning (för PBT/vPvB-bedömning).

Vid bedömning av nedbrytning och persistens utgår man vanligtvis från data som erhållits från standardiserade tester för biologisk lättnedbrytbarhet och för hydrolys. Hänsyn kan även tas till prediktioner utifrån QSAR-modeller för biologisk nedbrytning. Resultat av tester där biologisk nedbrytning simuleras i vatten, sediment i vattenmiljön och jord betraktas som data från en stegvis högre nivå som också kan användas för dessa ändamål. Andra typer av testdata som kan övervägas i en bedömning av den potentiella miljöfaran eller miljörisken är simuleringsdata från avloppsreningsverk, inneboende biologisk nedbrytning, anaerob biologisk nedbrytning, biologisk nedbrytning i havsvatten och abiotisk omvandling. När ett beslut fattas om vilka data från en stegvis högre nivå eller från simulerad nedbrytning som krävs bör man ta hänsyn till kemikalies fördelningsbeteende och dess avgivnings- och utsläppsmönster. (Se avsnitt R.7.9)

B.6.3.5 Biokoncentration och bioackumulering i vattenmiljön

Biokoncentration avser ackumuleringen i en vattenlevande organism av ett ämne som är löst i vatten. *Biokoncentrationsfaktorn* (BCF [liter per kilo]) avser förhållandet mellan koncentrationen av ett ämne i en organism och koncentrationen i vattnet när jämvikt har uppnåtts. Det kan tas fram antingen statistiskt eller dynamiskt (avsnitt R.7.10.1.1). Statiska och dynamiska (kinetiska) BCF-värden som är ekvivalenta är utbytbara för tillsynsändamål.

Ackumulering är en allmän term för nettoresultatet av absorption (upptag), distribution, metabolism och utsöndring av ett ämne i en organism. I vägledningen om toxikokinetik hos däggdjur (avsnitt R.7.12) diskuteras dessa processer i detalj. *Bioackumulering* avser upptag från alla källor i miljön, inbegripet vatten, föda och sediment. *Bioackumuleringsfaktorn* kan uttryckas som jämviktsförhållandet mellan ämnets koncentration i en organism och koncentrationen i vatten eller sediment. Dessa faktorer kan användas för att uppskatta koncentrationen av en kemikalie i en organism som lever i förorenat vatten eller förorenade sediment.

Biomagnifiering avser ackumulering via näringskedjan. Denna term kan definieras som en ökning av ett ämnets inre koncentration i organismer vid på varandra följande trofinivåer i en näringskedja. Den potentiella biomagnifieringen kan uttryckas antingen som en biomagnifieringsfaktor eller som en trofisk magnifieringsfaktor.

För mängdintervallet ≥ 100 ton per år bör en studie av bioackumulering i vattenlevande organismer (företrädesvis fisk) övervägas.

Den potentiella bioackumuleringen bör beaktas i förhållande till kroniska effekter och en miljöfarlighetsbedömning. När det gäller det flesta icke joniserade organiska ämnen kan klassificeringen inledningsvis baseras på $\log K_{ow}$ om det inte finns någon tillförlitlig uppmätt biokoncentrationsfaktor för fisk.

Den potentiella bioackumuleringen ("B") är en del av PBT/vPvB-bedömningen. Tillförlitliga uppmätta data för biokoncentrationsfaktorn för fisk eller ryggradslösa djur är generellt sett nödvändig för att man ska kunna dra slutgiltiga slutsatser om "B" i PBT- eller vPvB-ämnen. En bedömning genom screening kan göras utifrån kriterier för screening baserade på $\log Kow$ för de organiska ämnen som förväntas ackumulera via passiv diffusion.

Del B: Farlighetsbedömning

I kemikaliesäkerhetsbedömningen används värdena för biokoncentrations- och biomagnifieringsfaktorerna för bedömning av den sekundära förgiftningen av vilda djur och växter, samt för bedömning av exponeringen av människors föda. En biomagnifieringsfaktor för fåglar och däggdjur kan vara relevant även för marina scenarier. En biokoncentrationsfaktor för ryggradslösa djur kan användas som modell för en näringskedja baserad på förbrukning av sedimentlevande maskar eller skaldjur.

Om $\log K_{ow}$ (endast relevant för icke joniserade organiska ämnen) inte utgör en tillfredsställande indikator för potentiell ackumulering (se avsnitt R.7.10.6) ska den integrerade testningsstrategin följas och *in vivo*-test kan komma att krävas. Om det inte finns tillgång till någon biokoncentrationsfaktor för fisk kan tillförlitliga biokoncentrationsfaktorer för andra arter än fisk användas.

En förutsedd biokoncentrationsfaktor får användas för riskbedömning på en första nivå. Biokoncentrationsfaktorn/biomagnifieringsfaktorn kan vid behov förfinas om förhållandet mellan en förväntad miljökoncentration och en uppskattad nolleffektkoncentration, baserat på värdena för sämsta tänkbara biokoncentrationsfaktor eller standardmässig biomagnifieringsfaktor, tyder på potentiella risker på någon trofnivå. En *sammanvägd bedömning* kan användas för att göra en expertbedömning av de tillgängliga uppgifterna och för att fatta ett beslut om behovet av ytterligare testning (avsnitt R.7.10.5).

B.6.3.6 Bioackumulering på land

Bioackumulering från marken till landlevande organismer uttrycks med hjälp av en ackumuleringsfaktor för ackumulering från biota till jord liknande ackumuleringsfaktorn för bentiska organismers ackumulering från jord till sediment. Alternativt kan koncentrationen i organismen ställas i förhållande till koncentrationen i markens porvatten genom beräkning av biokoncentrationsfaktorn [liter per kilo]. Dessa faktorer kan användas för att uppskatta koncentrationen av en kemikalie i en organism som lever i förorenad mark.

Enligt Reach krävs inga uppgifter om bioackumulering på land, men beroende på resultatet av kemikaliesäkerhetsbedömningen kan det vara lämpligt att utföra en sådan studie.

Om ett ämne är en icke joniserbar organisk förening kan K_{ow} -baserade skattningsmetoder användas för framtagning av den nödvändiga informationen om biokoncentrationsfaktorn på land. Om det enligt den förutsedda biokoncentrationsfaktorn finns en risk måste informationen om bioackumulering förfinas. I allmänhet behövs endast testdata för mängden 1 000 ton per år om ett behov av ytterligare information om bioackumuleringen på land framkommer vid kemikaliesäkerhetsbedömningen. Ytterligare data om risken för bioackumulering kan erhållas genom fältövervakning. (Se avsnitt R.7.10.12)

B.6.3.7 Kronisk toxicitet mot fåglar

I studier av toxicitet mot fåglar kan man mäta subletala och letala effekter av kortvarig oral exponering, subletala eller letala effekter av medellång (upp till flera dagar) exponering eller letala effekter och effekter på reproduktionen av långvarig (upp till 20 veckor) exponering av födan. På grund av det svaga sambandet mellan kort- och långvariga effekter anses dock endast långvariga studier vara lämpliga för kemikaliesäkerhetsbedömning.

Syftet med en studie av toxicitet mot fåglar är att erhålla data som kan användas för bedömning av sekundär förgiftning om kemikaliesäkerhetsbedömningen visar på ett behov av en sådan studie (särskilt relevant för ämnen med potential för bioackumulering och hög toxicitet mot däggdjur).

Data som erhålls från arter som används i standardtestmetoder betraktas som representativa för alla arter. Studier av föda är önskvärda, eftersom de är mest relevanta när det gäller den undersökta exponeringsvägen. (Se avsnitt R.7.10.18)

Del B: Farlighetsbedömning

B.6.3.8 Toxicitet på land

På grund av att landmiljön är både komplex och skiftande kan en fullständig bedömning av effekterna av miljön endast uppnås genom ett antal bedömningsendpoints som omfattar i) de olika vägar via vilka landlevande organismer kan exponeras för ämnen (dvs. luft, föda, porvatten, bulkjord) och ii) de mest relevanta taxonomiska och funktionella grupperna av landlevande organismer (mikroorganismer, växter, ryggradsdjur) som kan komma att påverkas.

Tillämpningsområdet för bedömningen av landeffekter enligt den antagna Reach-förordningen är begränsat till jordlevande organismer i snäv bemärkelse, dvs. ryggradslösa organismer som lever större delen av sin livstid i marken och som exponeras för ämnen via jorden och i linje med hur miljöriskbedömningen för nya och befintliga ämnen inom EU tidigare utfördes.

Information om akut toxicitet mot jordlevande organismer ska beaktas för ämnen ≥ 100 ton per år om inte direkt och indirekt exponering är osannolik. För ämnen i mängder om $\geq 1\,000$ ton per år ska information om kronisk toxicitet beaktas beroende på resultatet av kemikaliesäkerhetsbedömningen.

Information om toxicitet mot landlevande organismer används inte för klassificering och märkning och inte heller för PBT-bedömning. Landmiljön ska beaktas i kemikaliesäkerhetsbedömningen när relevant exponering för denna miljö är sannolik.

Olika typer av information är relevant när man bedömer exponering på land och efterföljande toxicitet mot jordlevande organismer. Exempel på användbar information är såväl ämnens och testsystems kemiska och fysiska egenskaper som tillgängliga testdata (*in vitro* och *in vivo*), samt resultat från metoder utan testning som jämviktsfördelningsmetoden. (Se avsnitt R.7.11)

B.7 BESTÄMNING AV EFFEKTNIVÅER MED OCH UTAN TRÖSKELVÄRDEN

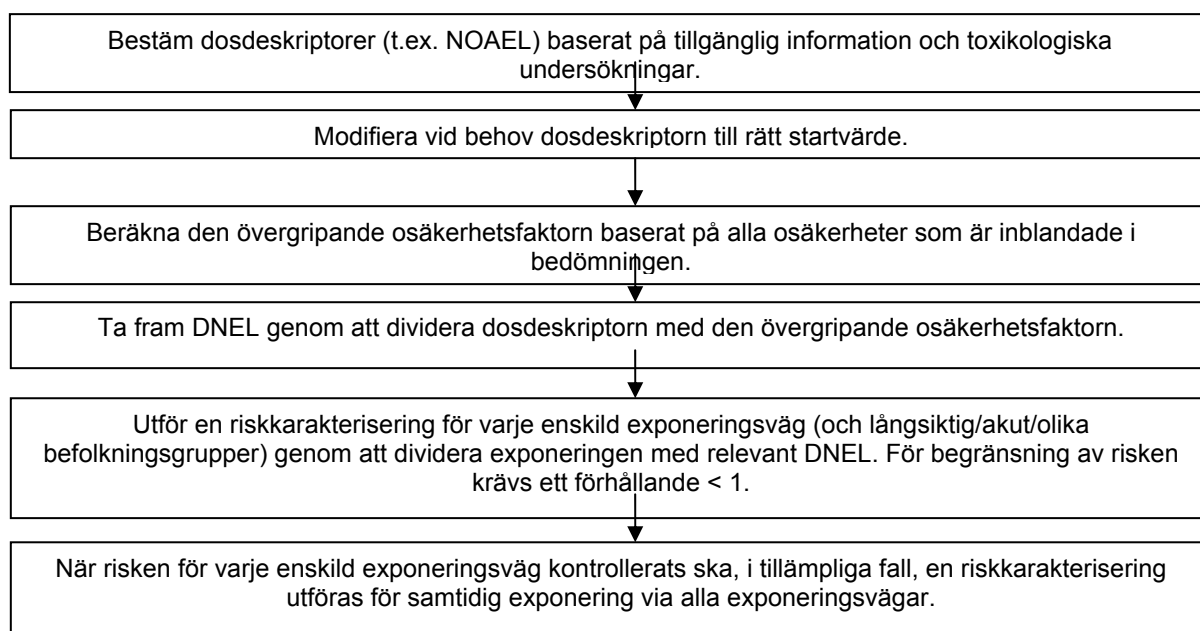
B.7.1 Karakterisering av sambandet dos/koncentration-respons för människors hälsa

B.7.1.1 Syfte och nyckelfrågor

Enligt Reach måste tillverkare, importörer och nedströmsanvändare garantera att de ämnen som de tillverkar, släpper ut på marknaden eller använder inte har skadlig inverkan på människors hälsa. För att kunna bedöma detta måste en jämförelse göras mellan den förväntade exponeringen och risken för skadliga effekter. Detta kapitel innehåller en kort översikt över hur man bedömer risken för skadliga effekter, dvs. ämnets "potens" som indata vid riskkarakterisering (del E). Syftet med avsnittet är att ge oinsatta läsare förståelse för processen och koncepten. Kapitel R.8 innehåller en mer detaljerad beskrivning. Det krävs dock en hel del kunskap om och erfarenhet av toxicologi för att helt förstå den detaljerade vägledningen och utföra en säkerhetsbedömning.

För att kunna göra en uttömmande farlighets- och säkerhetsbedömning krävs information om ämnets omvandling, spridning och fördelning i kroppen (toxikokinetik, dvs. absorption, distribution, metabolism och utsöndring) och följande endpoints för människors hälsa: akut toxicitet, irritation och frätning, sensibilisering, toxicitet efter upprepade doser, mutagenitet, cancerogenitet och reproduktionstoxicitet, samt all annan tillgänglig information om ämnets toxicitet. Lagg märke till att enligt Reach är standardkraven för dessa endpoints beroende av mängdintervallet. Innan testning utförs för att ta fram sådana uppgifter bör dock all tillgänglig information först samlas in och bedömas, inbegripet korrekt insamlade och rapporterade humandata (se kapitel R.3 och R.4). Utvärderingen av denna faroinformation bör syfta till att identifiera en nivå där ingen skadlig effekt observeras (NOAEL) (eller en annan dosdeskriptor) för de främsta hälsoeffekterna och identifiera de osäkerheter som förknippas med NOAEL. Därefter beräknas en härledd nolleffektnivå (DNEL) genom att NOAEL divideras med osäkerhetsfaktorerna (t.ex. med avseende på extrapolation mellan arter och bland människor). DNEL representerar en exponeringsnivå ovanför vilken människor inte bör exponeras. Om DNEL inte kan beräknas krävs enligt Reach att en kvalitativ bedömning utförs. Om uppgifterna så tillåter kan det emellertid vara användbart att utarbeta ett semi-kvantitativt referensvärde (DMEL, härledd minimal effektnivå) (se nedan) för endpoints utan tröskelvärden (t.ex. cancerogenitet utan tröskelvärde). I [Figur B-7-1](#) illustreras de olika stegen av den kvantitativa DNEL-metoden.

