

II

(Actos no legislativos)

REGLAMENTOS

REGLAMENTO (UE) 2015/282 DE LA COMISIÓN

de 20 de febrero de 2015

por el que se modifican, con relación al estudio ampliado de toxicidad para la reproducción en una generación, los anexos VIII, IX y X del Reglamento (CE) n° 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH)

(Texto pertinente a efectos del EEE)

LA COMISIÓN EUROPEA,

Visto el Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea,

Visto el Reglamento (CE) n° 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de diciembre de 2006, relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH), por el que se crea la Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos, se modifica la Directiva 1999/45/CE y se derogan el Reglamento (CEE) n° 793/93 del Consejo y el Reglamento (CE) n° 1488/94 de la Comisión, así como la Directiva 76/769/CEE del Consejo y las Directivas 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE y 2000/21/CE de la Comisión ⁽¹⁾, y, en particular, su artículo 13, apartado 2,

Considerando lo siguiente:

- (1) El artículo 13, apartado 2, del Reglamento (CE) n° 1907/2006 dispone que los métodos de ensayo empleados para obtener la información sobre las propiedades intrínsecas de las sustancias requerida por dicho Reglamento deben revisarse y mejorarse periódicamente para reducir los ensayos con animales vertebrados y el número de animales afectados. En el diseño de los métodos de ensayo, deben tenerse en cuenta los principios de reemplazo, reducción y refinamiento, establecidos en la Directiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽²⁾, sobre todo cuando se llegue a disponer de métodos validados adecuados para reemplazar, reducir o refinar los ensayos con animales. Tras esa revisión, deben modificarse, si procede, el Reglamento (CE) n° 440/2008 del Consejo ⁽³⁾ y los anexos del Reglamento (CE) n° 1907/2006 a fin de sustituir, reducir o perfeccionar los ensayos con animales.
- (2) De conformidad con el Reglamento (CE) n° 1907/2006, se debe utilizar un estudio de toxicidad para la reproducción en dos generaciones con objeto de investigar la toxicidad para la reproducción de las sustancias químicas a fin de cumplir los requisitos de información estándar contemplados en el punto 8.7.3 de los anexos IX y X de dicho Reglamento. Además, en el punto 8.7.1, columna 2, del anexo VIII del Reglamento (CE) n° 1907/2006 se prevé la posibilidad de realizar el estudio de toxicidad para la reproducción en dos generaciones a fin de evaluar los casos en que existan preocupaciones importantes en cuanto a los efectos adversos potenciales sobre la fertilidad o el desarrollo.
- (3) El estudio ampliado de toxicidad para la reproducción en una generación ⁽⁴⁾ (EOGRTS, por sus siglas en inglés) es un nuevo método de ensayo desarrollado para evaluar la toxicidad para la reproducción de las sustancias químicas. Ese método de ensayo fue adoptado por la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) en julio de 2011. El EOGRTS es un método de ensayo modular, en el que la cría y la evaluación de una segunda generación filial (F2) y los ensayos de neurotoxicidad para el desarrollo (DNT) y de inmunotoxicidad para el desarrollo (DIT) constituyen módulos distintos e independientes.

⁽¹⁾ DO L 396 de 30.12.2006, p. 1.

⁽²⁾ Directiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de septiembre de 2010, relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos (DO L 276 de 20.10.2010, p. 33).

⁽³⁾ Reglamento (CE) n° 440/2008 del Consejo, de 30 de mayo de 2008, por el que se establecen métodos de ensayo de acuerdo con el Reglamento (CE) n° 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH) (DO L 142 de 31.5.2008, p. 1).

⁽⁴⁾ Directriz de ensayo 443 de la OCDE.

