KILAVUZ

Biyosidal Ürünler Yönetmeliği Kılavuzu

Cilt III: İnsan Sağlığı
Bölüm A: Gerekli Bilgiler

Sürüm 1.2
Mayıs 2018

YASAL UYARI

Bu belge, kullanıcıların Biyosidal Ürünler Yönetmeliği (BPR) kapsamındaki yükümlülükleri yerine getirmelerine yardımcı olmayı amaçlamaktadır. Bununla birlikte, kullanıcılara BPR metninin tek gerçek yasal referans olduğu ve bu belgedeki bilgilerin hukuki tavsiye niteliği taşımadığı hatırlatılır. Bilgilerin kullanımı tamamen kullanıcının sorumluluğundadır. Avrupa Kimyasallar Ajansı, bu belgede yer alan bilgilerin kullanımıyla ilgili herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir.

Biyosidal Ürünler Yönetmeliği Kılavuzu: Cilt III: İnsan Sağlığı - Bölüm A: Gerekli Bilgiler

Referans: ECHA-18-G-05-EN

Kategori No: ED-02-18-534-EN-N

ISBN: 978-92-9020-503-6

DoI: 10.2823/443383

Yayın tarihi: Mayıs 2018

Dil: İngilizce

© Avrupa Kimyasallar Ajansı, 2018

Bu belgeyle ilgili sorularınız veya yorumlarınız varsa, lütfen bilgi talep formunu kullanarak gönderiniz (referans ve yayın tarihini belirtiniz). Bilgi talep formuna **http://echa.europa.eu/contact** adresindeki ECHA İletişim sayfasından erişilebilir.

Avrupa Kimyasallar Ajansı

Posta adresi: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finlandiya
Ziyaret adresi: Annankatu 18, Helsinki, Finlandiya

BELGE GEÇMİŞİ

Sürüm	Yorum	Tarih
Sürüm 1.0	İlk baskı	Haziran 2013
Sürüm 1.1	Düzeltme: - Yeni BPR Kılavuzu yapısının 4 cildindeki kılavuzun bölümü - Küçük editoryal değişiklikler	Kasım 2014
Sürüm 1.2	Düzeltme: • Önsözde: Metnin, BPR kılavuzunun yapısındaki değişiklikleri yansıtacak şekilde güncellenmesi ve metnin, Cilt II, III ve IV için mevcut yayımlanmış Bölüm B+C Bölümlerindeki metinle uyumlaştırılması; • Önsözde: "Kılavuzun Uygulanabilirliği" üzerine metin ve bağlantı eklenmesi; • Bölümlerde normal bir sıralı numaralandırma formatı uygulamak için bütün bölümlerin numaralandırılmasının değiştirilmesi ve her bir bölümün başlığına açıklama amacıyla ilgili BPR Eki referansının eklenmesi; • İçindekileri "Okuyucu İçin Notlar" bölümünde takip etmek için "Bulucu" tablolarının yerinin değiştirilmesi; • Kısaltmalar Listesinde bulunan ISO kısaltmasının doğru açıklamasının verilmesi; • CLP geçiş düzenlemesine dair referanslar ile artık geçerli olmayan tarihlerin silinmesi; • Şekil 4'ü düzeltmek için sol alttaki kutuda yer alan eksik metnin eklenmesi.	Mayıs 2018