Del B: Farlighetsbedömning



Figur B-7-1: Illustration av de olika stegen i en kvantitativ hälsoriskbedömning för endpoints med tröskelvärden

Observera: Denna figur gäller endast kvantitativ riskkarakterisering. Ytterligare beskrivning finns nedan och i del E av när och hur en kompletterande kvalitativ riskkarakterisering krävs.

Slutsatser om klassificering och märkning av ämnet när det gäller behovet av exponeringsbedömning och riskkarakterisering

Ett av syftena med bedömningen av hälsofarligheten är att klassificera och märka ämnet i enlighet med CLP-förordningen. Med hjälp av de ovan beskrivna farlighetsbedömningarna per hälsoendpoint kan det fastställas om ämnet uppfyller kriterierna för några av de faroklasser eller farokategorier som förtecknas i artikel 14.4 i Reach-förordningen, såsom ändrad från och med den 1 december 2010 genom artikel 58.1 enligt CLP-förordningen, nämligen

faroklasser 2.1 till 2.4, 2.6 och 2.7, 2.8 typ A och B, 2.9, 2.10, 2.12, 2.13 kategori 1 och 2, 2.14 kategori 1 och 2, 2.15 typ A till F,

faroklasser 3.1 till 3.6, 3.7 skadliga effekter på sexuell funktion och fertilitet eller på avkommans utveckling, 3.8 andra effekter än narkotiska effekter, 3.9 och 3.10,

faroklass 4.1,

faroklass 5.1.

(Endast) dessa klasser och kategorier kommer i fortsättningen att beskrivas som "Faroklasser eller farokategorier enligt artikel 14.4" (dvs. med undantag av PBT- eller vPvB-egenskaper).

Om ämnet klassificeras krävs en exponeringsbedömning och en riskkarakterisering för att säkerställa att de risker som förknippas med de uppskattade exponeringsvärdena (för alla befintliga exponeringsscenarier med ämnet som ska tillverkas, samt identifierade användningsområden och de livscykelstadier som dessa ger upphov till) kontrolleras. Om möjligt bör DNEL beräknas, även för icke klassificerade ämnen.

Del B: Farlighetsbedömning

B.7.1.2 Rättsliga krav för fastställande av härledda nolleffektnivåer (DNEL)

B.7.1.2.1 Bestämning av DNEL

Som en del av kemikaliesäkerhetsbedömningen ska DNEL, om så är möjligt, bestämmas för alla ämnen som ska registreras och som tillverkas/importeras/ används i mängder om 10 ton eller mer per år. DNEL ska dokumenteras i kemikaliesäkerhetsrapporten (CSR). Om en exponeringsbedömning och riskkaraktärisering krävs ska DNEL

- användas i den del av kemikaliesäkerhetsbedömningen som omfattar riskkaraktärisering,
- kommuniceras som en del av säkerhetsdatabladet (SDS).

Med hänsyn till fastställandet av DNEL anges i Reach bland annat att det kan bli nödvändigt att identifiera olika DNEL för varje relevant befolkningsgrupp (t.ex. arbetstagare, konsumenter och människor som kan exponeras indirekt via miljön) och eventuellt för olika sårbara undergrupper (t.ex. barn och gravida kvinnor) och för olika exponeringsvägar (oralt, via huden, via inandning) och för exponering av olika varaktighet. Osäkerheter som hör samman med bedömningen ska beaktas vid fastställandet av DNEL (t.ex. skillnader mellan arter, skillnader i känslighet mellan människor och databasens kvalitet). DNEL kan betraktas som en övergripande nolleffektnivå för en given exponering (exponeringsväg, varaktighet, frekvens) vilken står för osäkerheterna/variationen i dessa data och den exponerade befolkningsgruppen.

För exponering på arbetsplatser kan det redan finnas yrkeshygieniska gränsvärden. Under särskilda omständigheter kan yrkeshygieniska gränsvärden och den information som använts för att bestämma dessa gränsvärden användas för att fastställa DNEL. Ytterligare information finns i bilaga R.8-13.

Jämförelsen exponering/DNEL för varje exponeringsscenario utgör i princip ett enkelt verktyg för riskkaraktärisering, särskilt för nedströmsanvändare för vilka riskdata inte är tillgängliga. Risken för människor i ett exponeringsscenario kan betraktas som tillräckligt kontrollerad om exponeringsnivåerna inte överskrider det lämpliga DNEL-värdet.

B.7.1.2.2 Om DNEL inte kan bestämmas

Det är inte alltid möjligt att härleda en DNEL för en endpoint. De mest uppenbara fallen är när det inte finns några testdata, antingen för att testning inte behövs enligt exponeringsargumenten (se kapitel R.5 för detaljer), eller för att testning inte var tekniskt möjligt på grund av ämnets egenskaper.

Än viktigare kan detta även gälla i följande fall:

- När ett ämne medför effekter genom ett verkningssätt utan tröskelvärden (t.ex. mutagener och genotoxiska cancerogener). I sådana fall antar man i allmänhet automatiskt att kvarstående risker inte kan uteslutas även vid låga exponeringsnivåer. Därav följer att en dos utan potentiella effekter inte kan fastställas.
- När ett ämne medför effekter genom ett verkningssätt med tröskelvärden, men de tillgängliga uppgifterna är inte tillräckliga för att man på ett tillförlitligt sätt ska kunna identifiera tröskelvärdet (t.ex. sensibilisering och irritation).

Om det inte finns möjlighet att bestämma DNEL ska det enligt Reach göras en kvalitativ bedömning av sannolikheten för att effekterna undviks när exponeringsscenario genomförs. Detta ska ske under den del av kemikaliesäkerhetsbedömningen som omfattar riskkaraktärisering.

Den **kvalitativa metoden** är inriktad på bedömning av om exponering i den berörda befolkningsgruppen begränsas tillräckligt. Bedömningen sker med hjälp av annan information än DNEL för att kvalitativt beskriva hur starka hälsoeffekterna är. Metoden används sedan för att

Del B: Farlighetsbedömning

utarbete exponeringsscenarier inklusive riskhanteringsåtgärder och drifförhållanden för kontroll av exponering och därigenom risker.

När det gäller effekter utan tröskelvärden (t.ex. cancerogener utan tröskelvärden) kan det vara användbart att i denna kvalitativa bedömning inbegripa en **semi-kvantitativ** del för att bedöma sannolikheten för att effekterna undviks. I sådana fall, och förutsatt att nödvändiga data är tillgängliga, bör registranten ta fram en **DMEL** (härledd minimal effektnivå), dvs. en referensrisknivå som anses inge mycket små betänkligheter för ett särskilt exponeringsscenario. DMEL som tagits fram i enlighet med vägledningen bör betraktas som en godtagbar effektnivå och det bör noteras att det inte är en nivå där inga potentiella effekter kan förutses, utan snarare ett uttryck för en exponeringsnivå som utgör en låg, troligen teoretisk, risk. En DMEL är ett riskrelaterat referensvärde som bör användas för att bättre rikta in riskhanteringsåtgärder.

Det ska understrykas att för cancerogener och mutagener krävs enligt direktivet om carcinogener (2004/37/EG) att exponering på arbetsplatser undviks/minimieras i den utsträckning det är tekniskt möjligt. Eftersom Reach inte åsidosätter carcinogendirektivet ska kontrollen av exponering på arbetsplatser uppfylla detta minimikrav. DMEL-metoden är användbar när en kemikaliesäkerhetsbedömning förbereds för att avgöra den resterande/återstående sannolikheten för risker. Efter en sådan bedömning kan registranten komma att behöva förfina sättet på vilket han/hon använder eller rekommenderar användning av ämnet genom att revidera de relevanta preliminära exponeringsscenarierna för användning av ämnet.

B.7.1.3 Översikt över aspekter som ska övervägas vid bestämning av DNEL/DMEL

Såsom har specificerats i Reach måste flera aspekter övervägas vid bestämning av DNEL. Lägg märke till att det krävs sakkunskap för att utföra detta.

Datakrav: För kemikaliesäkerhetsbedömningen av ämnen som tillverkas/importeras/används i mängder om 10 ton per år eller mer krävs att en DNEL bestäms. Vid fastställandet av DNEL måste all tillgänglig faroinformation utvärderas och dosdeskriptorer (N(L)OAEL, benchmarkdos osv.) måste bestämmas om så är möjligt. Uppgifterna får härröra från observationer som gjorts i studier på människor eller försöksdjur (t.ex. 28/90-dagar långa toxicitetsundersökningar med upprepade doser) och *in vitro*-undersökningar, samt från icke testningskällor ((Q)SAR, jämförelser med strukturella ämnen eller kemiska kategorier). Allteftersom ytterligare toxikologisk information begärs på varje högre mängdnivå, för att möjliggöra fylligare bedömningar, ska DNEL förnyas för varje högre mängdintervall. Detta gäller även om ny signifikant toxikologisk information blir tillgänglig.

Osäkerhet/variation: Enligt Reach måste skillnaderna mellan toxicitetsdata (som ofta erhållits från djurförsök) och den verkliga exponeringen av människor behandlas, med beaktande av variationer och osäkerheter inom och mellan arter. Osäkerhetsfaktorer ska tillämpas för att behandla dessa skillnader. De tillämpade osäkerhetsfaktorerna stämmer endast för osäkerheter/variationer avseende effektdata, men inte för osäkerheter avseende exponering.

Befolkningsgrupper och exponeringsvägar: Det kan bli nödvändigt att bestämma DNEL för arbetstagare (exponering via huden och inandning) och befolkningen i allmänhet (exponering av konsumenter och människor via miljön, huden, inandning och/eller munnen). I tillämpliga fall kan även en bedömning behövas av kombinerad exponering via olika vägar. Under särskilda villkor kan det också bli nödvändigt att beräkna DNEL för vissa undergrupper, dvs. för att inbegripa en högre känslighet hos barn.

Exponeringens varaktighet: Beroende på exponeringsscenariot kan exponeringens varaktighet variera från en enstaka händelse till en flera dagar/veckor/månader lång exponering per år, eller så kan den till och med vara kontinuerlig (som t.ex. när människor exponeras via miljön). Eftersom exponeringens varaktighet ofta inverkar på de effekter som kan uppstå måste eventuellt DNEL bestämmas för olika exponeringsvaraktigheter (DNEL_{långvarig} och DNEL_{akut}). Därigenom kan exponeringsvaraktigheten i toxicitetsstudien och i exponeringsscenariot bringas i så stor överensstämmelse som möjligt.

Del B: Farlighetsbedömning

Systemiska och lokala effekter: Beroende på ämnet kan DNEL komma att behöva bestämmas för systemiska effekter, för lokala effekter (via huden eller inandning), eller för båda.

Enheter: Exponeringsuppskattningar uttrycks oftast som externa värden (dvs. mängden ämne på huden eller koncentrationen av ämne i luften som inandas). Som standard bör därför DNEL uttryckas med motsvarande värden för extern exponering. Relevanta, externa dosenheter för DNEL är mg/person/dag (eller mg/cm² kroppsytta/dag), mg/kg kroppsvikt/dag och mg/m³ för exponering via huden, munnen respektive inandning.

B.7.1.4 Härlledning av DNEL

B.7.1.4.1 Identifiering av dosdeskriptorer och bestämning av funktionssätt

Som en del av utvärderingen av toxicitetsstudierna bör dosdeskriptorerna (t.ex. NOAEL, NOAEC, BMD, LD50, LC50, T25) identifieras för berörda endpoints. Det kan hända att data är tillgängliga från fler än en relevant och giltig studie (t.ex. med olika arter eller olika varaktigheter) för en särskild endpoint och att fler än en dosdeskriptor identifieras för varje endpoint. Eftersom det är omöjligt att på förhand veta vilken av dessa dosdeskriptorer som kommer att visa sig vara mest relevant för det endpointspecifika DNEL-värdet kan det ibland vara lämpligt att bestämma DNEL för fler än en dosdeskriptor per endpoint, istället för att välja den lägsta DNEL för varje endpoint. Detta kommer att vara avhängigt av en expertbedömning, inbegripet användning av sammanvägd bedömning. En integrerad del av detta steg är att överväga funktionssättet.

- Om ett ämne medför effekter genom ett verkningssätt med tröskelvärde måste en DNEL fastställas för denna endpoint baserat på den mest relevanta dosdeskriptorn. En kvalitativ/semi-kvantitativ metod bör användas om de data som finns tillgängliga inte medger att ett tillförlitligt tröskelvärde identifieras, och en kvantitativ dosdeskriptor och en DNEL därmed inte kan bestämmas (se [avsnitt B.7.1.6](#)).
- Om ett ämne medför effekter genom ett verkningssätt utan tröskeleffekter (t.ex. genotoxiska cancerogener) utgör i princip all exponering en risk och därmed kan ingen dos utan effekt fastställas. Som redan nämnts i [avsnitt B.7.1.2.2](#) bör en DMEL för dessa effekter bestämmas som en del av den kvalitativa metoden, om de tillgängliga uppgifterna medger detta.
- Om det inte är möjligt att fastställa DNEL eller DMEL utifrån de tillgängliga uppgifterna bör den strikt kvalitativa bedömningsmetod som anges i [avsnitt B.7.1.6](#) användas.

Om ett ämne medför effekter både med och utan tröskelvärden bör DNEL fortfarande tas fram parallellt med den kvalitativa metoden.

B.7.1.4.2 Ändring av relevanta dosdeskriptorer per endpoint till korrekt startpunkt

I några situationer kan dosdeskriptorn inte direkt jämföras med exponeringsbedömningen när det gäller exponeringsvägar, enheter och/eller dimensioner). I dessa situationer måste dosdeskriptorn för tröskeleffekten (t.ex. NOAEL) omvandlas till en korrekt startpunkt (t.ex. korrigerad NOAEL) (avsnitt R.8.4.2).