- (4) Se considera que el EOGRTS ofrece una serie de ventajas en comparación con el estudio de toxicidad para la reproducción en dos generaciones. En él se evalúa un mayor número de animales de la primera generación filial (F1) y se abordan parámetros adicionales, mejorando así la sensibilidad y el nivel de información que puede obtenerse del ensayo. Además, dado que la cría de la generación F2 no forma parte del diseño de base del ensayo, se consigue una reducción significativa del número de animales utilizados si se emplea ese diseño.
- (5) El EOGRTS se incluyó en el Reglamento (CE) n° 440/2008 mediante el Reglamento (UE) n° 900/2014 de la Comisión ⁽¹⁾. Deben modificarse los anexos IX y X del Reglamento (CE) n° 1907/2006 para especificar cómo debe utilizarse el nuevo método de ensayo a efectos del Reglamento (CE) n° 1907/2006. En 2011 se creó a tal fin un subgrupo del Grupo de Expertos de la Comisión compuesto de autoridades competentes para el Reglamento REACH y el Reglamento relativo a la clasificación y el etiquetado de las sustancias químicas (en lo sucesivo denominado «el Grupo de Expertos»). Sobre la base de las recomendaciones científicas de este Grupo de Expertos, el EOGRTS debe considerarse el método de ensayo preferido para satisfacer los requisitos de información estándar definidos en el punto 8.7.3, columna 1, de los anexos IX y X del Reglamento (CE) n° 1907/2006, en lugar del estudio de toxicidad para la reproducción en dos generaciones (B.35).
- (6) Los requisitos de información estándar previstos en los anexos IX y X del Reglamento (CE) n° 1907/2006 deben limitarse a la configuración básica del EOGRTS. No obstante, en algunos casos específicos, cuando esté justificado, el solicitante de registro debe poder proponer, y la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas (ECHA) debe poder solicitar la obtención de la generación F2, así como de las cohortes de DNT y de DIT.
- (7) Debe garantizarse que el estudio de toxicidad para la reproducción llevado a cabo de conformidad con el punto 8.7.3 de los anexos IX y X del Reglamento (CE) n° 1907/2006 permita una evaluación adecuada de los posibles efectos sobre la fertilidad. La duración del período de exposición previo al apareamiento y la selección de la dosis deben ser adecuadas para satisfacer los objetivos en materia de evaluación de riesgos y de clasificación y etiquetado, tal y como exigen el Reglamento (CE) n° 1907/2006 y el Reglamento (CE) n° 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo ⁽²⁾.
- (8) Considerando que las restantes preocupaciones de índole científica respecto al valor de la generación F2 deben aclararse sobre la base de datos empíricos, y que la evaluación de las sustancias que pueden presentar el riesgo más elevado para los consumidores y usuarios profesionales debe realizarse sobre la base de un enfoque conservador, la obtención y la evaluación de la generación F2 para determinadas sustancias debe ser activada caso por caso. El Grupo de Expertos recomendó que, en los puntos correspondientes de los anexos IX y X del Reglamento (CE) n° 1907/2006, se previera un mecanismo de activación basado en la exposición, asociado a los usos que den lugar a exposiciones de los consumidores y usuarios profesionales. A fin de seguir mejorando la selección de sustancias en cuyo caso debe obtenerse y someterse a ensayo la generación F2, deben incluirse criterios adicionales, sobre la base de pruebas que, según la información disponible en materia de toxicidad y toxicocinética, indiquen que una sustancia es preocupante.
- (9) La neurotoxicidad para el desarrollo y la inmunotoxicidad para el desarrollo se consideran parámetros importantes y pertinentes de toxicidad para el desarrollo, que podrían investigarse más a fondo. No obstante, el análisis de las cohortes de DNT y de DIT conlleva importantes costes adicionales, así como dificultades técnicas y prácticas para los laboratorios de ensayo. Por tanto, se considera adecuado realizar el análisis de las cohortes de DNT y de DIT, o solo una de ellas, únicamente en caso de que se cumplan ciertas condiciones científicas relacionadas con estos efectos. Conviene introducir normas específicas para adaptar los requisitos de información definidos en el punto 8.7.3 de los anexos IX y X del Reglamento (CE) n° 1907/2006, con el fin de activar los ensayos de inmunotoxicidad y neurotoxicidad. En los casos en que la información disponible sobre una sustancia indique una preocupación específica en materia de neurotoxicidad o inmunotoxicidad, deben poder incluirse las cohortes de DNT y de DIT, o solo una de ellas, justificándose cada caso. Las pruebas que respalden esas preocupaciones podrían proceder de la información existente obtenida con métodos *in vivo* o sin utilización de animales, del conocimiento de los mecanismos/modos de acción relevantes de la propia sustancia o de la información existente sobre sustancias estructuralmente afines. Por tanto, si alguna de estas preocupaciones particulares está justificada, debe exigirse al solicitante de registro que proponga, y la ECHA debe poder solicitar la obtención de cohortes de DNT y de DIT, o solo de una de ellas.

