

II

(Icke-lagstiftningsakter)

FÖRORDNINGAR

KOMMISSIONENS FÖRORDNING (EU) 2015/282

av den 20 februari 2015

om ändring av bilagorna VIII, IX och X till Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1907/2006 om registrering, utvärdering, godkännande och begränsning av kemikalier (Reach) vad gäller den utvidgade engenerationsstudien av reproduktionstoxicitet

(Text av betydelse för EES)

EUROPEISKA KOMMISSIONEN HAR ANTAGIT DENNA FÖRORDNING

med beaktande av fördraget om Europeiska unionens funktionssätt,

med beaktande av 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⁽¹⁾, särskilt artikel 13.2, och

av följande skäl:

- (1) I artikel 13.2 i förordning (EG) nr 1907/2006 föreskrivs att testmetoder som används för att få fram information om ämnens inneboende egenskaper som krävs enligt den förordningen regelbundet ska ses över och förbättras i syfte att minska antalet försök på ryggradsdjur och antalet djur som ingår i dem. De principer för att ersätta, begränsa och förfina användningen av djur i försök som fastställs i Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/63/EU⁽²⁾ bör beaktas när testmetoder utarbetas, särskilt när lämpliga validerade metoder för att ersätta, begränsa eller förfina djurförsök blir tillgängliga. Efter denna översyn bör rådets förordning (EG) nr 440/2008⁽³⁾ och bilagorna till förordning (EG) nr 1907/2006 ändras, om så krävs, för att ersätta, minska eller förbättra djurförsök.
- (2) I enlighet med förordning (EG) nr 1907/2006 ska en tvågenerationsstudie av reproduktionstoxicitet användas för att undersöka reproduktionstoxiciteten hos kemiska ämnen i syfte att fullgöra informationskraven i punkt 8.7.3 i bilagorna IX och X till den förordningen. Vidare fastställs det i punkt 8.7.1 kolumn 2 i bilaga VIII till förordning (EG) nr 1907/2006 att tvågenerationsstudien av reproduktionstoxicitet är en möjlighet att bedöma de fall där det finns allvarliga farhågor för möjliga skadliga effekter på fruktsamheten eller utvecklingen.
- (3) Den utvidgade engenerationsstudien av reproduktionstoxicitet (*Extended one-Generation Reproductive Toxicity Study* – Eogrts)⁽⁴⁾ är en ny testmetod som utvecklats för att bedöma kemiska ämnens reproduktionstoxicitet. Denna testmetod antogs av Organisationen för ekonomiskt samarbete och utveckling (OECD) i juli 2011. Eogrts är en modular testmetod, där avel och bedömning av en andra filialgeneration (F2) och testning avseende utvecklingsneurotoxicitet (DNT) och utvecklingsimmunitoxicitet (DIT) utgör fristående och självständiga moduler.

⁽¹⁾ EUT L 396, 30.12.2006, s. 1.

⁽²⁾ Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/63/EU av den 22 september 2010 om skydd av djur som används för vetenskapliga ändamål (EUT L 276, 20.10.2010, s. 33).

⁽³⁾ Kommissionens förordning (EG) nr 440/2008 av den 30 maj 2008 om testmetoder enligt Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1907/2006 om registrering, utvärdering, godkännande och begränsning av kemikalier (Reach) (EUT L 142, 31.5.2008, s. 1).

