394L0079

31.12.94 *EUROOPAN YHTEISÖJEN VIRALLINEN LEHTI* N:o L 354/16

KOMISSION DIREKTIIVI 94/79/EY,

annettu 21 päivänä joulukuuta 1994,

kasvinsuojeluaineiden markkinoillesaattamisesta annetun direktiivin 91/414/ETY muuttamisesta

EUROOPAN YHTEISÖJEN KOMISSIO, joka

ottaa huomioon Euroopan yhteisön perustamissopimuksen,

ottaa huomioon kasvinsuojeluaineiden markkinoillesaattamisesta 15 päivänä heinäkuuta 1991 annetun neuvoston direktiivin 91/414/ETY(1), sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna direktiivillä 94/43/EY(2), ja erityisesti sen 18 artiklan 2 kohdan,

sekä katsoo, että

direktiivin 91/414/ETY liitteissä II ja III määrätään edellytykset, jotka hakijan on täytettävä voidakseen esittää tehoaineen liittämistä liitteeseen I koskevan asiakirjan sekä kasvinsuojeluaineen hyväksymistä koskevan asiakirjan,

on tarpeen määrätä hakijoiden puolesta mahdollisimman tarkasti liitteissä II ja III vaadittuja tietoja koskevat yksityiskohdat, kuten olosuhteet, edellytykset ja tekniset pöytäkirjat, joiden mukaisesti tietyt tiedot on tuotettava; on tarpeen esittää nämä määräykset heti kun ne ovat käytettävissä, jotta hakijat voisivat käyttää niitä laatiessaan asiakirjojaan,

tästä lähtien on mahdollista antaa tarkempia tehoaineen toksikologisten ja aineenvaihdunnallisten tutkimusten osalta vaadittuja liitteessä II olevan A osan 5 jaksossa tarkoitettuja tietoja,

tästä lähtien on myös mahdollista antaa tarkempia liitteessä III olevan A osan 7 jaksossa vaadittuja tietoja kasvinsuojeluaineen toksikologisten tutkimusten osalta, ja

tässä direktiivissä säädetyt toimenpiteet ovat pysyvän kasvinsuojelukomitean lausunnon mukaiset,

ON ANTANUT TÄMÄN DIREKTIIVIN:

1 artikla

Muutetaan direktiiviä 91/414/ETY seuraavasti.

1) Korvataan liitteessä II olevassa A osassa osasto, jonka otsikko on "5. Tehoaineen toksikologiset ja aineenvaihdunnalliset tutkimukset" tämän direktiivin liitteellä I.

2) Korvataan liitteessä III olevassa A osassa osasto, jonka otsikko on "7. Toksikologiset tutkimukset" tämän direktiivin liitteellä II.

3) Korvataan liitteissä II ja III olevan johdannon 1.2 kohta seuraavalla tekstillä: "1.2 tarvittaessa koottava tässä liitteessä tarkoitettujen tai kuvailtujen uusimpien ohjeiden mukaisesti; ennen tämän liitteen muutoksen voimaansaattamista aloitettujen tutkimusten osalta tiedot on koottava riittävien sellaisten ohjeiden mukaisesti, jotka on kelpuutettu kansallisella tai kansainvälisellä tasolla, tai niiden puuttuessa toimivaltaisen viranomaisen hyväksymien ohjeiden mukaisesti;"

4) Lisätään liitteissä II ja III olevan johdannon 1.3 kohtaan seuraava teksti: "Erityisesti, jos tässä liitteessä viitataan ETY-menetelmään, joka korvaa kansainvälisen järjestön (esimerkiksi OECD:n) kehittämän menetelmän, jäsenvaltiot voivat hyväksyä, että vaaditut tiedot kerätään tämän menetelmän uusimman toisinnon mukaisesti, jos ETY-menetelmää ei ole tutkimusten alkuvaiheessa vielä päivitetty."

2 artikla

Jäsenvaltioiden on saatettava voimaan tämän direktiivin noudattamisen edellyttämät lait, asetukset ja hallinnolliset määräykset 31 päivään tammikuuta 1996 mennessä. Niiden on ilmoitettava tästä komissiolle viipymättä.

Näissä jäsenvaltioiden antamissa säädöksissä on viitattava tähän direktiiviin tai niihin on liitettävä tällainen viittaus niitä virallisesti julkaistaessa. Jäsenvaltioiden on säädettävä siitä, miten viittaukset tehdään.

3 artikla

Tämä direktiivi tulee voimaan 1 päivänä helmikuuta 1995.

4 artikla

Tämä direktiivi on osoitettu kaikille jäsenvaltioille.

Tehty Brysselissä 21 päivänä joulukuuta 1994.

Komission puolesta

René STEICHEN

Komission jäsen

(1) EYVL N:o L 230, 19.8.1991, s. 1
(2) EYVL N:o L 227, 1.9.1994, s. 31

LIITE I

"5 TOKSIKOLOGISET JA AINEENVAIHDUNNALLISET TUTKIMUKSET

Johdanto

i) Tehoainetta sisältävää yhtä tai useampaa valmistetta koskeviin tietoihin liitettävien tietojen on oltava riittäviä, jotta voitaisiin arvioida ihmiselle tehoainetta sisältävien kasvinsuojeluaineiden käsittelystä ja käytöstä aiheutuvat riskit sekä ihmiselle elintarvikkeiden ja veden sisältämistä jäämistä aiheutuvat riskit. Lisäksi tietojen on oltava riittäviä

— tehoaineen mahdollista sisällyttämistä liitteeseen I koskevan päätöksen tekemisen mahdollistamiseksi,

— aiheellisten edellytysten tai rajoitusten, jotka liittyvät kuhunkin sisällyttämiseen liitteeseen I, vahvistamiseksi,

— tehoaineen luokittelemiseksi sen vaarallisuuden mukaan,

— asiaankuuluvan ihmiselle hyväksyttävän päivittäisen saannin (ADI) vahvistamiseksi,

— käyttäjälle hyväksyttävien altistustasojen (acceptable operator exposure level, AOEL) vahvistamiseksi,

— pakkauksessa (säiliössä) pakollisten varoitusmerkkien ja vaaroihin liittyvien merkintöjen sekä vaarallisuuteen ja turvallisuustoimenpiteisiin liittyvien standardilausekkeiden vahvistamiseksi ihmisten, eläinten ja ympäristön suojelemiseksi,

— riittävien ensiaputoimenpiteiden sekä aiheellisten oikeaa diagnosointia ja hoitokäsittelyjä ihmisen myrkytystapauksissa koskevien toimenpiteiden määrittämiseksi

ja

— ihmisille, eläimille (ihmisen tavallisesti ruokkimat ja kasvattamat tai ravinnokseen käyttämät lajit) ja muille selkärankaislajeille kuin kohde-eläimille aiheutuvien vaarojen luonnetta ja laajuutta koskevan arvioinnin mahdollistamiseksi.

ii) On tarpeen tutkia ja kuvata kaikkia mahdollisia haitallisia vaikutuksia, jotka ovat ilmenneet toksikologisissa rutiinitutkimuksissa (mukaan lukien vaikutukset elimiin ja tiettyihin järjestelmiin, kuten immunotoksisuus ja neurotoksisuus), sekä toteuttaa ja kuvata lisätutkimuksia, jotka voivat olla tarpeen kyseisen todennäköisen mekanismin tutkimiseksi, vahvistaa NOAEL-arvot (haitaton vaikutustaso) ja arvioida näiden vaikutusten tärkeys. Kaikki biologiset tiedot ja asiaankuuluvat käytettävissä olevat tiedot testatun aineen toksikologisen profiilin arvioimiseksi on kuvattava.

iii) Ottaen huomioon vaikutus, joka epäpuhtauksilla voi olla toksikologiseen käyttäytymiseen, on tärkeää liittää jokaiseen esitettyyn tutkimukseen yksityiskohtainen kuvaus (eritelmä) käytetystä 1 jakson 11 kohdassa mainitusta aineesta. Kokeet on suoritettava mainitun eritelmän tehoaineella, jota käytetään hyväksyttävien valmisteiden valmistukseen, paitsi jos radioaktiivisesti merkityn aineen käyttöä vaaditaan tai sellaisen käyttö on sallittua.

iv) Jos tutkimukset on suoritettu laboratoriossa tai koelaitoksen tuotantojärjestelmässä tuotetulla tehoaineeella, tutkimukset on toistettava tehtaassa valmistetulla tehoaineella, paitsi jos voidaan osoittaa, että käytetty koeaine on olennaisilta osiltaan sama toksisuuden testaukseen ja arvioimiseen. Jos asia on epäselvä, siitä on esitettävä aiheelliset vertailututkimukset, jotta voitaisiin tehdä päätös tutkimusten toistamisen mahdollisesta tarpeesta.

v) Niissä tutkimuksissa, joissa annostus ulottuu jollekin ajanjaksolle, annostus on tehtävä mieluiten yhdestä ainoasta tehoaine-erästä, jos stabiilisuus sen sallii.