Detta gäller

- 1) när det finns en skillnad i biotillgänglighet mellan försöksdjur och människor,
- 2) när dosdeskriptorn för djur gäller en annan exponeringsväg än exponeringen av människor (vilket kräver extrapolation från en exponeringsväg till en annan),
- 3) när villkoren för exponering av människor och för försöksexponering skiljer sig åt,
- 4) för skillnader mellan försöksdjur och människor när det gäller andningsvolym.

Del B: Farlighetsbedömning

B.7.1.4.3 Tillämpning av osäkerhetsfaktorer på de korrigerade startpunkterna för att erhålla endpointspecifika DNEL för det relevanta exponeringsmönstret

Nästa steg i beräkningen av en DNEL är att hantera osäkerheter vid extrapolering av försöksdata till den verkliga situationen med exponering av människor (avsnitt R.8.4). Alla dessa osäkerheter/skillnader behandlas enskilt med hjälp av osäkerhetsfaktorer. I en ideal situation skulle värdet för varje enskild osäkerhetsfaktor baseras på ämnesspecifik information. Oftast måste dock standardosäkerhetsfaktorer användas.

Standardosäkerhetsfaktorn för **skillnader mellan arter** används för skillnader mellan försöksdjur och människor när det gäller känslighet, och som standard antas att människor är mer känsliga än försöksdjur. Osäkerhetsfaktorn behövs inte när humandata används som startpunkt för riskkaraktiseringen.

Människor är olika känsliga för toxiska effekter på grund av en rad biologiska faktorer som genetisk polymorfism, ålder, kön, hälsotillstånd och näringsstatus. Dessa **skillnader inom arter** är mer betydande hos människor än hos försöksdjur, som är mer inavlade. Därför måste osäkerhetsfaktorer tillämpas för dessa skillnader inom **befolkningen i allmänhet och grupper av arbetstagare**, beroende på vad som är lämpligt.

En osäkerhetsfaktor som medger skillnader mellan **exponeringens varaktighet** i försöket och exponeringens varaktighet för befolkningen samt i det scenario som undersöks, måste beaktas där man tar hänsyn till att a) NOAEL som används vid försök i allmänhet kommer att sjunka om exponeringstiden ökas och att b) andra och mer allvarliga skadliga effekter kan framkomma vid ökade exponeringstider. Osäkerhetsfaktorn för **sambandet dos-respons** bör omfatta dosfördelningen i försöket, dos-respons-kurvans form och lutning (en mycket flack eller mycket brant kurva kan kräva en osäkerhetsfaktor) och effektens omfattning och allvarlighetsgrad vid den lägsta observerade effektnivån (LOAEL).

En osäkerhetsfaktor för **hela databasens kvalitet** bör, om det är motiverat, tillämpas för att kompensera för de potentiella återstående osäkerheterna i den härledda nolleffektnivån (DNEL). Särskild uppmärksamhet bör ägnas åt NOAEL (eller andra dosdeskriptorer) som beräknats med hjälp av alternativa data, t.ex. *in vitro*-data, (Q)SAR, jämförelse med strukturlika ämnen eller kemiska kategorier.

Den **övergripande osäkerhetsfaktorn** beräknas genom multiplikation av enskilda osäkerhetsfaktorer. För att bestämma endpointspecifika DNEL för det relevanta exponeringsmönstret (varaktighet, frekvens, exponeringsväg och exponerad befolkningsgrupp) ska den allmänna osäkerhetsfaktorn användas tillsammans med de korrigerade dosdeskriptorerna på följande sätt (exempel med NOAEL som dosdeskriptor):

$$\text{Endpointspecifik DNEL} = \frac{NOAEL_{korr}}{AF_1 * AF_2 * \dots * AF_n} = \frac{NOAEL_{korr}}{\text{Allmän AF}}$$

B.7.1.5 Bestämning av DMEL för endpoints utan tröskelvärden

Detta vägledande dokument innehåller två (standard)metoder för bestämning av DMEL (avsnitt R.8.5). Den "linjära" metoden ger i huvudsak DMEL-värden som motsvarar en livslång cancerrisk som anses inge mycket små betänkligheter. På liknande sätt leder metoden med en stor osäkerhetsfaktor till DMEL-värden som motsvarar små betänkligheter när det gäller folkhälsan. Om möjlighet finns med avseende på uppgifterna kan mer sofistikerade metoder för att bestämma DMEL användas. Valet av sådana alternativa metoder ska vara motiverat.

B.7.1.5.1 Den "linjära" metoden

Denna metod att bestämma en DMEL styrs i stort sett av antagandet om ett linjärt dos-responsförhållande mellan tumörbildning och exponering. Denna del av linearitetsmetoden finns

Del B: Farlighetsbedömning

inkorporerat i den faktiska bedömningen av *extrapolation från hög till låg dos*. T25 (den dos som ger 25 procent av djuren tumörer) ska användas som standarddosdeskriptor för startpunkten vid linjär extrapolation. Vid behov modifieras de relevanta dosdeskriptorerna till korrekt startpunkt som beskrivits för DNEL-bestämningen ovan, men med större hänsyn till skillnaderna mellan exponering på arbetsplatsen och livslång exponering. Osäkerhetsfaktorerna ska i princip beaktas enligt ovan. I praktiken ska dock oftast endast osäkerhetsfaktorn för skillnader avseende ämnesomsättningen (allometrisk skalning) användas (med undantag för lokala tumörer och när en studie av inandning används som startpunkt för att bestämma DMEL för inandning, uttryckt som koncentration i luften).

De föregående stegen (korrigerad startpunkt och tillämpning av osäkerhetsfaktorer) bör leda till relevant (dvs. med avseende på väg och absorption) daglig dos under en människas livstid. Steget med extrapolation från *hög till låg dos* är nästa steg för att ta fram DMEL, dvs. en exponeringsnivå som anses utgöra en risk som inger mycket låga betänkligheter (med kännedom om att dosnivåer utan kvarstående risk för cancer inte kan identifieras för cancerogener utan tröskelvärden). Om en benchmarkdos (BMD10 – en bestämd dos som anses ge 10 procent av djuren tumörer) används som dosdeskriptor måste en något högre extrapolationsfaktor användas.

Tabell B.7-1: Riskfaktorer för extrapolation från hög till låg dos för bestämning av DMEL

Riskfaktor för extrapolation från hög till låg dos		Standardvärde systemiska tumörer För T25, för BMD10
Extrapolation från hög till låg dos	Vid t.ex. - 10^{-5} risk - 10^{-6} risk	25 000; 10 000 250 000; 100 000

DMEL (baserat på T25 som startpunkt) för t.ex. en cancerrisk för en på 100 000 exponerade (10^{-5}) beräknas på följande sätt:

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

AF står för osäkerhetsfaktor och AS för allometrisk skalning. Detaljerna beskrivs i kapitel R.8. Cancerriskenivåer på 10^{-5} och 10^{-6} kan ses som indikativa godtagbara risknivåer när DMEL bestäms för arbetstagare eller befolkningen i allmänhet.

B.7.1.5.2 Metod med stor osäkerhetsfaktor

Vid användning av denna metod för karakterisering och utvärdering av cancerogena risker tillämpas flera osäkerhetsfaktorer för startpunkten snarare än linjär extrapolation av dosdeskriptorn, och BMDL10 (det lägre konfidensintervallet av BMD10) är den dosdeskriptor som föredras. Vi behov modifieras dosdeskriptorn och den korrigerade dosdeskriptorn divideras sedan med en sammanlagd osäkerhetsfaktor på 10 000 (för befolkningen i allmänhet) respektive 5 000 (för arbetstagare).

Se kapitel R.8 för ytterligare detaljer om hur dessa övergripande stora osäkerhetsfaktorer tas fram. DMEL för befolkningen i allmänhet beräknas utifrån BMDL10_{korr} på följande sätt:

$$DMEL = \frac{BMDL10_{korr}}{AF_1 * AF_2 * \dots * AF_n} = \frac{BMDL10_{korr}}{10\,000}$$

B.7.1.6 Kvalitativ metod där det saknas dosdeskriptor för en endpoint

När ingen tillförlitlig dosdeskriptor kan fastställas för en endpoint måste en mer kvalitativ metod användas. Denna strategi kan tillämpas på akut toxicitet, irritation/frätning, sensibilisering och mutagenitet/cancerogenitet. I denna situation används kvalitativa indikationer på ämnets potens för

Del B: Farlighetsbedömning

framtagning av exponeringsscenarier inklusive riskhanteringsåtgärder och driftförhållanden för kontrollrisker. I del E beskrivs en metod genom vilken framtagningen av exponeringsscenarioet på ett proportionellt sätt kopplas till farans karaktär och allvarlighetsgrad. Detta bygger på att risker för vilka DNEL-värden inte kan bestämmas ska hanteras enligt principen ju högre risk, desto striktare riskhanteringsåtgärder (se avsnitt R.8.6 och del E om riskkaraktärisering för ytterligare detaljer).

B.7.1.7 Val av de mest betydande hälsoeffekterna för relevanta exponeringsmönster

Efter bestämning av endpointspecifika DNEL och DMEL samt kvalitativ beskrivning av endpoints för vilka DNEL/DMEL inte kan fastställas, kommer de mest betydande hälsoeffekterna samt motsvarande kritiska DN(M)EL att väljas ut, och/eller en kvalitativ beskrivning av ämnets potens att fastställas (avsnitt R.8.7 och del E).

I det följande behandlas kort urvalskriterierna för DNEL/DMEL. I kapitel R.8 och del E finns ytterligare detaljer om hur man behandlar endpoints för vilka DNEL/DMEL inte kan fastställas.

En kritisk DN(M)EL som används för (semi-)kvantitativ riskkaraktärisering ska vara den lägsta DN(M)EL som erhållits för den relevanta kombinationen av befolkning/exponeringsväg/exponeringsmönster.

De valda DNEL eller DMEL används sedan i relation till de exponeringar som förknippas med exponeringsscenarierna. För **systemiska långtidseffekter** kan fem DN(M)EL vara relevanta (beroende på exponeringsvägar och exponerade befolkningar). I de flesta fall krävs långsiktiga DNEL för exponeringsvägar via huden och inandning till arbetstagare. Därutöver kan det bli nödvändigt att fastställa tre långsiktiga DNEL för befolkningen i allmänhet (huden, munnen och/eller inandning) om ämnet förekommer i konsumentprodukter eller släpps ut till miljön och där förekommer som en miljöförorening.

För vissa ämnen, där en potentiell risk för exponeringstoppar finns, kan långsiktiga DNEL (bestående av ett *genomsnitt* under t.ex. en arbetsdag) eventuellt inte säkerställa tillräckligt skydd mot akuta systemiska effekter, då hög exponering under kortare tid kan ligga betydligt över den långsiktiga DNEL. Som en allmän regel kan detta vara fallet när verkliga exponeringstoppar betydligt överskrider den genomsnittliga dagliga exponeringen. I sådana fall måste DNEL_{akut} fastställas och utvärderas i förhållande till de toppexponeringsnivåer som människor kan utsättas för. Normalt sett innebär detta en arbetstagarbaserat DNEL_{akut} för inandning, som även kan tillämpas på konsumenter och teoretiskt sett även andra exponeringsvägar.

För både **akuta och långsiktiga lokala effekter** kan DNEL komma att behöva fastställas för arbetstagare och befolkning i allmänhet som exponeras via huden och inandning (dvs. fyra lokala DNEL).

Del B: Farlighetsbedömning

Tabell B.7-2: Sammanfattning av bestämning av endpointspecifika DNEL/DMEL

Endpoint	Kvantitativ dosdeskriptor ¹ (lämplig enhet) eller kvalitativ bedömning		Korrigerad dosdeskriptor (lämplig enhet)		Tillämpning av övergripande osäkerhetsfaktor	Endpointspecifik DNEL/DMEL (lämplig enhet)	
	Lokal effekt ²	Systemisk effekt ³	Lokal ²	Systemisk ³		Lokal ²	Systemisk ³
Endpoint (.....toxicitet) - via munnen - via huden - via inandning							

¹ Välj relevant befolkning

² Enheterna är mg/m³ för inandning och mg/cm² för huden, mg/person/dag (t.ex. beräknat utifrån den deponerade mängden per cm² multiplicerat med den verkligt exponerade kroppsytan) eller en uppmätt koncentration för exponering via huden.

³ Enheterna är mg/m³ för inandning och mg/kg kroppsvikt/dag för exponering via munnen och huden.

Det (semi-)kvantitativa förfaringssättet innebär därför i allmänhet att man identifierar en dosdeskriptor baserat på tillgängliga studier (kolumn 2), korrigerar den enligt lämplig enhet (kolumn 3), beräknar den allmänna osäkerhetsfaktorn (kolumn 4) och slutligen dividerar dosdeskriptorn med osäkerhetsfaktorn för att få fram en slutgiltig DNEL/DMEL (kolumn 5). Detta bör göras för lokala och systemiska effekter, och för relevanta exponeringsvägar.

I del E beskrivs i detalj hur man utför kvantitativ riskkaraktisering baserat på kvalitativ och/eller semi-)kvantitativ dos-respons-information.

B.7.2 Uppskattad nolleffektkoncentration (PNEC) för miljön

Detta avsnitt innehåller en inledande del i vilken beskrivs de allmänna principerna för bestämning av PNEC (avsnitt B.7.2.1) och därefter följer en del för varje typ av PNEC-värde som kan bestämmas (avsnitten B.7.2.2–B.7.2.7).

B.7.2.1 Allmänna principer för bestämning av PNEC-värden

Syfte

Att bestämma en uppskattad nolleffektkoncentration för lång- och/eller kortvarig exponering av en given del av miljön (PNEC_{comp}).