⁽¹⁾ Reglamento (UE) n° 900/2014 de la Comisión, de 15 de julio de 2014, que modifica, con vistas a su adaptación al progreso técnico, el Reglamento (CE) n° 440/2008, por el que se establecen métodos de ensayo de acuerdo con el Reglamento (CE) n° 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH) (DO L 247 de 21.8.2014, p. 1).

⁽²⁾ Reglamento (CE) n° 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas, y por el que se modifican y derogan las Directivas 67/548/CEE y 1999/45/CE y se modifica el Reglamento (CE) n° 1907/2006 (DO L 353 de 31.12.2008, p. 1).

- (10) El punto 8.7.3 del anexo IX del Reglamento (CE) n° 1907/2006 exige la realización de un estudio de toxicidad para la reproducción, solo si existe preocupación derivada de los efectos negativos previamente detectados en órganos o tejidos reproductores. En ese punto se prevé que solo pueden ser fuente de dicha información los estudios de toxicidad por dosis repetidas de 28 y 90 días. Dado que también los estudios de análisis de la toxicidad para la reproducción como, por ejemplo, las directrices de ensayo 421 o 422 de la OCDE u otros estudios con administración de dosis repetidas pueden dar indicaciones sobre los efectos negativos en los parámetros relevantes de la reproducción que pueden justificar la necesidad de hacer un seguimiento mediante la realización de un EOGRTS, debe modificarse el punto 8.7.3, columna 1, para que puedan considerarse esos otros estudios.
- (11) A fin de evitar cargas desproporcionadas para los operadores económicos que pueden haber efectuado ya los ensayos o adquirido los resultados del estudio de toxicidad para la reproducción en dos generaciones, así como por razones de bienestar de los animales, los resúmenes amplios de tales estudios emprendidos antes de la fecha de entrada en vigor del presente Reglamento deben considerarse adecuados para cumplir los requisitos de información estándar definidos en el punto 8.7.3 de los anexos IX y X del Reglamento (CE) n° 1907/2006.
- (12) Por razones de coherencia, es preciso modificar el punto 8.7.1, columna 2, del anexo VIII del Reglamento (CE) n° 1907/2006 para cambiar la referencia cruzada al estudio requerido en el punto 8.7.3 del anexo IX del Reglamento (CE) n° 1907/2006, del estudio de toxicidad para la reproducción en dos generaciones al EOGRTS.
- (13) La ECHA, en estrecha colaboración con los Estados miembros y las partes interesadas, debe seguir elaborando documentos de orientación para la aplicación del EOGRTS a efectos del Reglamento (CE) n° 1907/2006, en particular sobre la aplicación de los criterios para la activación de la generación F2 y las cohortes de DNT y de DIT. De este modo, conviene que la ECHA tenga plenamente en cuenta el trabajo realizado por la OCDE, así como por otros grupos de expertos y científicos relevantes. Además, a la hora de determinar los plazos de presentación de las actualizaciones de los expedientes que ofrezcan resultados del EOGRTS, la ECHA debe tener debidamente en cuenta la disponibilidad en el mercado del servicio de ensayo correspondiente.
- (14) Procede, por tanto, modificar el Reglamento (CE) n° 1907/2006 en consecuencia.
- (15) Las medidas previstas en el presente Reglamento se ajustan al dictamen del Comité creado en virtud del artículo 133 del Reglamento (CE) n° 1907/2006.