vi) Kaikissa tutkimuksissa on ilmoitettava todellinen käytetty annos, milligrammoina kilogrammoja ruumiinpainoa kohden tai muina soveltuvina yksiköinä ilmaistuna. Jos annos yhdistetään ravintoon, testattavan yhdisteen on jakauduttava tasaisesti ruoka-annokseen.

vii) Jos aineenvaihdunnan tai muiden käsitellyissä kasveissa tapahtuvien prosessien tai käsiteltyjen tuotteiden muuttumisen seurauksena lopullinen jäämä (jolle liitteessä III olevassa 7.2.3 kohdassa tarkoitetut kuluttajat tai työntekijät altistuvat) sisältää ainetta, joka ei ole varsinainen tehoaine ja jota ei voida tunnistaa aineenvaihduntatuotteeksi nisäkkäillä, on tarpeen suorittaa toksisuustutkimuksia näillä lopullisen jäämän ainesosilla, paitsi jos voidaan osoittaa, että kuluttajien tai työntekijöiden altistuminen näille aineille ei aiheuta merkittävää vaaraa terveydelle. Toksikokineettiset ja aineenvaihduntatuotteisiin ja aineenvaihdunnan hajoamistuotteisiin liittyvät aineenvaihduntatutkimukset on suoritettava ainoastaan, jos aineenvaihduntatuotteen toksisuutta ei voida päätellä käytettävissä olevista tehoainetta koskevista tuloksista.

viii) Testiaineen antotapa riippuu pääasiallisista altistusteistä. Jos altistus tapahtuu pääasiassa kaasufaasissa, voi olla parempi suorittaa tutkimukset hengitysteitse suun kautta tapahtuvien tutkimusten sijaan.

5.1 **Tutkimukset imeytymisestä, jakautumisesta, erittymisestä ja aineenvaihdunnasta nisäkkäillä**

On mahdollista, että ainoat vaadittavat tiedot ovat hyvin rajoitetut, jäljempänä kuvaillut, jotka koskevat ainoastaan yhtä koelajia (tavallisesti rottaa). Tästä aineistosta voidaan saada hyödyllisiä tietoja myöhempien toksisuuskokeiden suunnittelua ja selittämistä varten. Olisi kuitenkin muistettava, että lajien välisiä eroja koskevat tiedot voivat olla ratkaisevia eläimiin liittyvien tietojen ekstrapoloinnissa ihmiseen, ja tiedot tunkeutumisesta ihon läpi, imeytymisestä, jakautumisesta, erittymisestä ja aineenvaihdunnasta ovat hyödyllisiä käyttäjälle aiheutuvan riskin arvioinnissa. On mahdotonta täsmentää yksityiskohtaisia kaikkien alojen tietoja koskevia vaatimuksia, koska täsmälliset vaatimukset riippuvat tuloksista, jotka saadaan kustakin testiaineesta erikseen.

Testientarkoitus

Testeistä on saatava riittävät tiedot

— imeytymisnopeuden ja imeytyneen määrän arvioimiseksi,

— kudoksissa tapahtuvan jakautumisen ja jakautumisasteen sekä testiaineen erittymisen ja merkittävien aineenvaihduntatuotteiden arvioimiseksi,

— aineenvaihduntatuotteiden ja aineenvaihduntareittien tunnistamiseksi.

Olisi tutkittava myös annoksen vaikutus näihin parametreihin ja määritettävä, ovatko tulokset erilaiset yhden yksittäisen annoksen tai toistettujen annosten antamisen jälkeen.

Tilanteet, joissa vaaditaan testit

Rotilla on suoritettava ja kuvattava yhdellä yksittäisellä annoksella (annetaan suun kautta) ja vähintään kahdella pitoisuudella tapahtuva toksikokineettinen tutkimus sekä toistetuilla annoksilla ja yhdellä pitoisuudella (annetaan suun kautta) tapahtuva toksikokineettinen tutkimus. Tietyissä tapauksissa voi olla tarpeen suorittaa lisätutkimuksia toisella lajilla (esimerkiksi vuohella tai kananpojalla).

Yleisohje testiä varten

Vaarallisten aineiden luokitusta, pakkaamista ja merkintöjä koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä annetun neuvoston direktiivin 67/548/ETY mukauttamisesta tekniikan kehitykseen yhdeksännen kerran 18 päivänä marraskuuta 1987 annettu komission direktiivi 87/302/ETY(1), B osa, toksikokinetiikka.

5.2 **Akuutti myrkyllisyys**

Tutkimusten, toimitettavien ja arvioitavien tietojen on oltava riittävät, jotta tehoaineen yhden yksittäisen altistuksen vaikutukset voidaan todeta ja erityisesti vahvistaa tai ilmoittaa

— tehoaineen myrkyllisyys,

— vaikutusten kehittyminen ajan myötä ja niiden ominaispiirteet sekä näiden perusteelliset yksityiskohdat suhteessa käyttäytymismuutoksiin ja mahdolliset makropatologiset löydökset *post mortem* -tutkimuksissa,

— myrkkyvaikutuksen tapa, jos mahdollista,

ja

— eri altistustapoihin liittyvä suhteellinen vaara.

Jos on painotettava kyseisen myrkyllisyysasteen arviointia, saatujen tietojen on myös mahdollistettava tehoaineen luokittelu neuvoston direktiivin 67/548/ETY mukaisesti. Akuutin myrkyllisyyden testistä saaduilla tiedoilla on erityistä merkitystä mahdollisten vaarojen arvioimiseksi onnettomuustilanteissa.

5.2.1 *Myrkyllisyys suun kautta*

Tilanteet, joissa vaaditaan testit

Tehoaineen suun kautta tapahtuva akuutti myrkyllisyys on aina ilmoitettava.

Yleisohje testiä varten

Testi on suoritettava vaarallisten aineiden luokitusta, pakkaamista ja merkintöjä koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä annetun neuvoston direktiivin 67/548/ETY(2) mukauttamisesta tekniikan kehitykseen seitsemännentoista kerran 31 päivänä heinäkuuta 1992 annetun komission direktiivin 92/69/ETY liitteen, menetelmän B1 tai B1 a, mukaisesti.

(1) EYVL N:o L 133, 30.5.1988, s. 1
(2) EYVL N:o L 383 A, 29.12.1992, s. 1

5.2.2 *Myrkyllisyys ihon kautta*

Tilanteet, joissa vaaditaan testit

Tehoaineen ihon kautta tapahtuva akuutti myrkyllisyys on aina ilmoitettava.

Yleisohje testiä varten

Paikalliset ja systeemiset vaikutukset on analysoitava. Testi on suoritettava direktiivin 92/69/ETY menetelmän B3 mukaisesti.

5.2.3 *Myrkyllisyys hengitysteitse*

Tilanteet, joissa vaaditaan testit

Tehoaineen myrkyllisyys hengitysteitse on ilmoitettava, jos

— tehoaine on kaasu tai nesteytetty kaasu,

— tehoainetta käytetään savutusaineena,

— tehoaine sisältyy savutusvalmisteeseen, aerosoliin tai höyryä tuottavaan valmisteeseen,

— tehoainetta käytetään sumutuslaitteen avulla,

— tehoaineen höyrynpaine 1×10^{-2} Pa ja sitä on valmisteissa, joita käytetään suljetuissa tiloissa, kuten varastoissa tai kasvihuoneissa,

— tehoaine sisältyy jauhemaisiin valmisteisiin, jotka sisältävät merkittävän määrän halkaisijaltaan < 50 µm:n hiukkasia (1 % painosta)

tai

— tehoaine sisältyy valmisteisiin, joita käytetään siten, että syntyy merkittävissä määrin halkaisijaltaan < 50 µm:n hiukkasia tai pisaroita (1 % painosta).

Yleisohje testiä varten

Testi on suoritettava direktiivin 92/69/ETY menetelmän B2 mukaisesti.

5.2.4 *Ihoärsytys*

Testin tarkoitus

Testin on pystyttävä todistamaan tehoaineen ihonärsytyskyky, mukaan lukien havaittujen vaikutusten mahdollinen palautuvuus.

Tilanteet, joissa vaaditaan testit

Tehoaineen ihonärsytyskyky on määritettävä, paitsi jos, kuten yleisohjeessa testiä varten on osoitettu, on todennäköistä, että iholla esiintyy vakavia vaurioita tai että näitä vaurioita ei voi esiintyä.

Yleisohje testiä varten

Ihon akuuttiin ärsytykseen liittyvä testi on suoritettava direktiivin 92/69/ETY menetelmän B4 mukaisesti.

5.2.5 *Silmä-ärsytys*

Testin tarkoitus

Testin on pystyttävä todistamaan tehoaineen silmienärsytyskyky, mukaan lukien havaittujen vaikutusten mahdollinen palautuvuus.