⁽⁴⁾ OECD Test Guideline 443

- (4) Eogrts anses erbjuda ett antal fördelar i jämförelse med tvågenerationsstudien av reproduktionstoxicitet. Den bedömer ett större antal djur av den första filialgenerationen (F1) och beaktar fler parametrar, vilket ger testet ökad känslighet och informationsnivå. Eftersom uppfödning av F2-generationen inte ingår i det grundläggande testets utformning kan man med denna utformning dessutom uppnå en betydande minskning av antalet djur som används.
- (5) Eogrts har tagits med i förordning (EG) nr 440/2008 genom kommissionens förordning (EU) nr 900/2014 ⁽¹⁾. Bilagorna IX och X till förordning (EG) nr 1907/2006 bör ändras för att specificera hur den nya testmetoden ska användas för de syften som avses i förordning (EG) nr 1907/2006. I detta syfte inrättades år 2011 en undergrupp i kommissionens expertgrupp, bestående av de behöriga myndigheterna för Reach och förordningarna om klassificering och märkning av kemiska ämnen (nedan kallad *expertgruppen*). På grundval av denna expertgrupps vetenskapliga rekommendationer bör Eogrts föredras som testmetod för att uppfylla de standardinformationskrav som anges i kolumn 1 i avsnitt 8.7.3 i bilagorna IX och X till förordning (EG) nr 1907/2006, i stället för en tvågenerationsstudie av reproduktionstoxicitet (B.35).
- (6) Standardinformationskraven i bilagorna IX och X till förordning (EG) nr 1907/2006 bör begränsas till Eogrts grundläggande utformning. I vissa särskilda fall, där så är motiverat, bör registranten emellertid kunna föreslå, och Europeiska kemikaliemyndigheten (Echa) bör ha möjlighet att begära, utförande av F2-generationsstudierna samt kohortundersökningarna för utvecklingsneurotoxicitet (DNT) och utvecklingsimmunotoxicitet (DIT).
- (7) Det bör säkerställas att sådana reproduktionstoxicitetsstudier som genomförs i enlighet med punkt 8.7.3 i bilagorna IX och X till förordning (EG) nr 1907/2006 möjliggör en korrekt bedömning av möjliga effekter på fertiliteten. Exponeringstiden och valet av dosering före parningen bör vara adekvat för de riskbedömnings- samt klassificerings- och märknings syften som avses i Europaparlamentets och rådets förordningar (EG) nr 1907/2006 och (EG) nr 1272/2008 ⁽²⁾.
- (8) Med tanke på att de återstående vetenskapliga frågorna avseende F2-generationens värde bör förtydligas på grundval av empiriska data, och att ämnen som kan innebära störst risk för konsumenter och yrkesmässiga användare bör bedömas på grundval av ett försiktigt förhållningssätt, bör produktion och bedömning av F2-generationen inledas för vissa ämnen, baserat på en utvärdering från fall till fall. Expertgruppen rekommenderade att en exponeringsbaserad utlösande faktor, kopplad till användningar som leder till exponering av konsumenter och yrkesmässiga användare, bör införas i relevanta punkter i bilagorna IX och X till förordning (EG) nr 1907/2006. Ytterligare kriterier, grundade på bevisning som visar att risknivån för ett ämne är liten och som bygger på tillgängliga toxicitetsuppgifter och toxikokinetiska uppgifter, bör införas för att ytterligare optimera urvalet av ämnen för vilka en F2-generation bör tas fram och testas.
- (9) Utvecklingsneurotoxicitet och utvecklingsimmunotoxicitet betraktas som viktiga och relevanta effektmått för utvecklingsneurotoxicitet, som skulle kunna undersökas ytterligare. En analys av kohortundersökningar för utvecklingsneurotoxicitet (DNT) och utvecklingsimmunotoxicitet (DIT) medför dock avsevärda merkostnader samt tekniska och praktiska svårigheter för de laboratorier som utför undersökningarna. Det anses därför lämpligt att analysen av kohortundersökningar för utvecklingsneurotoxicitet (DNT) och utvecklingsimmunotoxicitet (DIT), eller endast en av dessa, ska omfattas av särskilda vetenskapliga kriterier för utlösning, som baseras på huruvida risk anses föreligga. Särskilda regler för anpassning av de informationskrav som fastställs i punkt 8.7.3 i bilagorna IX och X till förordning (EG) nr 1907/2006 bör därför införas, för att utlösa testning av neurotoxicitet och immunotoxicitet. När tillgängliga uppgifter om ett ämne visar särskilt hög risk för neurotoxicitet eller immunotoxicitet bör det vara möjligt att ta med kohortundersökningar för utvecklingsneurotoxicitet (DNT) och utvecklingsimmunotoxicitet (DIT), eller endast en av dem, och motivera detta från fall till fall. Bevis till stöd för sådana farhågor kan komma från befintliga uppgifter från in vivo- eller djurfria metoder, från kunskaper om ämnets relevanta mekanismer/verknings sätt, eller från befintlig information om strukturella ämnen. Om sådana särskilda farhågor är befogade bör registranten därför åläggas att föreslå, och kemikaliemyndigheten bör ha möjlighet att begära, genomförandet av kohortundersökningar för utvecklingsneurotoxicitet (DNT) och utvecklingsimmunotoxicitet (DIT), eller endast en av dem.

⁽¹⁾ Kommissionens förordning (EU) nr 900/2014 av den 15 juli 2014 om ändring, för anpassning till tekniska framsteg, av förordning (EG) nr 440/2008 om testmetoder enligt Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1907/2006 om registrering, utvärdering, godkännande och begränsning av kemikalier (Reach) (EUT L 247, 21.8.2014, s. 1).

⁽²⁾ Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1272/2008 av den 16 december 2008 om klassificering, märkning och förpackning av ämnen och blandningar, ändring och upphävande av direktiven 67/548/EEG och 1999/45/EG samt ändring av förordning (EG) nr 1907/2006 (EUT L 353, 31.12.2008, s. 1).