HA ADOPTADO EL PRESENTE REGLAMENTO:

Artículo 1

Los anexos VIII, IX y X del Reglamento (CE) n° 1907/2006 quedan modificados con arreglo a lo dispuesto en el anexo del presente Reglamento.

Artículo 2

El presente Reglamento entrará en vigor el vigésimo día siguiente al de su publicación en el *Diario Oficial de la Unión Europea*.

El presente Reglamento será obligatorio en todos sus elementos y directamente aplicable en cada Estado miembro.

Hecho en Bruselas, el 20 de febrero de 2015.

Por la Comisión
El Presidente
Jean-Claude JUNCKER

ANEXO

El Reglamento (CE) n° 1907/2006 queda modificado como sigue:

- 1) En el anexo VIII, en el cuadro que establece la información toxicológica, en la columna 2 (Normas específicas para la adaptación de la columna 1), el punto 8.7.1 se sustituye por el texto siguiente:

	<p>«8.7.1. No es necesario realizar el estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> — cuando se sepa que la sustancia es un carcinógeno genotóxico y se adopten medidas adecuadas e gestión de riesgos, o — cuando se sepa que la sustancia es un mutágeno en células germinales y se adopten medidas adecuadas de gestión de riesgos, o — cuando pueda excluirse la exposición en el caso de las personas de acuerdo con la sección 3 del anexo XI, o — cuando exista un estudio de la toxicidad para el desarrollo prenatal (punto 8.7.2 del anexo IX) o bien un estudio ampliado de toxicidad para la reproducción en una generación (B.56, TG 443 de la OCDE) (punto 8.7.3 del anexo IX) o bien un estudio de toxicidad para la reproducción en dos generaciones (B.35, TG 416 de la OCDE). <p>Cuando se sepa que una sustancia, que reúne los criterios para su clasificación como tóxico para la reproducción de categoría 1A o 1B: Puede perjudicar a la fertilidad (H360F), tiene efectos adversos en la fertilidad y que los datos disponibles son suficientes para respaldar una evaluación de riesgos sólida, no será necesario realizar más ensayos de fertilidad. No obstante, debe considerarse la posibilidad de realizar ensayos de toxicidad para el desarrollo.</p> <p>Cuando se conozca que una sustancia, que reúne los criterios para su clasificación como tóxico para la reproducción de categoría 1A o 1B: Puede dañar al feto (H360D), causa toxicidad para el desarrollo y que los datos disponibles son suficientes para respaldar una evaluación de riesgos sólida, no será necesario realizar más ensayos de toxicidad para el desarrollo. No obstante, debe considerarse la posibilidad de realizar ensayos sobre los efectos en la fertilidad.</p> <p>Cuando existan preocupaciones importantes sobre el potencial para causar efectos adversos en la fertilidad o el desarrollo, el solicitante de registro podrá proponer, cuando proceda, que se realice un estudio ampliado de toxicidad para la reproducción en una generación (punto 8.7.3 del anexo IX) o un estudio de la toxicidad para el desarrollo prenatal (punto 8.7.2 del anexo IX) en lugar del estudio de análisis.»</p>
--	---

- 2) En el anexo IX, en el cuadro que establece la información toxicológica, en la columna 1 (Requisitos de información estándar) y en la columna 2 (Normas específicas para la adaptación de la columna 1), el punto 8.7.3 se sustituye por el texto siguiente:

<p>«8.7.3. Estudio ampliado de toxicidad para la reproducción en una generación (B.56 del Reglamento de la Comisión sobre los métodos de ensayo, con arreglo al artículo 13, apartado 3, o TG 443 de la OCDE); diseño básico del ensayo (cohortes 1A y 1B sin extensión para incluir una generación F2), en una especie; la vía de administración más adecuada se determinará teniendo en cuenta la vía probable de exposición en el caso de las personas; se realizará si los estudios de toxicidad por dosis repetidas disponibles (por ejemplo, estudios de 28 o 90 días, estudios de análisis 421 o 422 de la OCDE) muestran efectos negativos en los órganos o tejidos reproductores o revelan otras preocupaciones en relación con la toxicidad para la reproducción.</p>	<p>8.7.3. El solicitante de registro propondrá un estudio ampliado de toxicidad para la reproducción en una generación con la extensión de la cohorte 1B a fin de incluir la generación F2 o la Agencia podrá solicitarlo con arreglo a los artículos 40 o 41 cuando:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) la sustancia tenga usos que den lugar a una exposición significativa de los consumidores o profesionales, teniendo en cuenta, entre otras cosas, la exposición de los consumidores derivada de los artículos; y b) se cumpla alguna de las condiciones siguientes: <ul style="list-style-type: none"> — la sustancia presenta efectos genotóxicos en ensayos de mutagenicidad en células somáticas <i>in vivo</i> que podrían dar lugar a su clasificación como mutágeno de categoría 2, o — existen indicios de que la dosis interna de la sustancia y/o cualquiera de sus metabolitos solo alcanzará un estado estacionario en los animales de ensayo después de una exposición prolongada, o — se dispone de estudios <i>in vivo</i> o métodos sin animales que indican uno o más modos de acción relevantes asociados a una alteración endocrina.
---	---

El solicitante de registro propondrá un estudio ampliado de toxicidad para la reproducción en una generación que incluya las cohortes 2A/2B (neurotoxicidad para el desarrollo) y/o la cohorte 3 (inmunotoxicidad para el desarrollo) o la Agencia podrá solicitarlo con arreglo a los artículos 40 o 41, en caso de preocupaciones específicas en relación con la neurotoxicidad (para el desarrollo) o la inmunotoxicidad (para el desarrollo) justificadas mediante uno de los elementos siguientes:

- se dispone de información sobre la propia sustancia derivada de métodos disponibles pertinentes *in vivo* o sin animales (por ejemplo, anomalías del SNC, pruebas de efectos negativos en el sistema nervioso o inmunitario en el marco de estudios con animales adultos o animales expuestos en fase prenatal), o
- existen mecanismos/modos de acción específicos de la sustancia asociados a neurotoxicidad (para el desarrollo) y/o a inmunotoxicidad (para el desarrollo) (por ejemplo, inhibición de la colinesterasa o cambios relevantes en los niveles de hormonas tiroideas asociados a efectos negativos), o
- se dispone de información sobre los efectos causados por sustancias estructuralmente análogas a la sustancia objeto de estudio, que indica tales efectos o mecanismos/modos de acción.

Para despejar la preocupación sobre la toxicidad para el desarrollo, el solicitante de registro podrá proponer otros estudios sobre la neurotoxicidad para el desarrollo y/o la inmunotoxicidad para el desarrollo en lugar de las cohortes 2A/2B (neurotoxicidad para el desarrollo) y/o la cohorte 3 (inmunotoxicidad para el desarrollo) del estudio ampliado de toxicidad para la reproducción en una generación.

Los estudios de toxicidad para la reproducción en dos generaciones (B.35, TG 416 de la OCDE) emprendidos antes del 13 de marzo de 2015 se considerarán adecuados para satisfacer esos requisitos de información estándar.

El estudio se realizará con una sola especie. Podrá considerarse la necesidad de realizar un estudio en este nivel de tonelaje o en el siguiente con una segunda cepa o una segunda especie, y la decisión correspondiente deberá basarse en el resultado del primer ensayo y en todos los demás datos relevantes disponibles.»