Tilanteet, joissa vaaditaan testit

Silmä-ärsytykseen liittyvä testi on suoritettava, paitsi jos, kuten yleisohjeessa testiä varten on osoitettu, on todennäköistä että silmissä voi esiintyä vakavia vaurioita.

Yleisohje testiä varten

Silmien akuutti ärsytys on määritettävä direktiivin 92/69/ETY menetelmän B5 mukaisesti.

5.2.6 *Ihon herkistyminen*

Testin tarkoitus

Testin on annettava riittävät tiedot, jotta voidaan arvioida tehoaineen kyky aiheuttaa ihon herkistymisreaktioita.

Tilanteet, joissa vaaditaan testit

Testit on toteutettava kaikissa olosuhteissa, paitsi jos aineen tiedetään olevan herkistävä.

Yleisohje testiä varten

Testi on toteutettava direktiivin 92/69/ETY menetelmän B6 mukaisesti.

5.3 **Lyhyen aikavälin myrkyllisyys**

Lyhyen aikavälin myrkyllisyyttä koskevat tutkimukset on tehtävä, jotta saadaan tietoja tehoaineen määrästä, joka voidaan sietää ilman toksisia vaikutuksia tutkimusolosuhteissa. Tällaisista tutkimuksista saadaan hyödyllisiä tietoja vaaroista, joille tehoainetta sisältäviä valmisteita käsittelevät ja käyttävät henkilöt altistuvat. Erityisesti lyhyen aikavälin tutkimuksista saadaan ratkaiseva käsitys tehoaineen mahdollisista kasautuvista vaikutuksista ja vaaroista, joille työntekijät voivat jatkuvasti altistua. Lisäksi lyhyen aikavälin tutkimuksista saadaan hyödyllisiä tietoja kroonista myrkyllisyyttä koskevien tutkimusten suorittamista varten.

Tutkimusten ja niistä saatavien ja arvioitavien tietojen on oltava riittäviä toistuvasta tehoaineelle altistumisesta aiheutuvien vaikutusten selviämiseksi ja lisäksi erityisesti seuraavien seikkojen vahvistamiseksi tai ilmoittamiseksi:

— annoksen ja haittavaikutusten välinen suhde,

— tehoaineen myrkyllisyys, mukaan lukien, jos mahdollista, NOAEL-arvo,

— kohde-elimet, jos asiaankuuluvaa,

— myrkytyksen kehittyminen ajan myötä ja sen ominaispiirteet sekä näiden perusteelliset yksityiskohdat suhteessa käyttäytymismuutoksiin ja mahdolliset makropatologiset löydökset *post mortem* -tutkimuksissa,

— erityiset myrkkyvaikutukset ja tapahtuneet patologiset muutokset,

— tarvittaessa tiettyjen havaittujen myrkkyvaikutusten pysyvyys ja palautuvuus annon keskeydyttyä,

— myrkkyvaikutuksen tapa, jos mahdollista,

ja

— eri altistustapoihin liittyvä suhteellinen vaara.

5.3.1 *28 päivän tutkimus suun kautta*

Tilanteet, joissa vaaditaan testit

Vaikka tutkimusten suorittaminen ei ole pakollista lyhyellä 28 päivän aikavälillä, tutkimukset voivat olla hyödyllisiä suuntaa antavina testeinä. Jos niitä suoritetaan, ne olisi kuvattava, koska niiden tuloksilla voi olla erityistä arvoa sellaisten sopeutumisreaktioiden tunnistamisessa, jotka voivat kätkeytyä kroonista myrkyllisyyttä koskevissa tutkimuksissa.

Yleisohje testiä varten

Testi on suoritettava direktiivin 92/69/ETY menetelmän B7 mukaisesti.

5.3.2 *90 päivän tutkimus suun kautta*

Tilanteet, joissa vaaditaan testit

Tehoaineen myrkyllisyys suun kautta lyhyellä aikavälillä (90 päivää) rotalle ja koiralle on kuvattava kaikissa olosuhteissa. Jos osoittautuu, että koira on paljon herkempi ja että saadut tiedot voivat olla merkittäviä saatujen tulosten ekstrapoloinnissa ihmiseen, on suoritettava ja kuvattava 12 kuukauden myrkyllisyystutkimus koirilla.

Yleisohje testiä varten

Direktiivi 87/302/ETY, B osa, subkroonista myrkyllisyyttä suun kautta koskeva testi.

5.3.3 *Muut annostelutavat*

Tilanteet, joissa vaaditaan testit

Lisätutkimukset myrkyllisyydestä ihon kautta voivat olla hyödyllisiä käyttäjän altistumisen arvioinnissa.

Haihtuvien aineiden osalta (höyrynpaine 10^{-2} Pa) vaaditaan asiantuntijan arvio, jotta voitaisiin päättää, toteutetaanko lyhyen aikavälin tutkimukset suun kautta vai hengitysteitse.

Yleisohje testiä varten

— Myrkyllisyyttä ihon kautta koskeva 28 päivän tutkimus: direktiivi 92/69/ETY, menetelmä B9.

— Myrkyllisyyttä ihon kautta koskeva 90 päivän tutkimus: direktiivi 87/302/ETY, B osa, subkroonista myrkyllisyyttä ihon kautta koskeva tutkimus.

— 28 päivän myrkyllisyyttä hengitysteitse koskeva tutkimus: direktiivi 92/69/ETY, menetelmä B8.

— 90 päivän myrkyllisyyttä hengitysteitse koskeva tutkimus: direktiivi 87/302/ETY, B osa, subkroonista myrkyllisyyttä hengitysteitse koskeva tutkimus.

5.4 **Genotoksisuustestit**

Testin tarkoitus

Nämä tutkimukset ovat merkittäviä

— genotoksisuuden voimakkuuden ennustamisessa,

— genotoksisten karsinogeenien varhaisessa tunnistamisessa,

— tiettyjen karsinogeenien toimintamekanismin selittämisessä.

Sellaisten vastausten välttämiseksi, jotka ovat testimenetelmästä aiheutuneita virheellisiä tuloksia, on vältettävä käyttämästä liian myrkyllisiä annoksia mutageenisuustesteissä *in vitro* tai *in vivo*. Tätä menettelyä on pidettävä yleistä suuntaa antavana. On tärkeää omaksua joustava asenne, ja lisätestit on toteutettava kussakin vaiheessa saatujen tulosten tulkinnasta riippuen.

5.4.1 *In vitro* -tutkimukset

Tilanteet, joissa vaaditaan testit

Mutageenisuustestit *in vitro* (geenimutaatiota koskeva bakteeritesti, klastogeenisuustesti nisäkkäiden soluilla ja geenimutaatiotesti nisäkkäiden soluilla) on aina toteutettava.

Yleisohje testiä varten

Hyväksyttäviä testejä ovat seuraavat:

— direktiivi 92/69/ETY, menetelmä B14–käänteinen mutaatiotesti *Salmonella typhimurium* -bakteerilla,

— direktiivi 92/69/ETY, menetelmä B10–sytogeenisuustesti *in vitro* nisäkkäillä,

— direktiivi 87/302/ETY, B osa, nisäkässoluilla *in vitro,* geenimutaatiotesti.

5.4.2 *In vivo* -tutkimukset somaattisilla soluilla

Tilanteet, joissa vaaditaan testit

Jos kaikki *in vitro* -tutkimusten tulokset ovat negatiivisia, muita testejä on suoritettava ottaen huomioon muut käytettävissä olevat asiaan kuuluvat tiedot (mukaan lukien toksikokineettiset, toksikodynaamiset ja fysikaaliskemialliset tiedot ja tiedot vastaavista aineista). Tutkimus voi olla *in vivo*- tai *in vitro* -tutkimus käyttäen erilaista aineenvaihduntajärjestelmää kuin se tai ne järjestelmät, joita on käytetty aiemmin.

Jos sytogeneettinen testi *in vitro* on positiivinen, on suoritettava *in vivo* -testi somaattisilla soluilla (jyrsijän luuydinsolujen metafaasianalyysi tai jyrsijöiden mikrotumatesti).

Jos jompikumpi geenimutaatiotesteistä *in vitro* on positiivinen, on suoritettava *in vivo* -testi epätahtisen DNA-synteesin analysoimiseksi tai hiiren ihon väritäplätesti (spot test).

Yleisohje testiä varten

Hyväksyttäviä yleisohjeita testejä varten ovat:

— direktiivi 92/69/ETY, menetelmä B12–mikrotumatesti,

— direktiivi 87/302/ETY, B osa, "spot test" hiirellä,

— direktiivi 92/69/ETY, menetelmä B11–sytogeenisuustesti *in vivo* nisäkkäiden luuytimellä–kromosomianalyysi.