Bakgrund

PNEC är den koncentration av kemikalien i vilken del av miljön som helst under vilken skadliga effekter på det akvatiska ekosystemet och dess organismer med största sannolikhet inte uppstår vid lång- eller kortvarig exponering. Företrädesvis härleds PNEC från uppgifter om toxicitet för organismer som lever i den berörda delen av miljön och som har erhållits genom laborietestning eller genom icke testningsmetoder. Om inga försöksdata finns för organismerna i en given del av miljön (t.ex. marken) kan dock ett PNEC-värde uppskattas baserat på resultat av tester med vattenorganismer.

Tillgängligheten på information om toxicitet i vattenmiljöer beror i grund och botten på hur stora mängder av ämnet som tillverkas eller importeras. Uppgifter om kortvarig toxicitet finns ofta för organismer av tre olika trofinivåer/grupper av organismer (alger, ryggradslösa djur, fiskar) när ett ämne tillverkas eller importeras i mängder om mer än 10 och mindre än 100 ton per år, men ibland

Del B: Farlighetsbedömning

kan data från andra grupper av organismer eller om långvarig toxicitet också finnas. För större mängder finns ofta fler uppgifter tillgängliga (jfr Reach, bilagorna VII–X).

Eftersom ekosystemen skiljer sig betydligt åt och endast ett fåtal arter används i laboratoriet anses det mest troligt att ekosystemen är känsligare för kemikalierna än enskilda organismer i laboratoriet. Därför används inte testresultaten direkt för riskbedömningen utan som underlag för extrapolationen av PNEC.

Extrapolationsmetoder har utarbetats för uppskattning av PNEC-värden för kemikalier i vatten- och landmiljöer. Följande två olika typer av extrapolationsmetoder finns: metoder med osäkerhetsfaktorer och metoder med känslighetsfördelning.

Metoder med osäkerhetsfaktorer

Den allmänna principen för dessa metoder är att resultatet från ett laborietest divideras med en lämplig osäkerhetsfaktor. Ju mer spridda de tillgängliga uppgifterna är, desto högre är osäkerhetsfaktorn. PNEC uppskattas genom att det lägsta toxicitetsvärdet divideras med den relevanta osäkerhetsfaktorn. Resultat av långvariga tester (uttryckta som EC10/NOEC för en subletal parameter) föredras före resultat av kortvariga tester (EC/LC₅₀) eftersom sådana resultat ger en mer realistisk bild av effekten på organismerna under hela deras livscykel.

När storleken på osäkerhetsfaktorerna fastställs måste hänsyn tas till ett antal aspekter för att extrapolera från laborierdata som rör en enda art till data som rör flerartsekosystem. Följande aspekter ingår:

- Variation i toxicitetsdata inom och mellan laboratorier.
- Variationer inom och mellan arter (biologisk varians).
- Extrapolation från kortvarig till långvarig toxicitet.
- Extrapolation från laborierdata till inverkan i fält.

Metoder med känslighetsfördelning

När tillräckliga data finns för att göra en matematisk beskrivning av fördelningen av känsligheter bland olika arter kan denna användas för att uppskatta en låg exponeringskoncentration som skyddar en stor majoritet av arterna i ett ekosystem.

Metoderna med känslighetsfördelning baseras på statistiska beräkningar och kräver NOEC-värden som bestämts genom försök för ett antal tester (minst 10) med arter från olika taxonomiska grupper (minst 8). Syftet med dessa metoder är att beräkna en koncentration som antas skydda en viss procentandel (t.ex. 95 procent) av ekosystemets arter mot toxiska effekter.

Antagandena och kraven som är förenade med metoderna med känslighetsfördelning beskrivs i detalj i avsnitt R.10.3.1.3. När de tillgängliga uppgifterna inte uppfyller dessa krav (vilket de oftast inte gör) används metoderna med osäkerhetsfaktorer. Därför används oftast metoder med osäkerhetsfaktorer, och dessa metoder beskrivs i detta dokument. Närmare detaljer om metoder med känslighetsfördelning finns i avsnitt R.10.3.1.3.

Bedömningssteg

I det typiska fallet används en metod med osäkerhetsfaktor. Då sker en bedömning enligt följande steg:

- Välj nyckelstudier för varje trofinivå/grupp av organismer för den berörda delen av miljön.
- Identifiera den känsligaste trofinivån/gruppen av organismer och arterna med den lägsta effektkoncentrationen inom denna grupp.
- Identifiera den korrekta osäkerhetsfaktorn som en funktion av den tillgängliga informationen.
- Dividera den lägsta effektkoncentrationen med osäkerhetsfaktorn för att erhålla PNEC_{comp}

Del B: Farlighetsbedömning

Beräkning

Följande allmänna ekvation kan användas för bestämning av PNEC:

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

Indata

Parameter	Beskrivning	Källa
Min{EC _{comp} }	Den lägsta giltiga effektkoncentrationen för organismen från delen av miljön, dvs. EC50 eller LC50 för kortvarig toxicitet eller EC10/NOEC för långvarig toxicitet, vanligen uttryckt i [mg/l] eller [mg/kg]	Tekniskt underlag [jfr Artikel 10 a vi och vii]
Osäkerhetsfaktor	Osäkerhetsfaktor, vars storlek beror på typen och mängden av den toxicitetsinformation som är tillgänglig	Kapitel R.10.3.1

Resultat

Parameter	Beskrivning	Användning
PNEC _{comp}	Uppskattad nolleffektkoncentration för den berörda delen av miljön, typiskt angiven i [mg/l] eller [mg/kg]	Riskbedömning

B.7.2.2 Bestämning av PNEC för sötvatten

Beroende på vilka toxicitetsuppgifter som finns tillgängliga för vattenlevande organismer väljs osäkerhetsfaktorer för extrapolation av toxicitetstester baserade på enskilda arter till en PNEC för att skydda organismer som lever i vattenmiljön. Följande trofinivåer har urskiljts för sötvatten och den marina miljön:

- Alger (primärproducenter).
- Rygggradslösa djur/daphnia (primärkonsumenter).
- Fisk (sekundära konsumenter).
- Andra arter (t.ex. nedbrytare).

De särskilda osäkerhetsfaktorer som ska användas beroende på de tillgängliga uppgifterna om ekotoxicitet finns i kapitel R.10.3.1.

Exempel:

Ett underlag för ett ämne som tillverkas i mängder om 10–100 ton (kraven i bilaga VIII) innehåller följande uppgifter om ekotoxicitet:

Alger: *Scenedesmus subspicatus* EC50 (72 timmar) = 10 mg/liter

Rygggradslösa djur: *Daphnia magna* EC50 (48 timmar) = 1 mg/liter

Fisk: *Pimephales promelas* EC50 (96 timmar) = 0,8 mg/liter

I denna situation är endast uppgifter om kortvarig toxicitet tillgängliga. Den känsligaste trofinivån är fisk med en EC50 (96 timmar) = 0,8 mg/liter (=min{EC_{hvatten}}).

Enligt avsnitt R.10.3.1.2 ska osäkerhetsfaktorn 1000 användas när endast uppgifter om kortvarig toxicitet är tillgängliga för de tre trofinivåerna.

$PNEC_{vatten} = 0,8 / 1000 = 0,0008 \text{ mg/liter} = 0,8 \mu\text{g/liter}$

Del B: Farlighetsbedömning

Om ett periodiskt utsläpp identifieras för en del av livscykeln behöver hänsyn endast tas till kortsiktiga effekter för att göra en riskkaraktärisering av den berörda delen (gäller endast vattenmiljön). Periodiskt utsläpp definieras som "periodiskt men endast sällan återkommande, dvs. mindre än en gång i månaden och inte längre än 24 timmar" (avsnitt R.16.2.1.5). Särskilda osäkerhetsfaktorer måste tillämpas på uppgifter om kortvarig toxicitet enligt vad som anges i avsnitt R.10.3.3.

B.7.2.3 Bestämning av PNEC för havsvatten

Olika osäkerhetsfaktorer används för bestämning av PNEC för havsvatten. Variationen när det gäller taxa är större i havsmiljön än i sötvatten och detta kan leda till en större spridning av känslighet hos arterna. Om endast uppgifter om sötvatten- eller saltvattenalger, skaldjur och fisk är tillgängliga bör en högre osäkerhetsfaktor tillämpas än den för bestämning av $PNEC_{\text{vatten}}$ för sötvatten. Denna högre osäkerhetsfaktor återspeglar den högre osäkerheten i extrapolationen. Om det finns uppgifter om ytterligare taxonomiska grupper i havet, exempelvis rotifer, echinodermata eller blötdjur minskar osäkerheten i extrapolationen och en mindre osäkerhetsfaktor kan tillämpas på en uppsättning data.

De särskilda osäkerhetsfaktorer som ska användas finns i avsnitt R.10.3.2.3.

B.7.2.4 Bestämning av PNEC för sediment och mark

$PNEC_{\text{sediment/mark}}$ kan fastställas på två sätt beroende på vilka data som är tillgängliga.

- Resultat av tester med sediment/marklevande organismer.
- En jämviktsfördelningsmetod kan användas när endast uppgifter om toxicitet (resultat av tester eller icke testmetoder) mot vattenlevande (pelagiska) organismer är tillgängliga.

$PNEC_{\text{sediment/mark}}$ härleds oftast först med hjälp av en jämviktsfördelningsmetod och uppgifter om toxicitet för vattenlevande organismer eftersom resultat av tester med sediment/marklevande organismer sällan är tillgängliga. Om endast uppgifter om vattenlevande organismer är tillgängliga uppskattas $PNEC_{\text{sediment/mark}}$ baserat på antagandena att pelagiska och sedimentlevande organismers känslighet är jämförbar men att mängden ämne i dem minskar på grund av sorption till (organiskt material i) sediment/mark. Detta innebär användning av fördelningsberäkningar, förutsatt att jämvikt uppnås. Tillgängligheten av data om sedimentlevande organismer är avgörande för huruvida en metod eller båda metoderna måste användas.

Jämviktsfördelning

Om endast uppgifter från vattenlevande organismer är tillgängliga beräknas $PNEC_{\text{sediment/mark}}$ utifrån jämviktsfördelning.

- Ta reda på $PNEC_{\text{vatten}}$ eller, om det rör sig om havssediment, $PNEC_{\text{saltvatten}}$.
- Ta reda på K_{oc} (nyckelstudie).
- Använd standardkaraktäriseringar av sediment och förhållanden.
- Utför beräkningar enligt ekvationen nedan.

Följande ekvation ska användas för fastställande av $PNEC_{\text{sediment}}$ för sötvatten och för havsmiljön:

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

$PNEC_{\text{sediment}}$ kan tillämpas på standardsediment baserat på nyligen sedimenterade suspenderade ämnen med 10 procent ämne och 10 procent organiskt kol.

Följande ekvation ska användas för att fastställa $PNEC_{\text{mark}}$:

$$PNEC_{\text{mark}} = (0.174 + 0.0104 \cdot K_{oc}) \cdot PNEC_{\text{vatten}}$$

Del B: Farlighetsbedömning

$PNEC_{\text{mark}}$ är tillämplig på standardjord med 60 procent fasta ämnen, 20 procent vatten och 20 procent luft, och där den fasta jorden består av 2 procent organiskt kol.

Metod med osäkerhetsfaktor

Om det finns uppgifter om sediment- eller marklevande organismer väljs vanligen den metod med osäkerhetsfaktor som beskrivs i avsnitt [B.7.2.1](#). De osäkerhetsfaktorer som anges i avsnitt R.10.5.2.2 för sediment och i avsnitt R.10.6.2 för mark ska användas.

B.7.2.5 Bestämning av PNEC för avloppsreningsverk

$PNEC_{\text{mikroorganismer}}$ är den koncentration av kemikalien i vattnet under vilken skadliga effekter på mikroorganismer i avloppsreningsverk inte väntas uppstå även vid kontinuerlig (långvarig) exponering.

Oftast härleds $PNEC_{\text{mikroorganismer}}$ från toxicitetsdata för mikroorganismer som lever i aktiverat slam och som har erhållits genom laborietestning eller genom icke testningsmetoder. Resultat av respirationshämningstest med aktiverat slam antas vara tillgängliga. Andra uppgifter kan vara tillgängliga enligt beskrivningen i avsnitt R.10.4.

I avsnitt R.10.4.2 anges de osäkerhetsfaktorer som används för att bestämma $PNEC_{\text{mikroorganismer}}$.

B.7.2.6 Bestämning av PNEC för luften

Även om inget standardförfaringsätt finns är flera alternativ möjliga för att beakta effektdata för luften (t.ex. exponering av organismer för gasformiga ämnen) eftersom både biotiska och abiotiska effekter beaktas (se avsnitt R.10.7).

B.7.2.7 Bestämning av PNEC för predatorer och toppredatorer

Bioackumulerande ämnen med låg nedbrytbarhet kan ackumuleras i näringskedjor och, så småningom, orsaka toxiska effekter på rovfisk, rovfåglar och rovdäggdjur (så kallade toppredatorer) i näringskedjans högre skikt, inklusive på människan. Denna effekt kallas sekundär förgiftning.

Särskild uppmärksamhet bör ägnas åt upptag via näringskedjan som så småningom leder till sekundär förgiftning, och en strategi för bedömning av sekundär förgiftning har utarbetats. I strategin beaktar man PEC_{comp} , det direkta upptaget och den påföljande koncentrationen i föda och levande organismer, samt kemikaliens toxicitet mot däggdjur och fåglar. Från denna utgångspunkt uppskattar man möjliga effekter på fåglar och däggdjur i miljön via upptag genom näringskedjan, dvs. vatten/mark → levande organismer → predatorer → toppredatorer (däggdjur eller fågel). Näringskedjans längd beror på den berörda delen av miljön.

Om ett ämne har en bioackumulerande potential och har låg nedbrytbarhet är det följaktligen nödvändigt att överväga huruvida ämnet även har potential att orsaka toxiska effekter om det ackumuleras i organismer högre upp i näringskedjan. Denna bedömning är baserad på klassifikationer utifrån uppgifter om toxicitet mot däggdjur, dvs. klassificeringen specifik organtoxicitet (STOT) (upprepad exponering) kategori 1 eller 2 (H372 "Orsakar organskador genom lång eller upprepad exponering", H373 "Kan orsaka organskador genom lång eller upprepad exponering") reproduktionstoxisk kategori 1A, 1B eller 2 (H360F "Kan skada fertiliteten", H360D "Kan skada det ofödda barnet", H360f "Misstänks kunna skada fertiliteten", H361d "Misstänks kunna skada det ofödda barnet", H362 "Kan skada spädbarn som ammas"). Om så är fallet bör en närmare bedömning av sekundär förgiftning göras.