- 3) En el anexo X, en el cuadro que establece la información toxicológica, en la columna 1 (Requisitos de información estándar) y en la columna 2 (Normas específicas para la adaptación de la columna 1), el punto 8.7.3 se sustituye por el texto siguiente:

«8.7.3. Estudio ampliado de toxicidad para la reproducción en una generación (B.56 del Reglamento de la Comisión sobre los métodos de ensayo, con arreglo al artículo 13, apartado 3, o TG 443 de la OCDE); diseño básico del ensayo (cohortes 1A y 1B sin extensión para incluir una generación F2), en una especie; la vía de administración más adecuada se determinará teniendo en cuenta la vía probable de exposición en el caso de las personas; a menos que ya se haya facilitado la información como parte de los requisitos del anexo IX.

8.7.3. El solicitante de registro propondrá un estudio ampliado de toxicidad para la reproducción en una generación con la extensión de la cohorte 1B a fin de incluir la generación F2 o la Agencia podrá solicitarlo con arreglo a los artículos 40 o 41 cuando:

- a) la sustancia tenga usos que den lugar a una exposición significativa de los consumidores o profesionales, teniendo en cuenta, entre otras cosas, la exposición de los consumidores derivada de los artículos, y
- b) se cumpla alguna de las condiciones siguientes:
 - la sustancia presenta efectos genotóxicos en ensayos de mutagenicidad en células somáticas *in vivo*, que podrían dar lugar a su clasificación como mutágeno de categoría 2, o
 - existen indicios de que la dosis interna de la sustancia y/o cualquiera de sus metabolitos solo alcanzará un estado estacionario en los animales de ensayo después de una exposición prolongada, o
 - se dispone de estudios *in vivo* o métodos sin animales que indican uno o más modos de acción relevantes asociados a una alteración endocrina.

El solicitante de registro propondrá un estudio ampliado de toxicidad para la reproducción en una generación que incluya las cohortes 2A/2B (neurotoxicidad para el desarrollo) y/o la cohorte 3 (inmunotoxicidad para el desarrollo) o la Agencia podrá solicitarlo con arreglo a los artículos 40 o 41, en caso de preocupaciones específicas en relación con la neurotoxicidad (para el desarrollo) o la inmunotoxicidad (para el desarrollo) justificadas mediante uno de los elementos siguientes:

- se dispone de información sobre la propia sustancia derivada de métodos disponibles pertinentes *in vivo* o sin animales (por ejemplo, anomalías del SNC, pruebas de efectos negativos en el sistema nervioso o inmunitario en el marco de estudios con animales adultos o animales expuestos en fase prenatal), o
- existen mecanismos/modos de acción específicos de la sustancia asociados a neurotoxicidad (para el desarrollo) y/o a inmunotoxicidad (para el desarrollo) (por ejemplo, inhibición de la colinesterasa o cambios relevantes en los niveles de hormonas tiroideas asociados a efectos negativos), o
- se dispone de información sobre los efectos causados por sustancias estructuralmente análogas a la sustancia objeto de estudio, que indica tales efectos o mecanismos/modos de acción.

Para despejar la preocupación sobre la toxicidad para el desarrollo, el solicitante de registro podrá proponer otros estudios sobre la neurotoxicidad para el desarrollo y/o la inmunotoxicidad para el desarrollo en lugar de las cohortes 2A/2B (neurotoxicidad para el desarrollo) y/o la cohorte 3 (inmunotoxicidad para el desarrollo) del estudio ampliado de toxicidad para la reproducción en una generación.

Los estudios de toxicidad para la reproducción en dos generaciones (B.35, TG 416 de la OCDE) emprendidos antes del 13 de marzo de 2015 se considerarán adecuados para satisfacer esos requisitos de información estándar.»