5.4.3 Tutkimukset *in vivo* sukusoluilla

Tilanteet, joissa vaaditaan testit

Jos jokin *in vitro* somaattisilla soluilla suoritettujen testien tuloksista on positiivinen, testin suorittaminen sukusoluilla *in vivo* voi olla perusteltu. Tarve suorittaa nämä testit on tutkittava tapauksen mukaan ottaen huomioon toksikokinetiikka, käyttö ja todennäköinen altistuminen. Asianmukaiset testit tekevät mahdolliseksi tutkia vuorovaikutusta DNA:n kanssa (kuten dominoiva letaalitesti), määrittää mahdollisuutta aiheuttaa perinnöllisiä vaikutuksia ja jos mahdollista arvioida niitä määrällisesti. Tunnustetaan kuitenkin, että kvantitatiivisten tutkimusten käyttö edellyttäisi niiden monimutkaisuuden vuoksi hyvin vankkoja perusteita.

5.5 **Pitkäaikainen toksisuus ja karsinogeenisuus**

Testin tarkoitus

Suoritettujen ja kuvattujen pitkäaikaisten tutkimusten, jotka on otettu huomioon muiden tehoainetta koskevien tärkeiden tietojen ohella, on oltava riittävät niiden vaikutusten paljastumisen mahdollistamiseksi, jotka ovat seurausta toistuvasta altistumisesta tehoaineelle, ja niiden on oltava riittävät erityisesti

— tehoaineelle altistumisen haittavaikutusten tunnistamiseksi,

— kohde-elinten tunnistamiseksi, jos asiaankuuluvaa,

— annos-vastesuhteen vahvistamiseksi,

— havaittujen myrkyllisyyden merkkien ja oireiden muutosten tunnistamiseksi,

ja

— NOAEL-arvon vahvistamiseksi.

Lisäksi muiden tehoainetta koskevien asiaankuuluvien tietojen ohella kyseisten karsinogeenisuustutkimusten on oltava riittävät mahdollistamaan tehoaineelle toistuvasti altistuvalle ihmiselle aiheutuvien vaarojen arvioiminen, ja niiden on erityisesti oltava riittävät

— tehoaineelle altistumisesta aiheutuvien karsinogeenisten vaikutusten tunnistamiseksi,

— eri lajeille aiheutuneiden kasvaimien ja kasvaimille herkkien elinten määrittämiseksi,

— annos-vastesuhteen vahvistamiseksi,

ja

— muiden kuin genotoksisten karsinogeenien osalta enimmäisannoksen ilman haittavaikutuksia (kynnysannos) tunnistamiseksi.

Tilanteet, joissa vaaditaan testit

Kaikkien tehoaineiden pitkäaikainen myrkyllisyys ja karsinogeenisuus on määritettävä. Jos poikkeuksellisissa tilanteissa ilmoitetaan, että tällaiset testit eivät ole tarpeen, näiden ilmoitusten on oltava täysin perusteltuja esimerkiksi, jos toksikokineettiset tiedot osoittavat, että tehoaineen imeytyminen ei tapahdu ruuansulatuskanavassa, ihon kautta tai hengitysteitse.

Testausedellytykset

Tehoainetta koskeva pitkäaikainen myrkyllisyystutkimus ja karsinogeenisuustutkimus suun kautta (kaksi vuotta) on suoritettava rotalla; nämä tutkimukset voidaan yhdistää.

Tehoaineen karsinogeenisuustutkimus on myös suoritettava hiirellä.

Jos epäillään muuta kuin genotoksista karsinogeenisuusmekanismia, on toimitettava hyvin perusteltu asiakirja, jonka tukena ovat asiaankuuluvat kokeelliset tiedot, mukaan lukien tiedot, jotka ovat tarpeen mahdollisesti kyseessä olevien mekanismien selittämiseksi.

Kun vertailuaineistona käsittelyn aiheuttamien reaktioiden osalta käytetään tietoja samanaikaisista kontrollikokeista, vanhoista kontrollikokeista saadut tiedot voivat olla hyödyllisiä tiettyjen karsinogeenisuustutkimusten tulkinnassa. Vanhoista kontrollikokeista saatujen tietojen, jos niitä esitetään, olisi koskettava samaa lajia ja samaa sekä samanlaisissa olosuhteissa pidettyä eläinkantaa, ja niiden olisi oltava peräisin samoihin aikoihin tehdyistä tutkimuksista. Vanhoista kontrollikokeista saatujen tietojen on sisällettävä

— lajin ja kannan tunnistetiedot, toimittajan nimi ja paikan tunnistetiedot, jos toimittaja on sijoittunut useampaan maantieteelliseen paikkaan,

— laboratorion nimi ja päivämäärät, jolloin tutkimus on toteutettu,

— kuvaus yleisistä olosuhteista, joissa eläimiä on pidetty, mukaan lukien ruokavalion tyyppi tai merkki, ja jos mahdollista, kulutetut määrät,

— päivinä ilmoitettu vertailueläinten arvioitu ikä tutkimuksen alussa ja eläinten lopettamispäivänä tai niiden kuolinpäivänä,

— vertailuryhmän kuolleisuuden kuvaus, joka on todettu tutkimuksen alussa tai sen aikana, ja muita asiaan kuuluvia huomioita (esimerkiksi sairaudet, tartunnat),

— tutkimuksen toteuttamisesta ja tutkimukseen liittyvien patologisten tietojen kokoamisesta ja tulkinnasta vastuussa olevien laboratorion ja tieteellisten asiantuntijoiden nimet

ja

— ilmoitus niistä tiedoista, jotka koskevat niiden kasvainten laatua, jotka on voitu yhdistää.

Kokeiltujen annosten, mukaan lukien suurin annos, on oltava valittu lyhyen aikavälin testien ja aineenvaihdunta- ja toksikokineettisten tutkimusten tulosten perusteella, jos ne ovat suunnittelupäivänä käytettävissä. Suurimman karsinogeenisuustutkimuksessa käytetyn annoksen olisi aiheutettava vähimmäismyrkytyksen merkkejä, kuten lievää ruumiinpainon kasvun heikentymistä (alle 10 prosenttia), ilman että se aiheuttaa kudoskuoliota tai kyllästymistä aineenvaihdunnassa tai olennaista tavanomaisen elinajan muutosta muista kuin kasvaimista aiheutuvista syistä. Jos pitkäaikainen myrkyllisyystutkimus tehdään erikseen, suurimman annoksen tulisi aiheuttaa selviä myrkytyksen oireita aiheuttamatta kuitenkaan liiallista kuolleisuutta. Suurempia annoksia, jotka aiheuttavat liiallisia myrkytyksiä, ei pidetä asiaankuuluvina arviointien suorittamisen kannalta.

Tietoja koottaessa ja kertomuksia laadittaessa ei saa yhdistää hyvänlaatuisia ja pahanlaatuisia kasvaimia, paitsi jos on olemassa ilmeiset todisteet siitä, että hyvänlaatuiset kasvaimet muuttuvat ajan myötä pahanlaatuisiksi kasvaimiksi. Samoin erilaisia toisiinsa liittymättömiä hyvänlaatuisia tai pahanlaatuisia samassa elimessä olevia kasvaimia ei pidä yhdistää kertomuksia laadittaessa. Sekaannusten estämiseksi nimikkeistössä ja kasvaimia koskevia kertomuksia laadittaessa olisi käytettävä terminologiaa, jonka on vahvistanut American Society of Toxicologic Pathologists(1) tai Hannover Tumour Registry (RENI). Käytetty järjestelmä on ilmoitettava.

On ensiarvoisen tärkeää, että kudospatologista tutkimusta varten valittu biologinen aineisto sisältää aineistoa, jossa on todettu makropatologisen tutkimuksen aikana vaurioita. Jos nämä tiedot selvittävät toimintamekanismia ja jos niitä on käytettävissä, on käytettävä ja kuvattava erityisiä kudostekniikoita (värjäys), kudoskemiallisia tekniikoita ja tutkimuksia elektronimikroskoopilla.

Yleisohje testiä varten

Tutkimukset on suoritettava direktiivin 87/302/ETY B osan — kroonisen myrkyllisyyden tutkimus, karsinogeenisuuden tutkimus tai yhdistetty kroonisen myrkyllisyyden ja karsinogeenisuuden tutkimus — mukaisesti.

5.6 **Lisääntymistä koskeva testi**

Lisääntymistä koskevia haittavaikutuksia on kahdentyyppisiä:

— uros- tai naaraspuolisten yksilöiden hedelmällisyysongelmat

ja

— vaikutukset jälkeläisten tavanomaiseen kehitykseen (kehitysmyrkyllisyys).

Mahdolliset vaikutukset lisääntymisen fysiologisiin tekijöihin sekä uroksilla että naarailla sekä mahdolliset vaikutukset kehitykseen ennen ja jälkeen syntymän on tutkittava ja kuvattava. Jos poikkeuksellisissa tilanteissa ilmenee, että nämä testit ovat tarpeettomia, tämän on oltava täysin perusteltua.