Bedömningen av sekundär förgiftning sker genom en stegvis process.

1. Utvärdera ämnets bioackumulerande potential.

Del B: Farlighetsbedömning

Samla information om biokoncentrationsfaktor eller log K_{ow} och nedbrytbarhet.

Gör en jämförelse med följande kriterier:

- $\log K_{ow} \geq 3$; **eller**,
- biokoncentrationsfaktor ≥ 100
- **och** det finns inte några förmildrande egenskaper såsom biologisk lättnedbrytbarhet eller hydrolys (halveringstid under 12 timmar).

Om dessa kriterier är uppfyllda kan du gå vidare till nästa steg.

2. Beräkna den uppskattade nolleffektnivån i föda ($PNEC_{\text{via munnen,predator}}$)

I ett typiskt fall används en metod med osäkerhetsfaktor. Då sker en bedömning enligt ordinarie steg:

- Välj ut nyckelstudier för den berörda delen av miljön bland tillgängliga uppgifter om toxicitet för fåglar eller däggdjur (dvs. samla data från toxicitetsstudier om exponering via föda och munnen, företrädesvis långvariga studier om NOEC för t.ex. dödlighet, fortplantning eller tillväxt).
- Om uppgifterna om toxicitet anges som NOAEL måste dessa NOAEL omvandlas till NOEC med hjälp av omvandlingsfaktorer, vilka är beroende av vilken däggdjurs- eller fågelart som undersöks. Omvandlingsfaktorerna anges i tabell R.10–12 i avsnitt R.10.8.
- Identifiera nyckelstudien bland grupper av organismer med den lägsta effektkoncentrationen.
- Identifiera den studie som ger det lägsta $LC50_{\text{fågel}}$, $NOEC_{\text{fågel}}$ eller $NOEC_{\text{däggdjur}}$. Detta är TOX_{oral} .
- Identifiera den korrekta osäkerhetsfaktorn som en funktion av den tillgängliga informationen. Osäkerhetsfaktorerna finns i avsnitt R.10.8.
- Dividera den lägsta effektkoncentrationen med osäkerhetsfaktorn för att erhålla $PNEC_{\text{via munnen,predator}}$.

Följande ekvationer kan användas för härleda $PNEC_{\text{via munnen,predator}}$:

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

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

Del B: Farlighetsbedömning

Indata

Parameter	Beskrivning	Källa
PEC _{comp}	Förutsedd koncentration i vattenfasen	[Resultat av exponeringsuppskattningar]
log K _{ow}	Fördelningskoefficient oktanol/vatten	Underlag
NOAEL _{via munnen,predator}	Den lägsta giltiga effektkoncentrationen från studier av toxicitet via föda eller munnen med fåglar eller däggdjur, typiskt angiven i [mg/kg kroppsvikt/dag]	Underlag
NOEC _{via munnen,predator}	Den lägsta giltiga effektkoncentrationen från studier av toxicitet via föda eller munnen med fåglar eller däggdjur, angiven i [mg/kg föda]	Underlag [eller beräknat från NOAEL _{predator}]
TOX _{via munnen,predator}	De lägsta LC50 _{fågel} , NOEC _{fågel} eller NOEC _{däggdjur}	Underlag [eller NOEC _{via munnen,predator} enligt ovan]
AF _{via munnen,predator}	Osäkerhetsfaktor (AF), vars storlek beror på typen och mängden av information om toxicitet som är tillgänglig	Tabell R.10–13 i avsnitt R.10.8.2.

Resultat

Parameter	Beskrivning	Användning
PEC _{via munnen}	Förutsedd koncentration i byten/föda typiskt angiven i [mg/kg]	Riskbedömning för sekundär förgiftning
PEC _{via munnen,predator}	Förutsedd nolleffektkoncentration i byten/föda, typiskt angiven i [mg/kg]	Riskbedömning för markmiljön

B.8 EXPONERINGSBEDÖMNINGENS OMFATTNING

B.8.1 Bakgrund till kapitlet och beskrivning av dess ändamål

I enlighet med artiklarna 14.1 och 14.4 i Reach krävs att en exponeringsbedömning och en påföljande riskkarakterisering görs för ämnen som ska registreras, och som tillverkas eller importeras i mängder om eller större än 10 ton per år, om registranten drar slutsatsen i farlighetsbedömningen att ämnet uppfyller kriterierna för klassificering i någon av faroklasserna eller farokategorierna som förtecknas i artikel 58.1 i förordning (EG) nr 1272/2008 (CLP-förordningen) vilken ändrar artikel 14.4 i Reach-förordningen från och med den 1 december 2010, nämligen

- faroklasser 2.1 till 2.4, 2.6 och 2.7, 2.8 typ A och B, 2.9, 2.10, 2.12, 2.13 kategori 1 och 2, 2.14 kategori 1 och 2, 2.15 typ A till F,
- faroklasser 3.1 till 3.6, 3.7 skadliga effekter på sexuell funktion och fertilitet eller på avkommans utveckling, 3.8 andra effekter än narkotiska effekter, 3.9 och 3.10,
- faroklass 4.1,
- faroklass 5.1,
- eller PBT, vPvB-egenskaper.

Dessa klasser, kategorier och egenskaper kommer i fortsättningen att beskrivas som "Faroklasser, farokategorier eller egenskaper enligt artikel 14.4".

Baserat på detta, om man beslutar att det krävs exponerings- och riskkarakterisering för ett ämne blir nästa steg att fastställa exponeringsbedömningens omfattning. I enlighet med bilaga I till Reach måste exponeringsbedömningen omfatta **alla** faror som identifierats enligt avsnitten 1–4 i bilaga I till Reach. Lagg för tydlighetens skull märke till att följande tre typer av sådana identifierade faror kräver exponeringsbedömning:

- Faror för vilka klassificeringskriterier finns och för vilka information är tillgänglig för att fastställa att ämnet uppfyller kriterierna, och vilket därför klassificeras.
- Faror för vilka klassificeringskriterier är tillgängliga och för vilka information finns som visar att ämnet har dessa egenskaper. Effekternas allvarlighetsgrad är dock lägre än klassificeringskriterierna, och därmed klassificeras inte ämnet.
- Faror för vilka det för närvarande inte finns några klassificeringskriterier, men för vilka information finns som visar att ämnet har sådana skadliga egenskaper.

OECD:s definition av faroidentifiering är användbar för att illustrera identifiering av faror, särskilt för icke klassificerade fall: Vid identifiering av faror ska man behandla olika "typer och karaktärer av skadliga effekter som ett ämne har den inneboende förmågan att orsaka i en organism, ett system eller en undergrupp" ⁽⁴⁾. Skadliga effekter innebär "en förändring av en organisms, ett systems eller en undergrupps morfologi, fysiologi, tillväxt, utveckling, reproduktion eller livstid som leder till en försämring av funktionen, en försämring av förmågan att kompensera för ytterligare påfrestning eller en ökning av känsligheten för annan inverkan" ⁽⁵⁾.

⁽⁴⁾ http://www.who.int/ipcs/publications/methods/harmonization/en/terminol_part-II.pdf - OECD:s definition av identifiering av faror.

⁽⁵⁾ <http://www.inchem.org/documents/harmproj/harmproj/harmproj1.pdf> - OECD:s definition av skadliga effekter (Det internationella programmet för kemikaliesäkerhet, "RISK ASSESSMENT TERMINOLOGY", 2004).

Del B: Farlighetsbedömning

Därutöver anges i bilaga I till Reach att en exponeringsbedömning ska omfatta alla stadier i ämnets livscykel till följd av tillverkning och användning. För varje stadium i livscykeln måste exponeringsbedömningen omfatta all exponering där ett samband finns med de **faror som identifierats** vid farlighetsbedömningen i första delen av kemikaliesäkerhetsbedömningen enligt beskrivningen ovan.

Syftet med exponeringsbedömningen är att användningen av ämnet ska bli säker. Därför måste man genom de exponeringsscenarier som utarbetats efter bedömningen säkerställa att risker till följd av alla identifierade faror begränsas.

Avsikten med den här vägledningen är att stödja registranter vid fastställandet av exponeringsbedömningens omfattning, baserat på resultatet av farlighetsbedömningen för människors hälsa och för miljöeffekter. Den är baserad på de principer och den vägledning som redan finns i andra kapitel i vägledningen om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning.

Denna vägledning omfattar inte alla punkter som tas upp i andra vägledningar, exempelvis följande:

- Exponeringsargument för att besluta om krav på registreringsdata ska hävas eller utlösas enligt vad som anges i bilagorna VIII–X.
- Krav på exponeringsbedömning för ämnesanpassad exponeringsbaserad testning för hävande av standardinformationskraven i enlighet med bilaga XI avsnitt 3 (se vägledningen, kapitel R.5).
- Ytterligare möjligheter för exponeringsbedömning av ämnen som har PBT- eller vPvB-egenskaper (se vägledningen, kapitel R.11).
- Presentation av riskhanteringsåtgärder och riskkaraktärisering för fysikalisk-kemiska faror i kemikaliesäkerhetsrapporten, eftersom bedömningen för dessa faror görs enligt andra principer än exponeringsbedömningen för toxikologiska och ekotoxikologiska faror. (Observera att en omarbetning av kapitel R.9 i vägledningen pågår för att lösa denna fråga).

B.8.2 Allmänna principer

I enlighet med bilaga I till Reach ingår följande steg i farlighetsbedömningen för **människors hälsa** och för **miljön**:

1. Utvärdering av informationen
 - Identifiering av fara baserat på all relevant tillgänglig information ⁽⁶⁾.
 - Fastställande av ett kvantitativt dos(koncentration)-respons(effekt)-samband eller, om detta inte är möjligt, en semi-kvantitativ eller kvalitativ analys.
2. Klassificering och märkning.
3. Identifiering av PNEC och DNEL.

Företag som förbereder ett registreringsunderlag och utför en kemikaliesäkerhetsbedömning måste fatta beslut om i) exponeringsbedömning och riskkaraktärisering behövs och, om så är

⁽⁶⁾ "Tillgänglig information" innebär information som är tillgänglig för registranten när informationskraven enligt bilagorna VI–XI är uppfyllda och när den berörda informationen har utvärderats. Observera: Det kan redan för att uppfylla informationskraven vara relevant att ta hänsyn till användning och exponering, t.ex. för att fastställa sannolika/osannolika exponeringsvägar för människor eller huruvida mark/sediment sannolikt kommer att exponeras eller inte. Sådana överväganden om användning och exponering kan innebära identifiering av användningar som bör undvikas, driftförhållanden som ska säkerställas för att utesluta exponering eller riskhantering som kunder ska informeras om. Kvantifiering av utsläpp och exponering kan också komma att behövas för att styrka att ingen exponering sker.

Del B: Farlighetsbedömning

fallet, ii) hur omfattande exponeringsbedömning som behövs. Resultatet av farlighetsbedömningen kan utlösa ett av följande scenarier:

- Ämnet **uppfyller inte** klassifikationskriterierna för **någon** av de faroklasser, farokategorier eller egenskaper ⁽⁷⁾ som anges artikel 14.4; i sådana fall är en exponeringsbedömning **inte obligatorisk**.
- Ämnet uppfyller klassifikationskriterierna för **åtminstone en** av de faroklasser eller farokategorier (fysisk, hälsa eller miljö) eller bedöms ha några av de egenskaper som anges i artikel 14.4 i Reach; i sådana fall är en exponeringsbedömning **obligatorisk** och ska tas i beaktande för **alla** standardexponeringsuppskattningar enligt förteckningen i tabell B-8-1.

Observera även att om en registrant anpassar standardinformationskraven utifrån exponeringsövägandena i enlighet med avsnitt 3 i bilaga XI ("ämnesanpassad exponeringsbaserad testning") är exponeringsbedömning **obligatorisk** för att uppfylla villkoren däri.

Enligt vad som anges i avsnitt B.8.1 är exponeringsbedömning inte begränsad till de klassificerbara faror eller skadliga effekter som observerats vid doser/koncentrationer som motiverar klassificering, utan ska omfatta alla faror som identifieras i steg 1 av farlighetsbedömningen (utvärdering av information). Några exempel följer nedan på omständigheter då exponeringsbedömningen även skulle omfatta icke klassificerade farliga egenskaper:

- Om det ännu inte finns några angivna klassificeringskriterier för en viss typ av fara (t.ex. miljöfara avseende mark och sediment eller luft) ⁽⁸⁾. Faror kan ha identifierats även om det inte finns några klassificeringskriterier (exempelvis genom observation av skadliga effekter på sediment- eller marklevande organismer).
- Om faror förutses med hjälp av modeller, t.ex. jämviktsfördelningsmetoden för att undersöka potentiella risker i sediment eller mark utifrån den uppskattade nolleffekt-koncentrationen PNEC för vattenmiljön.
- Om klassificeringskriterierna är definierade (t.ex. för toxicitet i vattenmiljön eller kronisk toxicitet mot människors hälsa), men att slutsatsen dras, baserat på relevant tillgänglig information, att kriterierna inte är uppfyllda varav följer att ämnet inte klassificeras som farligt för en särskild endpoint (t.ex. ingen specifik organtoxicitet till följd av upprepad exponering upp till 100 mg/kg/dag under en 90 dagar lång oralstudie). Skadliga effekter kan icke desto mindre observeras i ekotoxicitets- eller toxicitetsstudier vid högre koncentrationer eller doser än de som används för klassificering, och de måste uppmärksammas i farlighetsbedömningen och kan leda till härledning av DNEL eller PNEC.

Baserat på identifieringen av faror kan registranten när klassificeringen tilldelats och DN(M)EL och PNEC härletts dra slutsatsen om vilka toxikologiska effekter, exponeringsvägar och miljöskyddsområde som en exponeringsbedömning krävs.