- (10) Enligt punkt 8.7.3 i bilaga IX till förordning (EG) nr 1907/2006 krävs genomförandet av en reproduktionstoxicitetstudie endast om tidigare konstaterat skadliga effekter på fortplantningsorganen eller tillhörande vävnader ger anledning till oro. Där föreskrivs också att sådana uppgifter endast får inhämtas från 28- och 90-dagars toxicitetsstudier med upprepade doser. Eftersom även screeningstudier avseende reproduktionstoxicitet, t.ex. OECD:s testriktlinjer 421 eller 422 eller andra studier med administrering med upprepad dos, kan ge indikationer om negativa effekter på relevanta reproduktionsparametrar som kan motivera behovet av att genomföra en uppföljning genom en Eogrts, bör kolumn 1 i punkt 8.7.3 ändras för att möjliggöra beaktandet av sådana ytterligare studier.
- (11) För att undvika att lägga en oproportionell börda på de ekonomiska aktörer som redan kan ha genomfört testen eller fått resultaten av en tvågenerationsstudie av reproduktionstoxicitet, samt i syfte att skydda djurens välbefinnande, bör de utförliga sammanfattningarna av sådana undersökningar som inlett före dagen för ikraftträdandet av denna förordning anses tillräckliga för att uppfylla det standardinformationskrav som avses i punkt 8.7.3 i bilagorna IX och X till förordning (EG) nr 1907/2006.
- (12) Av konsekvensskäl bör kolumn 2 i punkt 8.7.1 kolumn 2 i bilaga VIII till förordning (EG) nr 1907/2006 ändras i syfte att ändra hänvisningen till den undersökning som krävs enligt punkt 8.7.3 i bilaga IX till förordning (EG) nr 1907/2006 från tvågenerationsstudien av reproduktionstoxicitet till Eogrts.
- (13) Europeiska kemikaliemyndigheten bör, i nära samarbete med medlemsstaterna och berörda parter, ytterligare utveckla riktlinjer för tillämpningen av Eogrts för tillämpningen av förordning (EG) nr 1907/2006, bland annat för tillämpningen av kriterierna för utförande av F2-generationsstudierna samt kohortundersökningarna för utvecklingsneurotoxicitet (DNT) och utvecklingsimmunotoxicitet (DIT). I samband med detta bör Europeiska kemikaliemyndigheten ta full hänsyn till det arbete som utförts inom OECD samt i andra relevanta vetenskapliga grupper och expertgrupper. Vidare bör Europeiska kemikaliemyndigheten, när den fastställer tidsfrister för när uppdateringar av dokumentation med resultat av Eogrts ska lämnas, ta vederbörlig hänsyn till denna testningstjänsts tillgänglighet på marknaden.
- (14) Förordning (EG) nr 1907/2006 bör därför ändras i enlighet med detta.
- (15) De åtgärder som föreskrivs i denna förordning är förenliga med yttrandet från den kommitté som inrättats genom artikel 133 i förordning (EG) nr 1907/2006.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

Artikel 1

Bilagorna VIII, IX och X till förordning (EG) nr 1907/2006 ska ändras i enlighet med bilagan till den här förordningen.

Artikel 2

Denna förordning träder i kraft den tjugonde dagen efter det att den har offentliggjorts i *Europeiska unionens officiella tidning*.

Denna förordning är till alla delar bindande och direkt tillämplig i alla medlemsstater.

Utfärdad i Bryssel den 20 februari 2015.

På kommissionens vägnar
Jean-Claude JUNCKER
Ordförande

BILAGA

Förordning (EG) nr 1907/2006 ska ändras på följande sätt:

1. I bilaga VIII ska punkt 8.7.1 i tabellen med toxikologisk information, kolumn 2 (Särskilda regler för anpassning av informationen i kolumn 1) ersättas med följande:

	<p>”8.7.1 Ingen studie krävs</p> <ul style="list-style-type: none"> — om ämnet är känt för att vara en genotoxisk carcinogen och lämpliga riskhanteringsåtgärder vidtas, eller — om ämnet är känt för att framkalla mutationer i könsceller och lämpliga riskhanteringsåtgärder vidtas, eller — om relevant exponering av människor kan uteslutas i enlighet med bilaga XI avsnitt 3, eller — om en studie av fosterskadande effekter före födseln (punkt 8.7.2 i bilaga IX) eller antingen en utökad engenerationsstudie av reproduktionstoxicitet (B.56, OECD TG 443) (punkt 8.7.3 i bilaga IX) eller en studie av reproduktionstoxicitet på två generationer (B.35, OECD TG 416) finns att tillgå. <p>Om ett ämne är känt för att ha en negativ effekt på fertiliteten och uppfyller kriterierna för att klassificeras som reproduktionstoxiskt i kategori 1A eller 1B: Kan skada fertiliteten (H360F), och tillgängliga data lämpar sig som underlag för en ingående riskbedömning, krävs ingen ytterligare testning avseende fertilitet. Testning av utvecklingstoxicitet måste däremot tas under övervägande.</p> <p>Om ett ämne är känt för att orsaka utvecklingstoxicitet och uppfyller kriterierna för att klassificeras som reproduktionstoxiskt i kategori 1A eller 1B: Kan skada det ofödda barnet (H360D), och tillgängliga data lämpar sig som underlag för en ingående riskbedömning, krävs ingen ytterligare testning avseende utvecklingstoxicitet. Testning av effekterna på fruktsamheten måste däremot tas under övervägande.</p> <p>I de fall där det finns allvarliga farhågor för möjliga skadliga effekter på fruktsamheten eller utvecklingen, finns det möjlighet för registranten att föreslå antingen en utökad engenerationsstudie av reproduktionstoxicitet (punkt 8.7.3 i bilaga IX) eller en undersökning av fosterskadande effekter före födseln (punkt 8.7.2 i bilaga IX) i stället för screening-undersökningen.”</p>
--	---

2. I bilaga IX ska punkt 8.7.3 i tabellen med toxikologisk information, kolumn 1 (Standardinformationskrav) och kolumn 2 (Särskilda regler för anpassning av informationen i kolumn 1) ersättas med följande:

<p>”8.7.3 Utökad engenerationsstudie av reproduktionstoxicitet (B.56 i kommissionens förordning om testmetoder enligt artikel 13.3 eller OECD 443), grundläggande testutformning (kohorterna 1A och 1B utan utvidgning till att omfatta en F₂-generation), en art, lämpligaste administreringsväg med beaktande av den sannolika exponeringsvägen för människor, om tillgängliga studier av toxicitet vid upprepad dosering (t.ex. 28- eller 90-dagarsstudier, OECD 421- eller 422- screeningstudier) tyder på skadliga effekter på fortplantningsorganen eller tillhörande vävnader eller på andra risker i samband med reproduktionstoxicitet.</p>	<p>8.7.3. En utökad engenerationsstudie av reproduktionstoxicitet med utvidgningen av kohort 1B till att även omfatta F₂-generationen ska föreslås av registranten eller kan krävas av kemikaliemyndigheten i enlighet med artiklarna 40 eller 41, om</p> <ol style="list-style-type: none"> a) det finns användningar av ämnet som leder till betydande exponering av konsumenter eller yrkesfolk, med beaktande av bl.a. konsumenternas exponering från varor, och b) om något av följande villkor är uppfyllt: <ul style="list-style-type: none"> — ämnet uppvisar genotoxiska effekter i mutagenicitets-tester in vivo på somatiska celler, som skulle kunna leda till att ämnet klassas som ett mutagen i kategori 2, eller — det finns indikationer på att den interna dosen för ämnet och/eller någon av dess metaboliter kommer att nå en stabil nivå hos försöksdjuren endast efter en förlängd exponering, eller — det finns tecken på en eller flera relevanta verkningsätt som hänförs till endokrina störningar från tillgängliga in vivo-studier eller studier utan djurförsök.
---	--

	<p>En utvidgad engenerationsstudie av reproduktionstoxicitet inklusive kohorterna 2A/2B (utvecklingsneurotoxicitet) och/eller kohort 3 (utvecklingsimmunotoxicitet) ska föreslås av registranten eller kan krävas av kemikaliemyndigheten i enlighet med artiklarna 40 eller 41 om det föreligger särskilda farhågor om (utvecklings-) neurotoxicitet eller (utvecklings-)immunotoxicitet, motiverade av något av följande:</p> <ul style="list-style-type: none"> — Befintlig information om ämnet som härrör från relevanta tillgängliga metoder in vivo eller utan djurförsök (t.ex. avvikelser i det centrala nervsystemet, bevis för negativa effekter på nerv- eller immunsystemet i studier på vuxna djur eller djur som exponeras före födseln). — Särskilda mekanismer/verkningsätt hos ämnet med en koppling till (utvecklings-) neurotoxicitet och/eller (utvecklings-) immunotoxicitet (t.ex. kolinesterasinhhibition eller relevanta ändringar av sköldkörtelhormonnivåer som kopplats till negativa effekter). — Befintlig information om effekterna av ämnen som är strukturanaloga till det ämne som studeras, som tyder på sådana effekter eller på sådana mekanismer/verkningsätt. <p>Andra studier av utvecklingsneurotoxicitet och/eller utvecklingsimmunotoxicitet i stället för kohorterna 2A/2B (utvecklingsneurotoxicitet) och/eller kohort 3 (utvecklingsimmunotoxicitet) i den utökade engenerationsstudien av reproduktionstoxicitet kan föreslås av registranten i syfte att klargöra frågan om utvecklingstoxicitet.</p> <p>Studier av reproduktionstoxicitet på två generationer (B.35, OECD TG 416) som inleddes före den 13 mars 2015 ska anses vara tillräckliga för att uppfylla detta standardinformationskrav.</p> <p>Undersökningen ska göras på en art. Ett beslut om behovet av att genomföra en undersökning på denna mängdnivå eller nästa till en andra stam eller art bör baseras på resultaten från det första testet och alla andra relevanta uppgifter som är tillgängliga.”</p>
--	---