Jos vertailuaineistona käsittelyn aiheuttamien reaktioiden osalta käytetään tietoja samanaikaisista kontrollikokeista, vanhoista kontrollikokeista saadut tiedot voivat olla hyödyllisiä tiettyjen lisääntymistä koskevien erityistutkimusten tulkinnassa. Vanhoista kontrollikokeista saatujen tietojen, jos niitä esitetään, olisi koskettava samaa lajia ja samaa sekä samanlaisissa olosuhteissa pidettyä eläinkantaa, ja niiden olisi oltava peräisin samoihin aikoihin tehdyistä tutkimuksista. Vanhoista kontrollikokeista saatujen tietojen on sisällettävä

— lajin ja kannan tunnistetiedot, toimittajan nimi ja paikan tunnistetiedot, jos toimittaja on sijoittunut useampaan maantieteelliseen paikkaan,

— laboratorion nimi ja päivämäärät, jolloin tutkimus on toteutettu,

— kuvaus yleisistä olosuhteista, joissa eläimiä on pidetty, mukaan lukien ruokavalion tyyppi tai merkki, ja jos mahdollista, kulutetut määrät,

— päivinä ilmoitettu vertailueläinten arvioitu ikä tutkimuksen alussa ja eläinten lopettamispäivänä tai niiden kuolinpäivänä,

— vertailuryhmän kuolleisuuden kuvaus, joka on todettu tutkimuksen alussa tai sen aikana, ja muita asiaankuuluvia huomioita (esimerkiksi sairaudet, tartunnat),

— tutkimuksen toteuttamisesta ja tutkimukseen liittyvien toksikologisten tietojen kokoamisesta ja tulkinnasta vastuussa olevien laboratorion ja tieteellisten asiantuntijoiden nimet.

5.6.1 *Usean sukupolven tutkimukset*

Testin tarkoitus

Kuvattujen tutkimusten, jotka on otettu huomioon muiden tehoainetta koskevien tärkeiden tietojen ohella, on oltava riittävät niiden lisääntymistä koskevien vaikutusten paljastumisen mahdollistamiseksi, jotka ovat seurausta toistuvasta altistumisesta tehoaineelle, ja niiden on oltava riittävät erityisesti

— tehoaineelle altistumisen suorien ja epäsuorien lisääntymistä koskevien vaikutusten tunnistamiseksi,

(1) *Standardized System of Nomenclature and Diagnostic Criteria — Guides for Toxicologic Pathology*

— kokonaismyrkkyvaikutusten kasvun tunnistamiseksi (jotka on todettu kroonista myrkyllisyyttä koskevissa ja lyhyen aikavälin testeissä),

— annos-vastesuhteen vahvistamiseksi ja havaittujen myrkyllisyyden merkkien ja oireiden muutosten tunnistamiseksi

ja

— NOAEL-arvon vahvistamiseksi.

Tilanteet, joissa vaaditaan testit

Lisääntymistutkimus kahdella rottasukupolvella on aina kuvattava.

Yleisohje testiä varten

Testit on suoritettava direktiivin 87/302/ETY B osan — lisääntymistesti kahdella sukupolvella — mukaisesti. Lisäksi on kuvattava lisääntymiselinten painot.

Lisätutkimukset

Parempien tietojen saamiseksi vaikutuksista lisääntymiseen ja jos tällaista tietoa ei vielä ole käytettävissä, voisi olla tarpeellista suorittaa lisätutkimuksia seuraavista seikoista:

— erilliset tutkimukset uroksilla ja naarailla,

— tutkimukset kolmessa vaiheessa ("segmentti"),

— urospuolista hedelmällisyyttä koskeva dominoiva letaalitesti,

— käsiteltyjen urosten parittaminen käsittelemättömien naaraiden kanssa ja päinvastoin,

— vaikutus siittiöiden tuotantoon,

— vaikutukset munasolujen tuotantoon,

— siittiöiden elinvoima, liikkuvuus ja morfologia

ja

— hormoniaktiivisuuden tutkimus.

5.6.2 *Kehitystä koskevat tutkimukset*

Testien tarkoitus

Kuvattujen tutkimusten, jotka on otettu huomioon muiden tehoainetta koskevien tärkeiden tietojen ohella, on oltava riittävät niiden alkion ja sikiön kehittymistä koskevien vaikutusten arvioinnin mahdollistamiseksi, jotka ovat seurausta toistuvasta altistumisesta tehoaineelle, ja niiden on oltava riittävät erityisesti

— tehoaineelle altistumisen seurauksena alkion ja sikiön kehitykseen kohdistuvien suorien ja epäsuorien vaikutusten tunnistamiseksi,

— emomyrkyllisyyden tunnistamiseksi,

— havaittujen vasteiden ja annoksen välisen suhteen vahvistamiseksi sekä naaraassa että sen jälkeläisissä,

— havaittujen myrkytyksen oireiden ja merkkien muutosten tunnistamiseksi

ja

— NOAEL-arvon vahvistamiseksi.

Lisäksi testeistä saadaan lisätietoja kokonaismyrkkyvaikutusten pahenemisesta kantavilla eläimillä.

Tilanteet, joissavaaditaan testit

Testit on aina suoritettava.

Testausedellytykset

Myrkyllisyys kehitykselle on määritettävä rotalla ja kanilla suun kautta tapahtuvalla altistuksella. Epämuodostumat ja muut muutokset on huomioitava erikseen. Kaikkia epämuodostumia ja muutoksia koskevassa kertomuksessa on oltava terminologiset selitykset ja diagnoosiperiaatteet.

Yleisohje testiä varten

Testit on suoritettava direktiivin 87/302/ETY B osan — teratogeenisuustutkimukset — mukaisesti.

5.7 **Viivästyneet hermomyrkyllisyystutkimukset**

Testin tarkoitus

Testin on annettava riittävät tiedot sen tutkimiseksi, voiko tehoaine aiheuttaa akuutin altistuksen jälkeen viivästynyttä hermomyrkyllisyyttä.

Tilanteet, joissa vaaditaan testit

Nämä tutkimukset on suoritettava niiden aineiden osalta, joiden rakenne on vastaava tai samankaltainen kuin niillä aineilla, joiden epäillään aiheuttavan viivästynyttä hermomyrkyllisyyttä, kuten organofosfaatit.

Yleisohje testiä varten

Testit on suoritettava OECD:n yleisohjeen N:o 418 mukaisesti.

5.8 **Muut myrkyllisyystutkimukset**

5.8.1 *Johdannon vii kohdassa tarkoitettujen aineenvaihduntatuotteiden myrkyllisyystutkimukset*

Muita aineita kuin tehoainetta koskevia lisätutkimuksia ei vaadita joka tapauksessa.

Lisätutkimustarvetta koskevat päätökset on tehtävä tapauksen mukaan.

5.8.2 *Tehoainetta koskevat lisätutkimukset*

Tietyissä tapauksissa voi olla tarpeen suorittaa lisätutkimuksia tiettyjen havaittujen vaikutusten selvittämiseksi. Näihin tutkimuksiin voisi sisältyä

— imeytymistä, jakautumista, erittymistä ja aineenvaihduntaa koskevat tutkimukset,

— hermomyrkyllistä potentiaalia koskevat tutkimukset,

— immunotoksikologista potentiaalia koskevat tutkimukset,

— muita antotapoja koskevat tutkimukset.

Lisätutkimustarvetta koskevat päätökset on tehtävä tapauksen mukaan, ottaen huomioon myrkyllisyys- ja aineenvaihduntatutkimusten olemassa olevat tulokset ja tärkeimmät altistustavat.

Vaaditut tutkimukset voidaan suorittaa yksittäisinä, ottaen huomioon tutkittavat erityisparametrit ja tavoitteet.

5.9 **Lääketieteelliset tiedot**

Merkittävät käytännön tiedot, jotka koskevat myrkytysoireiden tunnistamista sekä ensiavun ja hoitotoimenpiteiden tehokkuutta, on esitettävä, jos niitä on käytettävissä, sanotun kuitenkaan rajoittamatta työntekijöiden suojelemisesta vaaroilta, jotka liittyvät altistumiseen kemiallisille, fysikaalisille ja biologisille tekijöille työssä, 27 päivänä marraskuuta 1980 annetun neuvoston direktiivin 80/1107/ETY(1) 5 artiklan säännösten soveltamista. On toimitettava tarkemmat tiedot farmakologisista vasta-aineita tai turvallisuutta koskevista eläinkokeista. Tarvittaessa on tutkittava ja kuvattava myrkytyksen potentiaalisten vasta-aineiden tehokkuus.

Merkittävillä tiedoilla ihmisen altistumisen vaikutuksista, jos niitä on käytettävissä ja jos niiden laatu on riittävän hyvä, on erityinen arvo tehtyjen ekstrapolointien ja kohde-elimiä, annos-vastesuhteita ja myrkkyvaikutusten käänteisyyttä koskevien päätelmien perustana. Tällaisia tietoja voidaan saada satunnaisen tai ammattimaisen altistumisen perusteella.