B.8.3 Fastställande av om exponeringsbedömning är nödvändig

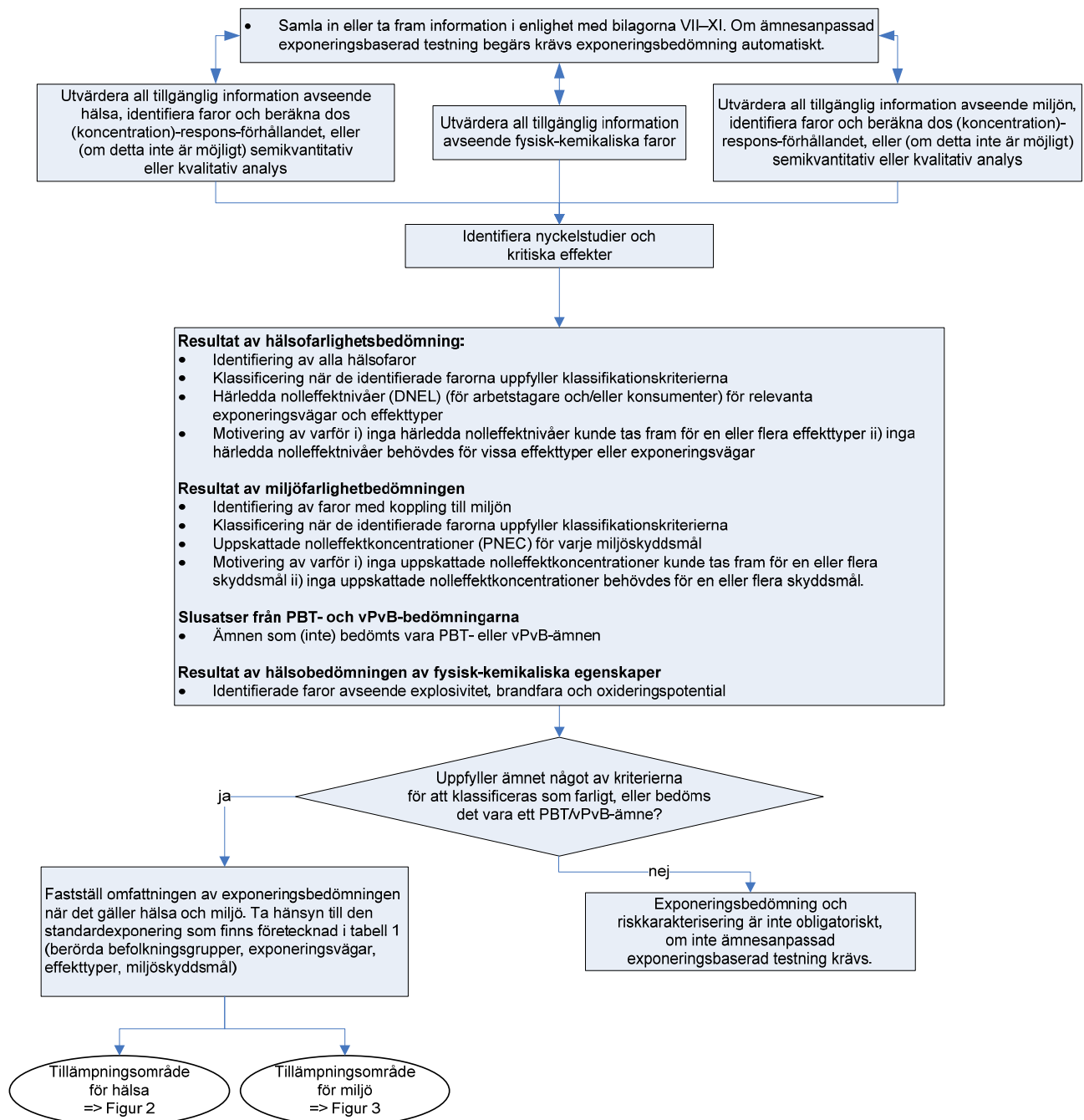
Figur B-8-1 innehåller en översikt över den beslutsprocess som avgör om det finns ett behov av exponeringsbedömning baserat på de olika resultaten av farlighetsbedömningen. Om inga klassificeringskriterier uppfylls och registranten kan bevisa att ämnet inte uppfyller kriterierna för att betraktas som ett PBT- eller vPvB-ämne är någon exponeringsbedömning inte nödvändig (dvs. det

⁽⁷⁾ I detta sammanhang avser "egenskaper" PBT och vPvB (se [avsnitt B.8.1](#))

⁽⁸⁾ Se endpointspecifik vägledning om mark- och sedimentlevande organismer, växter som exponeras via luften, organismer i avloppsreningsverk och rovdjur som exponeras via näringskedjan, samt bedömning av ozonbildning, eutrofiering och försurning och andra relevanta miljöfaror (Vägledning om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning, kapitel R.7).

Del B: Farlighetsbedömning

är inte obligatoriskt). Om kriterierna för några faroklasser, farokategorier eller egenskaper enligt artikel 14.4 ⁽⁹⁾ måste registranten fastställa en lämplig omfattning av exponeringsbedömningen för människors hälsa och för miljön.



Figur B-8-1: Översikt över den beslutsprocess som avgör om det finns behov av en exponeringsbedömning för människors hälsa och miljön

⁽⁹⁾ I detta sammanhang avser "egenskaper" PBT och vPvB (se [avsnitt B.8.1](#))

Del B: Farlighetsbedömning

B.8.4 Exponeringsbedömningens omfattning

[Tabell B-8-1](#) innehåller en översikt över exponeringsbedömningens omfattning enligt vad som föreslås i kapitlen R.8, R.10 och R.16 i vägledningen om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning. En standardexponeringsbedömning kan omfatta upp till 35 exponeringsuppskattningar. Dessa presenteras i tabell B-8-1⁽¹⁰⁾. Registranten kan dock ha bedömt att vissa typer av faror eller exponeringsvägar saknar relevans för ämnet (t.ex. avsaknad av akuta skadliga effekter via alla exponeringsvägar) och då kan den motsvarande exponeringsbedömningen uteslutas beroende på resultatet av farlighetsbedömningen. Andra exponeringsbedömningar kan ytterligare delas in i undergrupper (t.ex. känsliga arbetstagare eller konsumentundergrupper).

Tabell B.8-1: Exponeringsbedömning – översikt

Del av farlighetsbedömningen	Målgrupp	Exponeringsväg eller del av miljön	Typ av effekt	Möjligt antal exponeringsuppskattningar
Människors hälsa	Arbetstagare	Via inandning	Akut och kronisk, lokal och systemisk	4
		Via huden		4
		Via ögonen		1
	Konsument	Via inandning	Akut och kronisk, lokal och systemisk	4
		Via huden		4
		Via ögonen		1
	Människor via miljö	Via munnen	Akut och kronisk, lokal och systemisk	4
		Via inandning	Kronisk systemisk	1
	Via munnen (livsmedel och dricksvatten)	1		
Miljön		Pelagisk (sötvatten, havsvatten)		2
		Vattensediment (sötvatten, havsvatten)		2
		Marina näringskedjan (rovdjur i sötvatten och havsvatten, toppredator i havsvatten)		3
		Avloppsreningsverk		1
		Luft ⁽¹¹⁾		1
		Mark (jordbruk)		1
		Näringskedjan		1
Antal standardexponeringsuppskattningar för exponeringsbedömning				35

Baserat på utvärderingen av den tillgängliga faroinformationen för ett ämne kan man avgöra om det är nödvändigt att utföra en exponeringsbedömning för en särskild målgrupp, typ av effekt och exponeringsvaraktighet, samt en påföljande riskkaraktisering i enlighet med bilaga I till Reach.

[Figurerna B-8-2](#) och [B-8-3](#) innehåller arbetsflöden för systematisk genomgång av kraven för exponeringsbedömning baserat på resultatet av farlighetsbedömningen för människors hälsa och

⁽¹⁰⁾ När det gäller miljön är förteckningen över skyddsmål anpassade efter formatet för kemikaliesäkerhetsrapporten enligt Echas verktyg för rapportering och bedömning av kemikaliesäkerhet (Chesar, Chemical Safety Assessment and Reporting Tool). Exponeringsuppskattningar för gräsmark och grundvatten (landekosystem) anges inte särskilt här eftersom de inte utgör enskilda skyddsmål utan endast används för att uppskatta exponering av människor via miljön.

⁽¹¹⁾ Här avses exempelvis effekter på högre växter eller inverkan på ozonlagret.

Del B: Farlighetsbedömning

miljön. Utgångspunkten för arbetsflödena är de klassificerade farorna för ämnet och den relaterade exponeringsbedömningen. Därutöver bör registranten beakta följande:

- Huruvida de skadliga effekterna har observerats i studier, genomförda vid den högsta tillämpliga och biologiskt relevanta koncentrationen, på toxikologiska endpoints t.ex. enligt OECD:s eller EU:s vägledning (t.ex. 1 000 mg/kg/dag som ett gränstest för en 90 dagar lång oral toxicitetsstudie enligt OECD:s vägledning).
- Huruvida de skadliga effekterna har observerats i studier, genomförda vid den högsta tillämpliga och biologiskt relevanta koncentrationen, av miljötoxicitet t.ex. enligt OECD:s eller EU:s vägledning (t.ex. 100 mg/l som ett gränstest för akut toxicitet mot vattenmiljön), med beaktande av de av ämnets egenskaper som avgör omvandlingen, spridningen och nedbrytningen i miljön.

Om inga skadliga effekter har observerats i studier vid de högsta testade rekommenderade koncentrationerna/doserna är detta **oftast** en indikation på att ingen fara har identifierats och att ingen DNEL eller PNEC kan härledas ⁽¹²⁾, och därför behövs ingen exponeringsbedömning av den exponeringsvägen, den typen av effekt eller det skyddsmålet. Om studien inte utfördes i enlighet med EU:s eller OECD:s standardriktlinjer och skadliga effekter upptäcks (i synnerhet när dosnivåerna vid vilka effekterna observeras ligger endast något över gränsdosen för denna aktuella endpoint enligt OECD:s riktlinjer) bör registranten antingen tillhandahålla en motivering till att denne bortsett från effekterna (t.ex. för att de inte är biologiskt relevanta) eller utföra en exponeringsbedömning för en annan identifierad fara.

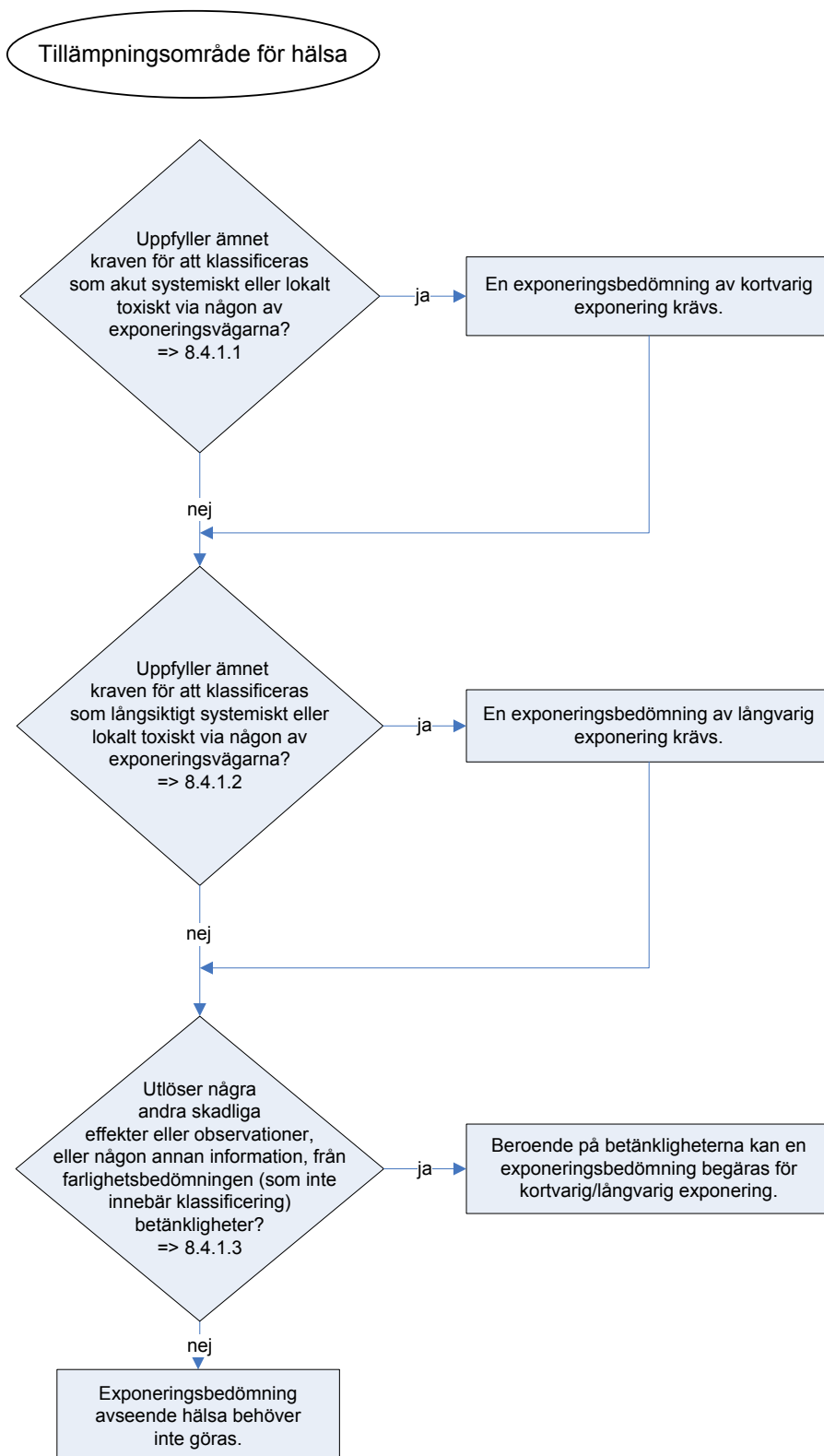
B.8.4.1 Omfattningen av exponeringsbedömningen gällande toxikologiska faror för människors hälsa

I [figur B-8-2](#) presenteras ett schematiskt diagram över hur man på ett systematiskt sätt överväger behovet av en exponeringsbedömning av olika befolkningsgrupper, exponeringsvägar, typer av effekter och exponeringsvaraktigheter. Det är baserat på de principer som beskrivs i del E (riskkaraktisering) och kapitel R.8 (dos[koncentration]-respons avseende människors hälsa) i vägledningen om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning. **Observera:** För att möjliggöra riskkaraktisering för **människor via miljön** krävs systematiskt exponeringsuppskattningar av de olika delarna av miljön vid härledning av en DNEL för långvarig systemisk exponering via inandning och via munnen hos befolkningen i allmänhet.