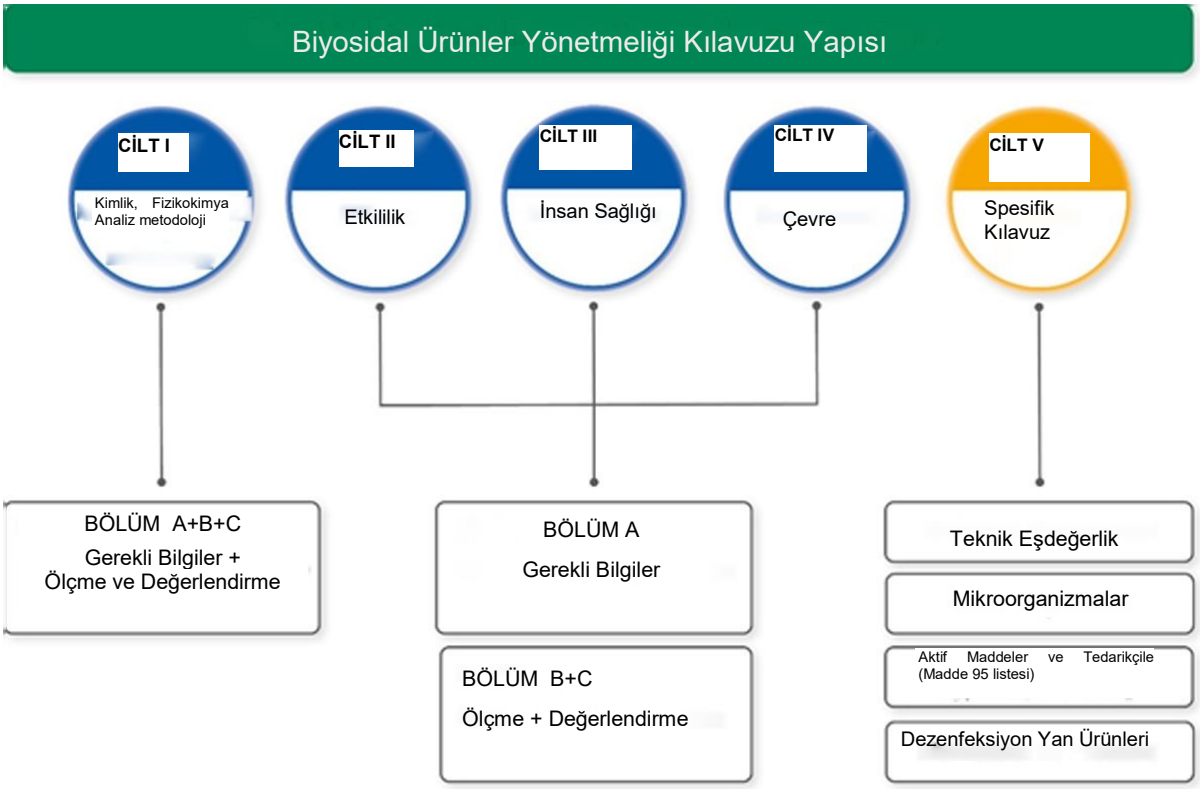
ÖNSÖZ

Biyosidal Ürünler Yönetmeliği Kılavuzu - Bölüm A (gerekli bilgiler), Biyosidal Ürün Yönetmeliğinin (BPR) başvuru tarihi (DoA) olan 1 Eylül 2013 tarihinden itibaren sunulduğu şekliyle aktif madde onayı ve ürün ruhsatı başvurularına uygulanacaktır.

Bu belge, BPR yükümlülüklerini ve bunların nasıl yerine getirileceğini açıklamaktadır.

Bilimsel kılavuz, BPR tarafından belirtilen gerekli bilgilerin nasıl sağlanacağına dair teknik bilimsel tavsiye, risk değerlendirmesi ve maruziyet değerlendirmesinin insan sağlığı ve çevresel unsurların değerlendirilmesi açısından nasıl uygulanacağı ve biyosidal ürünlerin kullanımından ileri gelen faydayı ve bu ürünün yeteri kadar etkili olduğunu ortaya koymak amacıyla değerlendirme yapmaya olanak sağlar (B & C Bölümleri). BPR kılavuzuna ek olarak, Biyosidal Ürünler Direktifi (BPD) kılavuzu ve diğer ilgili dokümanlar, BPR kılavuzunun hazırlık aşamasında olduğu alanlarda BPR kapsamındaki yeni başvurular için hala geçerli kabul edilmektedir. Ayrıca, bu belgeler, halen değerlendirilmekte olabilecek BPD kapsamındaki aktif madde onayı başvuruları veya ürün ruhsatlandırma başvuruları ile ilgili olarak hala geçerlidir. Ayrıca Komisyon, Biyosidal ürünler konusunda yetkili makamların toplantılarında başvuru sahiplerine tavsiye edilen belgelerdeki bazı yükümlülükleri de daha ayrıntılı olarak ele almıştır. Bu belgelere dair bağlantılar için lütfen ECHA Biyosidal ürünler Kılavuzu internet sitesine bakınız:[https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-biocides-legislation].