5.9.1 *Tuotantolaitoksen henkilöstön lääketieteellinen valvonta*

On esitettävä henkilöstön terveyden valvontaohjelmia koskevat kertomukset, joiden tukena on yksityiskohtaisia tietoja ohjelmasta sekä tehoaineelle ja muille kemiallisille tuotteille altistumisesta. Tällaisten kertomusten on, jos mahdollista, sisällettävä asiaankuuluvia tietoja tehoaineen toimintamekanismista. Näissä kertomuksissa on mahdollisesti esitettävä, onko niissä tietoja tuotantolaitoksissa tai tehoaineen levityksen jälkeen (esimerkiksi tehokkuustesteissä) altistuneista henkilöistä.

Käytettävissä olevat herkistymistä, mukaan lukien työntekijöiden ja muiden tehoaineelle altistuneiden henkilöiden allergiareaktiot, koskevat tiedot on esitettävä, ja tarvittaessa niiden on sisällettävä tietoja, jotka koskevat kaikkia yliherkkyysvaikutuksia. Esitettyjen tietojen on sisällettävä yksityiskohtaisia tietoja altistumisen tiheydestä, tasosta ja kestosta sekä havaituista oireista ja muista asiaankuuluvista kliinisistä tiedoista.

(1) EYVL N:o L 337, 3.12.1980, s. 8

5.9.2 *Suora havainnointi, esimerkiksi kliininen tapaus ja myrkytystapaus*

Julkisista kirjallisista lähteistä tulevat käytettävissä olevat kertomukset, jotka koskevat kliinisiä tapauksia ja myrkytystapauksia, on, jos ne on lainattu sallituista aikakauslehdistä tai virallisista kertomuksista, esitettävä yhdessä kaikkia suoritettuja seurantatutkimuksia koskevien kertomusten kanssa. Näiden kertomusten on sisällettävä perusteelliset kuvaukset altistuksen luonteesta, asteesta ja kestosta sekä havaitut kliiniset oireet, toteutetut ensiapu- ja hoitotoimenpiteet sekä mitatut tiedot ja tehdyt havainnot. Tiivistelmällä tai niukoilla tiedoilla ei ole merkitystä.

Tällainen dokumentointi voi riittävän täsmällisenä olla erityisen arvokas eläimiä koskevien tietojen ihmiseen ekstrapoloinnin pätevyyden varmistajana ja ihmistä koskevien erityisten haittavaikutusten tunnistajana.

5.9.3 *Havainnot populaation altistumisesta ja tarvittaessa epidemiologiset tutkimukset*

Epidemiologiset tutkimukset ovat erityisen merkittäviä, jos ne ovat olemassa ja jos niiden tukena on tietoja altistuksen asteesta ja kestosta ja jos ne on toteutettu hyväksyttyjen vaatimusten([1]) mukaisesti, ja ne on toimitettava.

5.9.4 *Myrkytysdiagnoosi (tehoaineen, aineenvaihduntatuotteiden määritys), erityiset myrkytysoireet, kliiniset testit*

Yksityiskohtainen kuvaus myrkytyksen kliinisistä merkeistä ja oireista, mukaan lukien varhaiset merkit ja oireet sekä täydelliset yksityiskohtaiset tiedot diagnoosin kannalta hyödyllisistä kliinisistä testeistä, on tarvittaessa esitettävä, ja sen on sisällettävä yksityiskohtaiset tiedot tehoaineen eri määrien nielemisen, ihoaltistuksen tai hengittämisen kehityksestä ajan mukaan.

5.9.5 *Ehdotettu käsittely: ensiapu, vasta-aineet, lääkehoito*

Myrkytystapauksessa (todellisessa tai oletetussa) tai aineen joutuessa silmiin toteutettava ensiapu on suunniteltava ennakolta.

Myrkytystapauksessa tai aineen joutuessa silmiin toteutettavat hoitokäsittelyt, mukaan lukien tapauksen mukaan vasta-aineen käyttö, on kuvattava yksityiskohtaisesti. Käytännön kokemukseen perustuvat tiedot, jos niitä on saatavilla, ja muussa tapauksessa teorioihin perustuvat tiedot, kuten korvaavien hoitokäsittelyjen tehokkuus, on esitettävä tarvittaessa. Tiettyihin käsittelyihin liittyvät vastavaikutukset, erityisesti yleisiin lääketieteellisiin ongelmiin liittyvät vaikutukset ja edellytykset on kuvattava.

5.9.6 *Myrkytyksen ennakkovaikutukset*

Myrkytyksen ennakkovaikutukset ja niiden kesto on, jos ne tunnetaan, kuvattava ja niihin on sisällyttävä

— altistuksen tai nielemisen tyypin, tason ja keston vaikutus

ja

— vaihtelevat ajanjaksot altistuksen tai nielemisen ja käsittelyn alkamisen välillä.

5.10 **Tiivistelmä toksikologiasta nisäkkäillä ja kokonaisarviointi**

Kaikista 5.1 — 5.10 kohdan mukaisesti esitetyistä tiedoista on tehtävä tiivistelmä, jonka on sisällettävä yksityiskohtainen mainittujen tietojen arvio ja kritiikki asiaankuuluvien arviointia ja päätöksentekoa koskevien perusteiden ja yleisohjeiden perusteella, ottaen huomioon erityisesti mahdolliset vaarat tai vaikutukset ihmiseen ja eläimiin sekä tietokannan laajuus, laatu ja luotettavuus.

Tarvittaessa ja ottaen huomioon tehoaine-erien (1.11 kohta) analyyttinen profiili ja kaikki suoritetut lisätutkimukset (5 iv kohta) ehdotettujen tietojen asiaankuuluvuus valmistetun aineen toksikologisen profiilin arvioinnin kannalta on vahvistettava.

Tietokannan sekä päätöksen kannalta asiaankuuluvien perusteiden ja yleisohjeiden arvioinnista alkaen kunkin asiaankuuluvan tutkimuksen osalta ehdotetut NOAEL-arvot on osoitettava oikeiksi.

Näiden tietojen perusteella on esitettävä tieteellisesti perusteltuja ehdotuksia, jotka liittyvät tehoainetta koskevan ADI-arvon ja AOEL-arvon vahvistamiseen."

([1]) *Guidelines for Good Epidemiology Practices for Occupational and environmental Research, developed by the Chemical Manufacturers Association's Epidemiology Task Group, as part of the Epidemiology Resource and Information Centre (ERIC-),*Pilot Project, 1991

LIITE II

"7 MYRKYLLISYYSTUTKIMUKSET

Valmisteiden myrkyllisyyden arvioimiseksi oikein on oltava käytettävissä riittävät tiedot tehoaineen aiheuttamasta akuutista myrkyllisyydestä, ärsytyksestä ja yliherkkyydestä. Jos mahdollista, on esitettävä lisätietoja tehoaineen myrkkyvaikutustavasta, toksikologisesta profiilista ja kaikista muista tunnetuista toksikologisista näkökohdista.

Ottaen huomioon vaikutus, joka epäpuhtauksilla ja muilla aineilla voi olla toksikologiseen käyttäytymiseen, on erittäin tärkeää, että kaikkien ehdotettujen tutkimusten osalta esitetään käytetyn aineiston yksityiskohtainen kuvaus (eritelmä). Testit on suoritettava kasvinsuojeluaineella, jolle haetaan hyväksyntää.

7.1 **Akuutti myrkyllisyys**

Tutkimusten sekä esitettävien ja arvioitavien tietojen on oltava riittäviä yksinomaisen kasvinsuojeluaineelle altistuksen vaikutusten osoittamiseksi ja erityisesti seuraavien seikkojen määrittämiseksi tai ilmoittamiseksi:

— kasvinsuojeluaineen myrkyllisyys,

— kasvinsuojeluaineen myrkyllisyys suhteessa tehoaineeseen,

— vaikutuksen kehitys ajan mukaan ja sen ominaispiirteet täydellisine yksityiskohtineen käyttäytymismuutoksista ja mahdollisista *post mortem* -tutkimusta koskevista makropatologisista tuloksista,

— myrkkyvaikutusmekanismi, jos mahdollista,

ja

— eri altistustapoihin liittyvä vaara.

Jos painopisteen on oltava tutkittujen myrkyllisyystasojen arvioinnissa, saatujen tietojen on myös mahdollistettava kasvinsuojeluaineen luokittelu direktiivin 78/631/ETY mukaisesti. Akuuttia myrkyllisyyttä koskevista testeistä saaduilla tiedoilla on erityinen merkitys niiden vaarojen arvioinnille, joita onnettomuustapauksissa saattaa aiheutua.

7.1.1 *Suun kautta*

Tilanteet, joissa vaaditaan testit

Akuuttia myrkyllisyyttä suun kautta koskeva testi on aina suoritettava, paitsi jos hakija voi toimivaltaista viranomaista tyydyttävällä tavalla perustella, että direktiivin 78/631/ETY 3 artiklan 2 kohtaan voidaan vedota.

Yleisohje testiä varten

Testi on suoritettava direktiivin 92/69/ETY menetelmän B1 tai B1 a mukaisesti.