När det gäller både arbetstagare och konsumenter behövs vare sig en kortsiktig eller långsiktig exponeringsbedömning om inga skadliga effekter har observerats för någon relevant endpoint för människors hälsa. I detta fall kan även bedömningen av exponering av människor via miljön (livsmedel, dricksvatten och omgivande luft) uteslutas.

⁽¹²⁾ **Observera:** Detta gäller inte alltid för miljöfaror som är förknippade med ämnen med låg vattenlöslighet. Observera även att exponeringsbedömning fortfarande krävs vid allvarliga (eko)toxikologiska effekter (t.ex. dödlighet) som observeras endast något över gränsdosen.

Del B: Farlighetsbedömning



Figur B-8-2: Överblick över den beslutsprocess som bestämmer omfattningen av exponeringsbedömningen för människors hälsa

Del B: Farlighetsbedömning

B.8.4.1.1 Klassificerade akuta faror

[Bilaga 2](#) innehåller en tabell över de klassificeringar som kan kräva att en bedömning görs av kortvarig exponering. När en kortsiktig DNEL är tillgänglig ⁽¹³⁾ måste en motsvarande kortsiktig exponeringsbedömning göras utifrån samma referensperiod som för DNEL (t.ex. 15 minuter för arbetstagare) för att kvantitativt påvisa att DNEL inte kommer att överskridas. Om ingen DNEL är tillgänglig krävs en kvalitativ riskkarakterisering som styrker att de riskhanteringsåtgärder som beskrivs i exponeringsscenarioet i tillräcklig utsträckning minimerar/förhindrar kortvarig exponering.

Särskild uppmärksamhet ska ägnas möjliga irreversibla/allvarliga skadliga effekter på grund av kortvarig exponering. När det gäller reproduktionstoxicitet kan till och med en enda kortvarig exponering orsaka försämrad reproduktion. Ett annat problem kan uppstå till följd av klassificerade eller icke klassificerade effekter av utvecklingstoxicitet som är förknippade med eller som orsakas av kortvarig exponering. En enda kortvarig exponering under en känslig tidpunkt i embryots och/eller fostrets utveckling kan orsaka missbildning eller andra utvecklingsrelaterade faror. För att kunna begränsa riskerna med dessa skadliga effekter måste man kunna säkerställa att den uppskattade eller uppmätta kortvariga exponeringen inte överskrider den dagliga DNEL för reproduktionstoxicitet. I de fall en DNEL för reproduktion har fastställts rekommenderas därför att exponeringsbedömningen får omfatta både kortvarig och långvarig exponering med avseende på både exponeringsnivå och exponeringsfrekvens.

B.8.4.1.2 Klassificerade faror för långtidseffekter

[Bilaga 3](#) innehåller en tabell över de klassificeringar som kräver att en bedömning görs av faror för skadliga långtidseffekter. Om en DNEL är tillgänglig måste exponeringsbedömningen på ett kvantitativt sätt påvisa att den långsiktiga DNEL inte överskrids vid genomsnittlig exponering under en arbetsdag (för arbetstagare) eller en konsuments dag. Om ingen DNEL är tillgänglig krävs en kvalitativ riskkarakterisering som styrker att de riskhanteringsåtgärder som beskrivs i exponeringsscenarioet i tillräcklig utsträckning minimerar/förhindrar exponering.

B.8.4.1.3 Icke klassificerade faror

Utöver de klassificerade farorna bör registranten beakta skadliga effekter som inte leder till klassificering. Om klassificeringskriterierna för den identifierade faran inte uppfylls kan det fortfarande vara möjligt att härleda en DNEL och därmed kommer en exponeringsbedömning att krävas (se fallen c och d nedan). En fara kan föreligga även om ett ämne inte uppfyller klassificeringskriterierna och en DNEL inte kunnat härledas. Då måste registranten beakta vilken nivå och typ av fara som har identifierats och styrka de användningsförhållanden som beskrivs i exponeringsscenarioet i en kvalitativ riskkarakterisering (se fallen a och b nedan). Nedan följer exempel på sådana fall, men även andra fall kan uppstå:

- Fall a): Bevis från humandata, strukturella larmsignaler och/eller klassificering för hudsensibilisering kan tyda på att ämnet skulle kunna ha luftvägssensibiliserande egenskaper, men informationen är inte tillräckligt definitiv för att uppfylla klassificeringskriterierna. **Observera:** Det kan finnas begränsade uppgifter om den här typen av effekt som inte omfattas av några standardinformationskrav enligt Reach. Därför kan de befintliga bevisen i dessa fall leda till slutsatsen att en fara finns och att exponeringsbedömning därmed är nödvändig.
- Fall b): När bevis finns för att ämnet kan ha skadliga effekter på luftvägarna t.ex. från akuta studier av lokal irritation, i avsaknad av lämpliga uppgifter om inhalationstoxicitet vid upprepad dosering för att bedöma denna endpoint.
- Fall c): När effekter har observerats som inte leder till klassificering för toxicitet vid upprepad dosering men inte desto mindre betraktas som skadliga, exempelvis skadliga effekter som

⁽¹³⁾ Tillgängliga yrkeshygieniska gränsvärden ska i tillämpliga fall tas i beaktande.

Del B: Farlighetsbedömning

endast uppstår vid exponeringsnivåer över klassificeringsgränsvärdet för toxicitet vid upprepad dosering.

- Fall d): När andra skadliga effekter upptäckts för vilka DNEL kan härledas, men som inte leder till klassificering.

B.8.4.2 Omfattningen av exponeringsbedömningen för miljöfaror ⁽¹⁴⁾

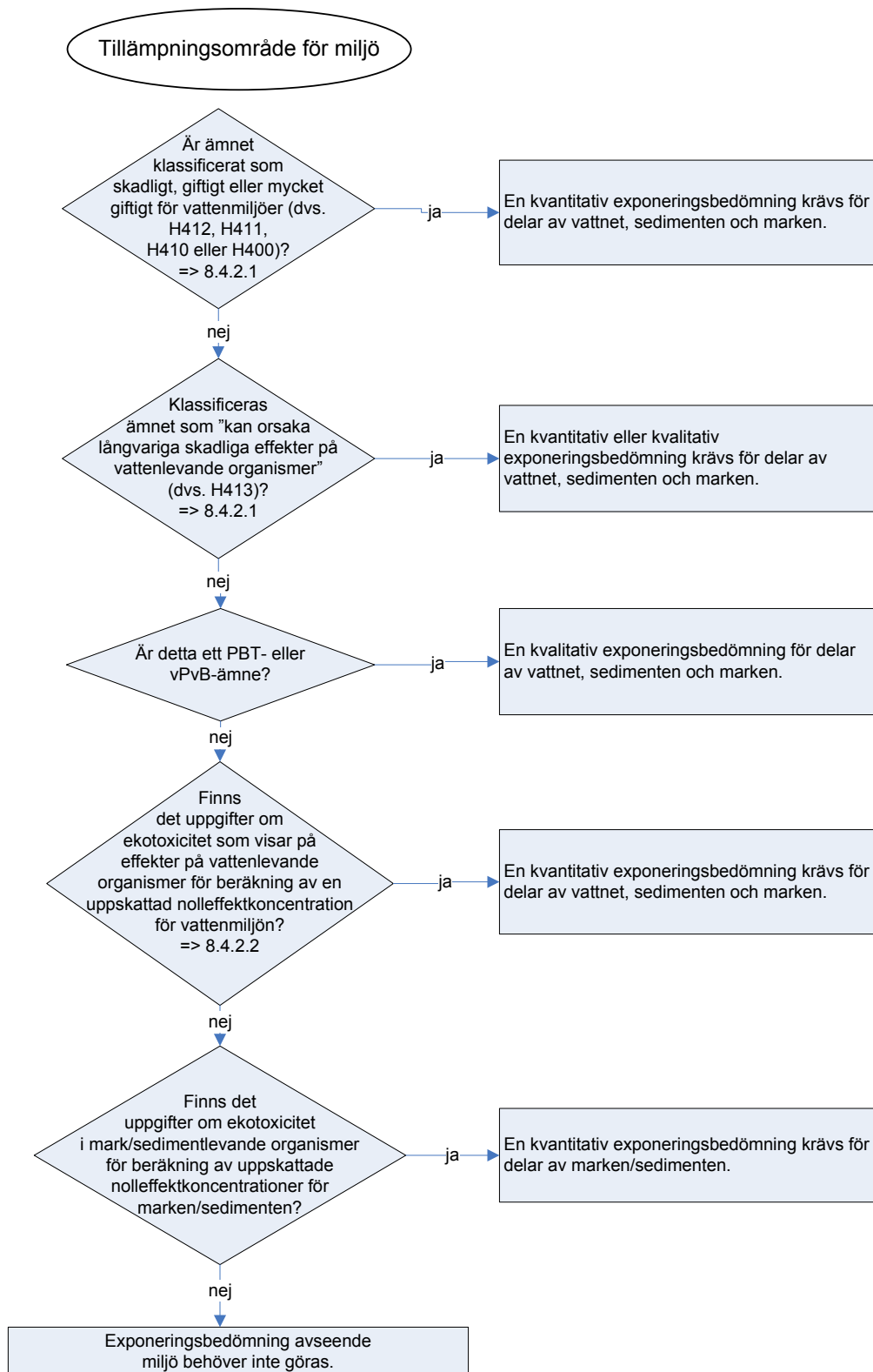
[Figur B-8-3](#) illustrerar den beslutsprocess som avgör behovet av exponeringsbedömning för miljöskyddsmål.

När det gäller ekotoxikologiska egenskaper baseras beslutsprocessen, utifrån vilken miljöskyddsmålen ska behandlas vid exponeringsbedömningen, på de principer som anges i kapitlen R.10 och R.16 i vägledningen om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning. För att beakta behovet av en exponeringsbedömning med avseende på sekundär förgiftning kan de kriterier som anges i avsnitt B.7.2.7 i vägledningen om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning användas.

I följande avsnitt betonas särskilt exponeringsbedömningen och riskkaraktiseringen för ämnen med låg löslighet i vatten. Hänvisning görs till de principer och arbetsflöden som anges i de integrerade testningsstrategierna för vatten, mark och sediment, enligt vad som anges i kapitlen 7b och 7c i vägledningen om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning.

⁽¹⁴⁾ Observera att denna vägledning inte gäller metaller.

Del B: Farlighetsbedömning



Anmärkningar

1. En bedömning av effekter på avloppsreningsverk kan normalt sett göras samtidigt som en riskkaraktärisering av vatten.
2. I vissa fall kommer exponeringsbedömningar under andra förhållanden att bli nödvändiga, t.ex. för att bedöma den sekundära förgiftningen för ämnen som utgör en fara för luften. Riskbedömaren ska besluta om dessa från fall till fall.

Figur B-8-3: Överblick över den beslutsprocess som bestämmer omfattningen av exponeringsbedömningen för miljön

Del B: Farlighetsbedömning

B.8.4.2.1 Klassificerade faror

[Bilaga 4](#) innehåller en tabell över de klassificeringar som kräver att en bedömning görs av exponeringen av miljön.

För ämnen som klassificerats som skadliga, giftiga eller mycket giftiga för vattenmiljöer (dvs. H412, H411, H410 och H400) kan en PNEC för vattenmiljön härledas. Under dessa omständigheter finns icke klassificerade faror för delar av marken och sediment eftersom toxicitet mot vattenledande organismer används som en indikator för sediment- och marklevande organismer, och en riskkaraktärisering i form av screening görs med hjälp av jämviktsfördelningsmetoden⁽¹⁵⁾ för att härleda PNEC för sediment och mark. Därför är kvantitativ exponeringsbedömning, dvs. härledning av PEC (förutsedd miljökoncentration), obligatorisk för vatten, sediment och mark i delar av miljön.

Ämnen som endast tilldelats miljöklassificeringen ”kan orsaka långvariga skadliga effekter på vattenlevande organismer” (dvs. H413) har fastställts som långlivade i vattenmiljön och potentiellt bioackumulerande på grundval av tester eller andra data. Även dessa ämnen utgör potentiella faror för sediment och mark eftersom de är potentiellt bioackumulerande i alla organismer samt potentiellt långlivade i sediment och mark. Därför är en kvantitativ eller kvalitativ, exponeringsbedömning, beroende på vad som är lämpligt, obligatorisk för vatten, sediment och mark.

PBT- och vPvB-ämnen har fastställts som långlivade och bioackumulerande (och den förra även som giftig) i miljön som helhet. Därför är kvalitativ exponeringsbedömning obligatorisk för vatten, sediment och mark.

B.8.4.2.2 Icke klassificerade faror

Om det finns ekotoxicitetsdata som tyder på effekter i vattenlevande organismen, men ämnet inte är klassificerat som farligt för vattenmiljön, kan en PNEC för vattenmiljön ändå härledas och då utgöra en indikation på faran för vattenmiljön. Under dessa omständigheter finns även icke klassificerade faror för delar av marken och sediment eftersom toxicitet mot vattenlevande organismer används som en indikator för sediment- och marklevande organismer, och en riskkaraktärisering i form av screening görs med hjälp av jämviktsfördelningsmetoden⁽¹⁶⁾ för att härleda PNEC för sediment och mark. Därför är kvantitativ exponeringsbedömning, dvs. härledning av PEC (förutsedd miljökoncentration), obligatorisk för delar av miljön som vatten, sediment och mark.