3. I bilaga X ska punkt 8.7.3 i tabellen med toxikologisk information, kolumn 1 (standardinformationskrav) och kolumn 2 (Särskilda regler för anpassning av informationen i kolumn 1) ersättas med följande:

<p>”8.7.3. Utökad engenerationsstudie av reproduktionstoxicitet (B.56 i kommissionens förordning om testmetoder enligt artikel 13.3 eller OECD 443), grundläggande testutformning (kohorterna 1A och 1B utan utvidgning till att omfatta en F₂-generation), en art, lämpligaste administreringsväg med beaktande av den sannolika exponeringsvägen för människor, om detta inte redan tillhandahållits som del av kraven i bilaga IX.</p>	<p>8.7.3. En utökad engenerationsstudie av reproduktionstoxicitet med utvidgningen av kohort 1B till att även omfatta F₂-generationen ska föreslås av registranten eller kan krävas av kemikaliemyndigheten i enlighet med artiklarna 40 eller 41, om</p> <ol style="list-style-type: none"> a) det finns användningar av ämnet som leder till betydande exponering av bl.a. konsumenter eller yrkesfolk, med beaktande av konsumenternas exponering från varor, och b) om något av följande villkor är uppfyllt: <ul style="list-style-type: none"> — ämnet uppvisar genotoxiska effekter i mutagenicitets-tester in vivo på somatiska celler, som skulle kunna leda till att ämnet klassas som ett mutagen i kategori 2, eller — det finns indikationer på att den interna dosen för ämnet och/eller dess metaboliter kommer att nå en stabil nivå hos försöksdjuren endast efter en förlängd exponering, eller — det finns tecken på en eller flera relevanta verkningsätt som hänför sig till endokrina störningar från tillgängliga in vivo-studier eller studier utan djurförsök.
--	--

En utökad engenerationsstudie av reproduktionstoxicitet inklusive kohorterna 2A/2B (utvecklingsneurotoxicitet) och/eller kohort 3 (utvecklingsimmunotoxicitet) ska föreslås av registranten eller kan krävas av kemikaliemyndigheten i enlighet med artiklarna 40 eller 41 om det föreligger särskilda farhågor om (utvecklings-)neurotoxicitet eller (utvecklings-)immunotoxicitet, motiverade av något av följande:

- Befintlig information om ämnet som härrör från relevanta tillgängliga metoder in vivo eller utan djurförsök (t.ex. avvikelser i det centrala nervsystemet, bevis för negativa effekter på nerv- eller immunsystemet i studier på vuxna djur eller djur som exponeras före födseln).
- Särskilda mekanismer/verkningsätt hos ämnet med en koppling till (utvecklings-)neurotoxicitet och/eller (utvecklings-)immunotoxicitet (t.ex. kolinesterasinhhibition eller relevanta ändringar av sköldkörtelhormonnivåer som kopplats till negativa effekter).
- Befintlig information om effekterna av ämnen som är strukturanaloga till det ämne som studeras, som tyder på sådana effekter eller på sådana mekanismer/verkningsätt.

Andra studier av utvecklingsneurotoxicitet och/eller utvecklingsimmunotoxicitet i stället för kohorterna 2A/2B (utvecklingsneurotoxicitet) och/eller kohort 3 (utvecklingsimmunotoxicitet) i den utökade engenerationsstudien av reproduktionstoxicitet kan föreslås av registranten i syfte att klargöra frågan om utvecklingstoxicitet.

Studier av reproduktionstoxicitet på två generationer (B.35, OECD TG 416) som inleddes före den 13 mars 2015 ska anses vara tillräckliga för att uppfylla detta standardinformationskrav.”