7.1.2 *Ihon kautta*

Tilanteet, joissa vaaditaan testit

Akuuttia myrkyllisyyttä ihon kautta koskeva testi on aina suoritettava, paitsi jos hakija voi toimivaltaista viranomaista tyydyttävällä tavalla perustella, että direktiivin 78/631/ETY 3 artiklan 2 kohtaan voidaan vedota.

Yleisohje testiä varten

Testi on suoritettava direktiivin 92/69/ETY menetelmän B3 mukaisesti.

7.1.3 *Hengitysteitse*

Testin tarkoitus

Testillä on määritettävä kasvinsuojeluaineen tai sen vapauttaman höyryn myrkyllisyys hengitysteitse rotille.

Tilanteet, joissa vaaditaan testit

Testi on suoritettava, jos

— kasvinsuojeluaine on kaasu, erityisesti nesteytetty kaasu,

— kasvinsuojeluaine on savutusvalmiste tai savutusaine,

— kasvinsuojeluainetta on käytettävä sumutuslaitteen avulla,

— kasvinsuojeluaine on höyryä tuottava valmiste,

— kasvinsuojeluaine on aerosoli,

— kasvinsuojeluaine on jauhe, joka sisältää merkittävän määrän halkaisijaltaan < 50 µm:n hiukkasia (1 % painosta)

— kasvinsuojeluainetta levitetään ilma-aluksella siinä tapauksessa, että altistus tapahtuu hengitysteitse,

— kasvinsuojeluaine sisältää tehoainetta, jonka höyrynpaine on 1 x 10^{-2} Pa ja jota on käytettävä suljetuissa tiloissa, kuten varastoissa tai kasvihuoneissa,

— kasvinsuojeluainetta on levitettävä siten, että syntyy merkittävissä määrin halkaisijaltaan < 50 µm:n hiukkasia tai pisaroita (1 % painosta).

Yleisohje testiä varten

Testi on suoritettava direktiivin 92/69/ETY menetelmän B2 mukaisesti.

7.1.4 *Iho-ärsytys*

Testin tarkoitus

Testin on pystyttävä todistamaan kasvinsuojeluaineen ihonärsytyskyky, mukaan lukien havaittujen vaikutusten mahdollinen käänteisyys.

Tilanteet, joissa vaaditaan testit

Kasvinsuojeluaineen ihonärsytyskyky on määritettävä, paitsi jos, kuten yleisohjeessa testiä varten on osoitettu, on todennäköistä, että iholla esiintyy vakavia vaurioita tai että näitä vaurioita ei voi esiintyä.

Yleisohje testiä varten

Testi on suoritettava direktiivin 92/69/ETY menetelmän B4 mukaisesti.

7.1.5 *Silmä-ärsytys*

Testin tarkoitus

Testin on pystyttävä todistamaan kasvinsuojeluaineen silmienärsytyskyky, mukaan lukien havaittujen vaikutusten mahdollinen käänteisyys.

Tilanteet, joissa vaaditaan testit

Silmien ärsytykseen liittyvä testi on suoritettava, paitsi jos, kuten yleisohjeessa testiä varten on osoitettu, on todennäköistä, että testit voivat aiheuttaa silmiin vakavia vaurioita.

Yleisohje testiä varten

Silmien ärsytys on määritettävä direktiivin 92/69/ETY menetelmän B5 mukaisesti.

7.1.6 *Ihon herkistyminen*

Testin tarkoitus

Testin on annettava riittävät tiedot, jotta voidaan arvioida kasvinsuojeluaineen kyky aiheuttaa ihon herkistymisreaktioita.

Tilanteet, joissa vaaditaan testit

Testit on aina suoritettava, paitsi jos tehoaineen (-aineiden) tai apuaineiden tiedetään olevan herkistäviä.

Yleisohje testiä varten

Testi on toteutettava direktiivin 92/69/ETY menetelmän B6 mukaisesti.

7.1.7 *Kasvinsuojeluaineiden yhdistelmiä koskevat lisätutkimukset*

Testin tarkoitus

Tietyissä tapauksissa voi olla tarpeen suorittaa 7.1.1 — 7.1.6 kohdassa tarkoitetut tutkimukset kasvinsuojeluaineiden yhdistelmän osalta, jos tuotteen etiketissä ilmoitetaan kasvinsuojeluaineen käytöstä yhdessä muiden kasvinsuojeluaineiden kanssa ja/tai yhdessä apuaineiden kanssa, jotka sekoitetaan levityslaitteen säiliössä. Lisätutkimustarpeeseen liittyvät päätökset on tehtävä tapauksen mukaan ottaen huomioon eri kasvinsuojeluaineisiin liittyvien akuutin myrkyllisyyden tutkimusten tulokset, altistusmahdollisuus kyseisten tuotteiden yhdistelmille ja käytettävissä olevat tiedot tai kyseisiä tuotteita tai vastaavia tuotteita koskeva käytännön kokemus.

7.2 Altistukseen liittyvät tiedot

7.2.1 *Käyttäjän altistus*

Kasvinsuojeluaineiden riskit käyttäjälle vaihtelevat kasvinsuojeluaineen fysikaalisten, kemiallisten ja toksikologisten ominaisuuksien mukaan sekä tuotetyypin (liukenematon/liukeneva) ja altistustavan, altistuksen määrän ja keston mukaan. Riittävät tiedot on tuotettava ja kuvattava, jotta voitaisiin arvioida tehoaineelle (aineille) ja/tai kasvinsuojeluaineen ehdotetuissa käyttöolosuhteissa oletettavasti syntyville toksikologisesti merkittäville yhdisteille altistuksen voimakkuus. Tietojen on myös oltava perustana sopivien suojatoimenpiteiden valinnassa, mukaan lukien käyttäjien henkilökohtaiset suojavarusteet, jotka ilmoitetaan etiketissä.

7.2.1.1 *Käyttäjän altistuksen arviointi*

Arvioinnintarkoitus

Arviointi on tehtävä käyttämällä sopivaa laskentamallia, jos sellainen on olemassa, joka mahdollistaa käyttäjän ehdotetuissa käyttöolosuhteissa oletetun altistuksen arvioinnin.

Tilanteet, joissa vaaditaan arviointi

Käyttäjän altistusta koskeva arviointi on aina suoritettava.

Arviointiedellytykset

Arviointi on tehtävä kunkin levitysmenetelmän ja kunkin kasvinsuojeluaineelle ehdotetun levityskalustotyypin osalta ottaen huomioon vaatimukset, jotka seuraavat direktiivissä 78/631/ETY säädettyjen niiden säännösten soveltamista, jotka koskevat mahdollisesti liukenevan tuotteen luokittelua ja käsittelyyn liittyviä merkintöjä sekä käytettäviä erityyppisiä ja -kokoisia säiliöitä, sekoitus- ja täyttötoimia, kasvinsuojeluaineen levitystä, ilmastoolosuhteita, puhdistusta ja levityskaluston tavanomaista hoitoa.

Ensiksi arviointi on tehtävä olettaen, että käyttäjä ei käytä minkäänlaisia henkilökohtaisia suojavarusteita.

Tarvittaessa on tehtävä toinen arviointi olettaen, että käyttäjä käyttää tehokkaita ja markkinoilla saatavilla olevia suojavarusteita. Jos suojatoimenpiteet on eritelty etiketissä, arvioinnissa otetaan tämä huomioon.

7.2.1.2 *Käyttäjän altistuksen mittaaminen*

Testin tarkoitus

Testin on annettava riittävät tiedot, jotta voitaisiin arvioida käyttäjän oletettu altistus ehdotetuissa käyttöolosuhteissa.

Tilanteet, joissa vaaditaan testi

Tosiasialliset pääasiallista altistustietä/-teitä koskevat tiedot altistuksesta on kuvattava, jos riskin arviointi osoittaa, että terveyttä koskeva raja-arvo on ylitetty. Näin tapahtuu esimerkiksi, jos käyttäjän altistusta koskevat 7.2.1.1 kohdassa tarkoitetut arviointitulokset osoittavat, että

— käyttäjälle hyväksyttävä altistustaso (tasot) (AEOL), joka (jotka) on vahvistettu tehoainetta liitteeseen I sisällytettäessä, voidaan ylittää

ja/tai

— voidaan ylittää raja-arvot, jotka on vahvistettu tehoaineelle ja/tai kasvinsuojeluaineiden toksikologisesti merkittävälle yhdisteelle (yhdisteille) työntekijöiden suojelemisesta vaaroilta, jotka liittyvät altistumiseen kemiallisille, fysikaalisille ja biologisille tekijöille työssä, annetun direktiivin 80/1107/ETY mukaisesti ja työntekijöiden suojelemisesta syöpäsairauden vaaraa aiheuttaville tekijöille altistumiseen työssä liittyviltä vaaroilta 28 päivänä kesäkuuta 1990 annetun neuvoston direktiivin 90/394/ETY([1]) mukaisesti.

Tosiasialliset altistusta koskevat tiedot on myös kuvattava, jos ei sopivaa laskentamallia eikä yhtäkään sopivaa tietoa ole käytettävissä 7.2.1.1 kohdassa tarkoitetun arvioinnin suorittamiseksi.