BPR'yi destekleyen tüm kılavuz serisi aşağıdaki şekilde gösterilmektedir:



Şekil 1: BPR kılavuzu yapısı

BPR kılavuzu, veri gereksinimleri ile ilgili olarak önceki mevzuat Biyosidal Ürünler Direktifi (BPD) kapsamında Kılavuza Dair Teknik Notlara (TNsG) istinaden geliştirilmiştir.

Ancak, BPD'ye kıyasla BPR'deki gerekli bilgiler değişmiştir. Temel değişiklikler şu şekildedir:

1. Veri gereksinimleri yerine *gerekli bilgiler terimi kullanılmaktadır.* Yeni terim, her durumda, başvuru sahiplerinin verileri, yani araştırmalardan çıkan bilgileri, aynı zamanda adresler ve isimler gibi genel bilgileri ve (kantitatif) yapı-aktivite ilişkisi (Q)SAR ve diğer çeşitli bilgileri sağlamasına gerek olmadığını yansıtmaktadır.

2. Diğer yasal çerçevelerden alınan Kılavuz ile uyum ana hedef olmuştur:

a. Uygulanabilir olduğunda, sonlanma noktaları, varsa ilgili REACH (Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması hakkında (EC)1907/2006 Sayılı Yönetmelik) Kılavuzuna atıfta bulunmaktadır;

b. Bitki Koruma Ürünleri Yönetmeliği (PPPR, (EC) 1107/2009 Sayılı Yönetmelik) Kılavuzu- Tekdüzen İlkelere de uygulanabilir durumlarda atıfta bulunulmaktadır.

3. Yapı, yeni BPR Ek yapısına uygun olarak değiştirilmiştir:

a. Temel veri seti (CDS) ve ek veri seti (ADS) aynı kısımda listelenmiştir.

b. Standart gerekli bilgilere (BPR Ek II ve III kolon 3'te verilenler dahil) uyum sağlamaya dair kurallar, mevcut olan durumlarda ilgili sonlanma noktalarına dahil edilmiştir.

4. Temel veri gereksinimleri değiştirilmiş olup belirli uzun dönem hayvan deneyleri yalnızca ihtiyaç olduğunda gereklidir.

5. BPR ayrıca, gerekli bilgilerin maruziyet ve çapraz okuma, (Q)SAR ve hesaplama yöntemleri gibi tekniklerin kullanımına dayalı olarak uyarlanmasına daha sistematik bir yaklaşım sağlar.

6. Gerekli bilgilerin uyarlanmasına dair önerme ve kabul etme ilkesi resmiyete kavuşmuş ve Üye Ülkeler, uyarlama talepleri konusunda başvuru sahiplerini bilgilendirmek ve mümkünse onlara yardım etmek zorundadır.

7. Ürünün niteliği ve beklenen maruziyet seviyesi dikkate alınarak, ürün ruhsatı başvurusunda bulunurken duruma göre azaltılmış bir veri ambalajı sağlamak mümkündür.

Kılavuzun Uygulanabilirliği

Yeni kılavuzun veya kılavuzla ilgili belgelerin aktif madde onayı kapsamında uygulanabilirliğine dair bilgi, "BPC'nin internet sayfası olan [https://echa.europa.eu/about-us/who-we-are/biocidal-products-committee][1] adresinde yayınlanan *"Yeni kılavuz ve kılavuzla ilgili belgelerin aktif madde onayında uygulanabilirlik süresi"* adlı belgede mevcuttur. Ürün ruhsatlandırmasına dair bilgilerin uygulanabilirliği için lütfen ECHA Kılavuz sayfası [https://echa.europa.eu/documents/10162/23036409/ca-july12_doc_6_2d_final_en.pdf] adresinde bulunan CA-document CA-july2012-doc6.2d (son) adlı belgeye bakınız.

[1] Bağlantıya [https://echa.europa.eu/about- us/who-we-are/biocidal-products-committee] adresinde bulunan Çalışma Prosedürlerinde (sağ kolon) erişebilirsiniz.