Om det finns uppgifter om ekotoxicitet i sedimentlevande organismer som visar på effekter kan en PNEC för sediment härledas, och en fara föreligger alltså för denna del av miljön. Därmed är det obligatoriskt att göra en exponeringsbedömning för sediment.

Om det finns uppgifter om ekotoxicitet i marklevande organismer som visar på effekter kan en PNEC för marken härledas, och en fara föreligger alltså för denna del av miljön. Därmed är det obligatoriskt att göra en exponeringsbedömning för marken.

En bedömning av effekter på avloppsreningsverk kan normalt sett göras samtidigt som en riskkaraktärisering av vatten.

⁽¹⁵⁾ I avsaknad av information från studier av mark och sediment kan PNEC för dessa skyddsmål härledas från information om toxicitet i vattenmiljön, baserat på jämviktsfördelningsmetoden (se kapitlen R.10.5.2.1 och R.10.6.1 i vägledningen om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning). Jämviktsfördelningsmetoden är tillämplig under följande villkor: Adsorption till sediment sker inte genom ett specifikt funktionssätt, ämnet är inte högadsorberande, adsorptionen styrs inte av några andra faktorer än log Kow, inga försöksstudier av mark och sediment är tillgängliga som visar att inga effekter kan förväntas; se del E.4.3.3 i vägledningen om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning för information om tillämpning av jämviktsfördelningsmetoden på ämnen med log Pow >5.

⁽¹⁶⁾ Se fotnot 12.

Del B: Farlighetsbedömning

I vissa fall kommer exponeringsbedömningar under andra förhållanden att bli nödvändiga, t.ex. för att bedöma den sekundära förgiftningen för ämnen som utgör en fara för luften. Riskbedömaren ska besluta om dessa från fall till fall.

B.8.5 Typ av exponeringsbedömning och riskkaraktärisering

Resultatet av farlighetsbedömningen avgör vilken typ av exponeringsbedömning och riskkaraktärisering som kommer att användas.

B.8.5.1 Människors hälsa

I [tabell B-8-2](#) sammanfattas de typer av exponeringsbedömningar som kan krävas för människors hälsa. Sammanfattningen illustrerar även sambandet mellan exponeringsbedömningens omfattning och riskkaraktärisering och riskhantering (se vägledningen om informationskrav och kemikaliesäkerhetsbedömning för ytterligare uppgifter). I tabellen behandlas sambandet mellan exponeringsbedömningens omfattning (dvs. exponeringsväg och typ av effekter) och den typen av riskkaraktärisering som krävs (dvs. kvantitativ eller kvalitativ), samt de motsvarande målen för riskhanteringen (dvs. begränsning av exponeringen till $RCR < 1$ eller minimering av exponeringen).

I den vänstra kolumnen i [tabell B-8-2](#) uppges huruvida en fara har identifierats baserat på observerade effekter. I de följande två kolumnerna görs en indelning av olika typer av klassificerbara effekter och om DNEL kan härledas eller inte. Ett "nej" i DNEL-kolumnen anger för den observerade effekten att de tillgängliga uppgifterna eller effektens karaktär inte medger bestämning av en dosdeskriptor och därmed är det inte heller möjligt att härleda en "nolleffektnivå".

Resultatet av detta avgör sedan vilken typ av riskkaraktärisering (dvs. kvantitativ eller kvalitativ) som krävs, målet för riskhanteringen (dvs. begränsa exponeringen till en nolleffektnivå eller minimera exponeringen) och vilken typ av exponeringsbedömning som krävs (dvs. genomsnittlig exponering på en dag och/eller kortvarig exponering vid ett enda tillfälle). Om ingen DNEL kan härledas kan (semi-)kvantitativa bedömningselement fortfarande krävas. Exempelvis kan en härledd minimal effektnivå (DMEL) vara tillgänglig för jämförelse med exponeringsuppskattningar som motsvarar "minimerad exponering". I avsaknad av DMEL bör registranten ändå tillhandahålla exponeringsuppskattningar som ett stödande bevis för effektiviteten av de riskhanteringsåtgärder som beskrivs i exponeringsscenarioet.

Tabell B.8-2: Typer av exponeringsbedömning för människors hälsa och riskkaraktärisering

Identifierade faror	Uppfyllda klassificeringskriterier ⁽¹⁷⁾	DNEL kan härledas	Riskhanteringsmål	Exponeringsuppskattning	Typ av riskkaraktärisering
Ja	Akut lokal	Ja	Begränsa exponeringen på en angiven väg till $RCR < 1$	Krav för kortvarig exponering	Kvantitativ
Ja	Akut lokal	Nej	Minimera exponering på angiven väg	Stödande bevis behövs möjligen	Kvalitativ eller semi-kvantitativ
Ja	Akut systemisk	Ja	Begränsa kombinerad exponering till $RCR < 1$	Krav för kortvarig exponering	Kvantitativ
Ja	Akut systemisk	Nej	Minimera exponeringen på alla vägar	Stödande bevis behövs möjligen	Kvalitativ eller semi-kvantitativ
Ja	Kronisk lokal	Ja	Begränsa exponeringen på angiven väg till $RCR < 1$	Krav för genomsnittlig exponering per dag	Kvantitativ

⁽¹⁷⁾ Se faroangivelse för akuta lokala och systemiska effekter (bilaga 2) och kroniska effekter (bilaga 3).

Del B: Farlighetsbedömning

Identifierade faror	Uppfyllda klassificeringskriterier (17)	DNEL kan härledas	Riskhanteringsmål	Exponeringsuppskattning	Typ av riskkarakterisering
Ja	Kronisk lokal	Nej	Minimera exponeringen på angiven väg	Stödjande bevis behövs möjligen	Kvalitativ eller semi-kvantitativ
Ja	Kronisk systemisk	Ja	Begränsa kombinerad exponering till RCR < 1	Kvar för genomsnittlig exponering per dag	Kvantitativ
Ja	Kronisk systemisk	Nej	Minimera exponeringen på alla vägar	Stödjande bevis behövs möjligen	Kvalitativ eller semi-kvantitativ
Ja	Nej	Ja	Om de identifierade farorna inte leder till klassificering ska samma indelning som i raderna ovan göras för typer av effekter och exponeringsvägar.		
Ja	Nej	Nej			
Nej	Nej	Nej	Ingen exponeringsbedömning krävs för motsvarande exponeringsväg och typ av effekt. Observera: Om en registrant anpassar informationskraven baserat på exponeringsövervägandena i avsnitt 3 i bilaga XI ("ämnesanpassad exponeringsbaserad testning") måste anpassningen motiveras med en exponeringsbedömning. En sådan exponeringsbedömning ska alltid innehålla exponeringsuppskattningar.		

När det gäller människors hälsa är det viktigt att notera följande:

- Lokala och systemiska effekter måste särskiljas i syfte att rikta in målen för riskhanteringsåtgärderna och fastställa motsvarande riskkarakterisering för enskilda exponeringsvägar för ett angivet ämne (lokala effekter) eller kombinerade exponeringsvägar för ett given ämne (systemiska effekter). När behovet för riskhanteringsåtgärder väl har fastställts per exponeringsväg bör de verkliga åtgärderna för att begränsa eller minimera exponeringen företrädesvis vidtas vid exponeringskällan (dvs. inneslutning och tekniska kontroller snarare än personlig skyddsutrustning).
- Kort- och långvariga effekter måste särskiljas i syfte att rikta in målen för riskhanteringen och de exponeringsuppskattningar som eventuellt krävs för exponeringstoppar eller exponering från händelser.
- När typer av lokala observerade effekter och de motsvarande exponeringsvägarna ska särskiljas måste man ta hänsyn till följande. Om effekter på huden observeras bör det vanligtvis ge upphov till betänkligheter när det gäller effekter på luftvägarna (om inte tillräcklig information finns om effekter på luftvägarna). Det rekommenderas även att vid observation av vissa akuta lokala effekter ta hänsyn till om det finns långvariga effekter med liknande verkningssätt. Ett exempel på detta är hud- eller ögonirritation som kan inge betänkligheter, inte bara för akut men även långvarig irritation av luftvägarna. Effekten på luftvägarna är naturligtvis endast relevant om ämnets ångtryck är tillräckligt högt eller bildar en aerosol eller damm under de förutsedda villkoren för användning.
- Tillgången till en dosdeskriptor (och därmed möjligheten att härleda DNEL) måste särskiljas från en situation där DNEL inte kan härledas utifrån de observerade effekterna. Om ingen DNEL finns kommer riskhanteringsåtgärderna att inriktas på att minimera exponeringen och riskerna kommer att karakteriseras med hjälp av en kvalitativ metod. I en sådan situation utgör exponeringsuppskattningar snarare bevis för hur effektiva riskhanteringsåtgärderna är än en kvantitativ riskkarakterisering.

B.8.5.2 Miljön

Kvantitativ eller kvalitativ exponeringsbedömning kan krävas när det gäller miljön. Kraven kan skilja sig åt beroende på vilken del av miljön som avses, dvs. vatten, sediment eller mark. Målet att skydda miljön kan variera beroende på vilken del av miljön som avses. Därutöver kan andra typer av exponeringsbedömningar för riskkarakterisering komma att behövas från fall till fall, t.ex. för att

Del B: Farlighetsbedömning

bedöma sekundär förgiftning eller effekter på luften. En bedömning av effekter på avloppsreningsverk kan normalt sett göras samtidigt som en riskkaraktisering av vatten.

Del B: Farlighetsbedömning

Bilaga 1 Faroklasser i bilaga I till förordning (EG) nr 1272/2008

Faroklasser	
2	Fysikaliska faror
3.1	Akut toxicitet
3.2	Frätande eller irriterande på huden
3.3	Allvarlig ögonskada eller ögonirritation
3.4	Luftvägs- eller hudsensibilisering
3.5	Mutagenitet i könsceller
3.6	Cancerogenitet
3.7	Reproduktionstoxicitet: Negativa effekter på sexuell funktion och fertilitet eller på utvecklingen
3.8	Specifik organotoxicitet – enstaka exponering (andra än narkotiska effekter)
3.9	Specifik organotoxicitet – upprepad exponering
3.10	Fara vid aspiration
4.1	Farligt för vattenmiljön
5.1	Farligt för ozonskiktet

Del B: Farlighetsbedömning

Bilaga 2 Klassificering relaterad till effekter på människors hälsa efter kortvarig exponering

I farobedömningen kommer det att dras slutsatser om någon av följande fraser måste anges i enlighet med de kriterier som anges i CLP-förordningen. Om sådana fraser ska anges kan en bedömning komma att krävas som rör kortvarig exponering (systemisk och/eller lokal) via en eller flera exponeringsvägar.

Akut toxicitet 1 och 2 H300, H310, H330

Akut toxicitet 3 H301, H311, H331

Akut toxicitet 4 H302, H312, H332

Specifik organtoxicitet vid enstaka exponering (STOT-SE):

- Organskador H370, H371
- Luftvägsirritation H335
- Dåsighet och yrsel H336

Fara vid aspiration H304

Frätande på luftvägarna EUH071

Giftigt vid kontakt med ögonen EUH070

Frätande/irriterande på huden H314, H315

Allvarlig ögonskada/irritation H318, H319

Luftvägs-/hudsensibilisering H334, H317

Reproduktionstoxicitet H360, H361

Mutagenitet i könsceller H340, H341

Anmärkning: När det gäller reproduktionstoxiska ämnen och könscellsmutagener kan även en bedömning av kortvarig exponering vara relevant eftersom en enda kortvarig exponeringshändelse kan orsaka skadliga effekter.

Del B: Farlighetsbedömning

Bilaga 3 Klassificering relaterad till effekter på människors hälsa efter långvarig exponering

En slutsats kommer att dras efter exponeringsbedömningen om huruvida någon av följande fraser måste tilldelas i enlighet med de kriterier som anges i CLP-förordningen. Om sådana fraser ska tilldelas kan bedömning komma att krävas av långvarig exponering via en eller flera exponeringsvägar.

Specifik organtoxicitet vid upprepade exponering (STOT-SE): Organskador H372, H373

Specifik organtoxicitet vid enstaka exponering (STOT-SE): Luftvägsirritation H335

Hudsprickor EUH066

Frätande på luftvägarna EUH071

Luftvägs-/hudsensibilisering H334, H317

Mutagenitet i könsceller H340, H341

Cancerogenitet H350, H351

Reproduktionstoxicitet H360, H361, H362

Bilaga 4 Klassificering relaterad till effekter på miljön

Vatten, sediment, mark och mikroorganismer

I farobedömningen kommer det att dras slutsatser om någon av följande fraser måste anges i enlighet med de kriterier som anges i CLP-förordningen. I ett sådant fall krävs en miljöexponeringsbedömning.

H400 Mycket giftigt för vattenlevande organismer
H410 Mycket giftigt för vattenlevande organismer med långvariga effekter
H411 Giftigt för vattenlevande organismer med långvariga effekter
H412 Skadligt för vattenlevande organismer med långvariga effekter
H413 Kan orsaka långvariga skadliga effekter på vattenlevande organismer

Sekundär förgiftning

I farobedömningen kommer slutsatser att dras om någon av följande fraser måste anges i enlighet med de kriterier som anges i CLP-förordningen. Om sådana fraser för människors hälsa ska anges kan exponeringsbedömning avseende sekundär förgiftning komma att krävas om ämnet har en log Kow ≥ 3 eller biokoncentrationsfaktor ≥ 100 och inte är lättnedbrytbart.

H373: Orsakar organskador genom förlängd eller upprepad exponering (kategori 2)
H372: Orsakar organskador genom förlängd eller upprepad exponering (kategori 1)
H360: Kan skada fortplantningsförmågan eller det ofödda barnet (kategori 1A eller 1B)
H361: Misstänks kunna skada fortplantningsförmågan eller det ofödda barnet (kategori 2)
H362: Kan orsaka skador på spädbarn

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