Niissä tapauksissa, joissa ihoaltistus on pääasiallinen altistustie, ihon kautta imeytymistä koskeva testi tai subakuuttia dermaalitoksisuutta koskeva tutkimus, jos niitä ei ole ennestään käytettävissä, voivat olla hyödyllisiä korvaavia testejä, joista saadaan tarvittavia tietoja täydentämään 7.2.1.1 kohdassa tarkoitettua arviointia.

Testausedellytykset

Testi on suoritettava todenmukaisissa altistusolosuhteissa ottaen huomioon ehdotetut käyttöolosuhteet.

([1]) EYVL N:o L 196, 26.7.1990, s. 1

7.2.2 *Läsnä olevien henkilöiden altistus*

Läsnä olevat henkilöt voivat altistua kasvinsuojeluaineita levitettäessä. Riittävät tiedot on kuvattava asianmukaisten käyttöolosuhteiden arvioinnin perustaksi, mukaan lukien henkilöiden läsnäolon kieltäminen käsittelypaikalla ja noudatettavat etäisyydet.

Arvioinnin tarkoitus

Arviointi on tehtävä sopivan laskentamallin avulla, jos sellainen on olemassa, jotta voitaisiin arvioida läsnä olevien henkilöiden todennäköinen altistus ehdotetuissa käyttöolosuhteissa.

Tilanteet, joissa vaaditaan arviointi

Läsnä olevien henkilöiden altistusta koskeva arviointi on aina suoritettava.

Arviointiedellytykset

Arviointi läsnä olevien henkilöiden altistumisesta on tehtävä kunkin levitysmenetelmän osalta. Arviointi on tehtävä olettaen, että läsnä olevilla henkilöillä ei ole minkäänlaisia henkilökohtaisia suojavarusteita.

Läsnä olevan henkilön altistusta koskevia tyyppimittauksia voidaan vaatia, jos arviointi osoittaa tilanteen olevan huolestuttava.

7.2.3 *Työntekijöiden altistus*

Työntekijät voivat altistua kasvinsuojeluaineiden levityksen jälkeen mennessään käsitellyille maille tai käsiteltyihin tiloihin tai käsitellessään käsiteltyjä jäämiä sisältäviä kasveja tai kasvituotteita. Riittävät tiedot on kuvattava asianmukaisten suojatoimenpiteiden valinnan perustaksi, mukaan lukien varoajat ja paikkojen sulkeminen.

7.2.3.1 *Työntekijöiden altistuksen arviointi*

Arvioinnin tarkoitus

Arviointi on tehtävä sopivan laskentamallin avulla, jos sellainen on olemassa, jotta voitaisiin arvioida työntekijöiden todennäköinen altistus ehdotetuissa käyttöolosuhteissa.

Tilanteet, joissa vaaditaan arviointi

Työntekijöiden altistusta koskeva arviointi on aina suoritettava.

Arviointiedellytykset

Työntekijöiden altistusta koskeva arviointi on tehtävä kunkin viljelmän ja kunkin suoritettavan tehtävän osalta.

Arviointi on ensiksi tehtävä käytettävissä olevien tietojen perusteella, jotka koskevat arvioitua altistusta, olettaen, että työntekijä ei käytä henkilökohtaisia suojavarusteita.

Tarvittaessa on tehtävä toinen arviointi olettaen, että työntekijä käyttää tehokkaita markkinoilla saatavilla olevia suojavarusteita.

Tarvittaessa on tehtävä toinen arviointi saatujen ehdotetuissa käyttöolosuhteissa imeytyviä jäämämääriä koskevien tietojen perusteella.

7.2.3.2 *Työntekijöiden altistusmittaus*

Testin tarkoitus

Testin on annettava riittävät tiedot, jotta voitaisiin arvioida työntekijän oletettu altistus ehdotetuissa käyttöolosuhteissa.

Tilanteet, joissa vaaditaan testi

Tosiasiallista altistusta pääasiallista altistustietä/-teitä koskevat tiedot on kuvattava, jos riskin arviointi osoittaa, että terveyttä koskeva raja-arvo on ylitetty. Näin tapahtuu esimerkiksi, jos työntekijän altistusta koskevan 7.2.3.1 kohdassa tarkoitetun arvioinnin tulokset osoittavat, että

— käyttäjälle hyväksyttävä altistustaso (AOEL), joka on vahvistettu tehoainetta liitteeseen I sisällytettäessä, voidaan ylittää

ja/tai

— voidaan ylittää raja-arvot, jotka on vahvistettu tehoaineelle ja/tai kasvinsuojeluaineiden toksikologisesti merkittävälle yhdisteelle (yhdisteille) työntekijöiden suojelemisesta vaaroilta, jotka liittyvät altistumiseen kemiallisille, fysikaalisille ja biologisille tekijöille työssä, annetun direktiivin 80/1107/ETY mukaisesti ja työntekijöiden suojelemisesta syöpäsairauden vaaraa aiheuttaville tekijöille altistumiseen työssä liittyviltä vaaroilta annetun direktiivin 90/394/ETY mukaisesti.

Tosiasialliset altistusta koskevat tiedot on myös kuvattava, jos ei sopivaa laskentamallia eikä yhtäkään sopivaa tietoa ole käytettävissä 7.2.3.1 kohdassa tarkoitetun arvioinnin suorittamiseksi.

Niissä tapauksissa, joissa ihoaltistus on pääasiallinen altistustie, ihon kauttai meytymistä koskeva testi, jos sellaista ei ole ennestään käytettävissä, voi olla tarvittava korvaava tutkimus, josta saadaan tarvittavia tietoja täydentämään 7.2.3.1 kohdassa tarkoitettua arviointia.

Testausedellytykset

Testi on suoritettava todenmukaisissa altistusolosuhteissa ottaen huomioon ehdotetut käyttöolosuhteet.

7.3 **Imeytyminen ihon läpi**

Testin tarkoitus

Testin on annettava tietoa tehoaineen ja sen toksikologisesti merkittävien yhdisteiden imeytymisen määrästä ihon läpi.

Tilanteet, joissa vaaditaan testi

Testi on suoritettava, jos iho on merkittävä altistustie ja jos riskin arviointi osoittaa, että terveyttä koskeva raja-arvo on ylitetty. Näin tapahtuu esimerkiksi, jos työntekijän altistusta koskevan arvioinnin tai mittauksen 7.2.1.1 tai 7.2.1.2. kohdassa tarkoitetut tulokset osoittavat, että

— käyttäjälle hyväksyttävä altistustaso (tasot) (AEOL), joka (jotka) on vahvistettu tehoainetta liitteeseen I sisällytettäessä, voidaan ylittää

ja/tai

— voidaan ylittää raja-arvat, jotka on vahvistettu tehoaineelle ja/tai kasvinsuojeluaineiden toksikologisesti merkittävälle yhdisteelle (yhdisteille) työntekijöiden suojelemisesta vaaroilta, jotka liittyvät altistumiseen kemiallisille, fysikaalisille ja biologisille tekijöille työssä, annetun direktiivin 80/1107/ETY mukaisesti ja työntekijöiden suojelemisesta syöpäsairauden vaaraa aiheuttaville tekijöille altistumiseen työssä liittyviltä vaaroilta annetun direktiivin 90/394/ETY mukaisesti.

Testausedellytykset

Periaatteessa ihon läpi imeytymisen *in vivo* -tutkimusta rotalla koskevat tiedot on kuvattava. Jos, silloin kun ihon läpi imeytymistä *in vivo* koskevia tietoja käyttävän arvioinnin tulokset on otettu mukaan riskin arviointiin, on edelleen olemassa merkkejä liiallisesta altistuksesta, voi olla tarpeen toteuttaa vertaileva *in vitro* -imeytymistutkimus rotalla ja ihmisen iholla.

Yleisohje testiä varten

Käytetään OECD:n yleisohjeen 417 soveltuvia osia. Tutkimusten suunnittelun osalta voi olla tarpeen ottaa huomioon tehoaineen (-aineiden) imeytymistä ihon läpi koskevien tutkimusten tulokset.

7.4 **Käytettävissä olevat toksikologiset muita kuin tehoaineita koskevat tiedot**

Esitetään jäljennös direktiivin 67/548/ETY ja yksityiskohtaisten järjestelyjen määrittelemisestä ja vahvistamisesta vaarallisia valmisteita koskevaa erityistietojärjestelmää varten direktiivin 88/379/ETY 10 artiklan täytäntöönpanemiseksi 5 päivänä maaliskuuta 1991 annetun komission direktiivin 91/155/ETY(1) mukaisesta turvallisuusilmoituksesta ja tiedotteesta, jos sellainen on käytettävissä, kunkin muun yhdisteen osalta. Kaikki muu käytettävissä oleva tieto olisi esitettävä."

(1) EYVL N:o L 76, 22.3.1991, s. 35