İçindekiler

YASAL UYARI 2
BELGE GEÇMİŞİ 3
ÖNSÖZ 4
KISALTMALAR LİSTESİ 12
1. Bölüm A: Gerekli Bilgiler Kılavuzuna Giriş 16
1.1 Gerekli bilgiler kılavuzunun genel yapısı 16
1.1.1 Genel olarak gerekli bilgiler 16
1.1.2 BPD-BPR kıyaslaması 17
1.1.3 Belge yapısı 19
1.2 Gerekli bilgilere ilişkin genel yol gösterici ilkeler 19
1.3 Ek Rehber Dokümanların kullanımı hakkında 23
1.3.1 Mevcut Biyosidal Ürünler Kılavuzu ve diğer ilgili dokümanlar 23
1.3.2 REACH Kılavuzu 23
1.3.3 CLP Kılavuzu 23
1.4 Bilgi üretimine dair genel kılavuz 23
1.5 Bilgilerin verilmemesi ile ilgili kılavuz 26
1.6 Metabolitlerin ve dönüşüm ürünlerinin test edilmesi 26
1.7 Temel dokümanlar 27
1.8 Test yöntemleri ve standartlarının kaynakları 28
2. BÖLÜM A: Aktif Maddelere Yönelik Dosya Gereksinimleri 30
BPR Ek II, Başlık 1,8 Metabolizma dahil olmak üzere insan ve hayvanın toksikolojik profili ... 30
2.1 8. Metabolizma dahil olmak üzere insan ve hayvanın toksikolojik profili 30
2.1.1 8.1. Cilt irritasyonu veya cilt korozyonu 32
2.1.2 8.2. Göz irritasyonu 33
2.1.3 8.3. Cilt hassasiyeti 35
2.1.4 8.4. İnhale hassasiyeti (ADS) 36
2.1.5 8.5 Mutajenisite 37
2.1.5.1 8.5.1 *in vitro* bakterilerde gen mutasyonu çalışması 38
2.1.5.2 8.5.2 *in vitro* memeli hücrelerinde sitogenisite çalışması 38
2.1.5.3 8.5.3 *in vitro* memeli hücrelerinde gen mutasyonu çalışması 39
2.1.6 8.6 *In vivo* genotoksisite çalışması (ADS) 39
2.1.7 8.7 Akut toksisite 42

2.1.7.1 8.7.1 Oral yoldan 43
2.1.7.2 8.7.2 İnhale yoluyla 43
2.1.7.3 8.7.3 Deri yoluyla 44
2.1.8 8.8 Memelilerde toksikokinetik ve metabolizma çalışmaları 44
2.1.8.1 8.8.1 Memeliler üzerinde yapılacak gelecek toksikokinetik ve metabolizma çalışmalar (ADS) 52
2.1.9 8.9 Tekrarlanan doz toksisitesi 53
2.1.9.1 Kısa dönem tekrarlanan doz toksisite çalışması (28 gün), tercih edilen tür fare 53
2.1.9.2 Subkronik tekrarlı doz toksisite çalışması (90 günlük), tercih edilen tür fare55
2.1.9.3 Uzun dönem tekrarlanan doz toksisitesi (≥ 12 ay) 57
2.1.9.4 Diğer tekrarlanan doz çalışmaları (ADS) 59
2.1.10 Reprodüktif toksisite 61
2.1.10.1 Doğum öncesi gelişimsel toksisite çalışması, tercih edilen tür tavşan: oral uygulama yolu tercih edilen yoludur 62
2.1.10.2 İki kuşak reprodüktif toksisite çalışması, fare, oral yolla uygulama tercih edilir 63
2.1.10.3 Daha ileri doğum öncesi gelişimsel toksisite çalışması, tercih edilen tür fare, oral yolla uygulama (ADS) 64
2.1.11 Karsinojenite 65
2.1.11.1 Kombine karsinojenisite çalışması ve uzun dönem tekrarlayan doz toksisitesi 65
2.1.11.2 İkinci bir türde karsinojenisite testi 65
2.1.12 İlgili sağlık verileri, gözlemler ve tedaviler 66
2.1.12.1 Üretim tesisi personeli hakkında tıbbi denetim verileri 66
2.1.12.2 Doğrudan gözlem, örn. klinik durumlar, zehirlenme olayları 66
2.1.12.3 Hem endüstri hem de diğer mevcut kaynaklardan sağlanan sağlık karneleri. 66
2.1.12.4 Genel popülasyon hakkında epidemiyolojik çalışmalar 66
2.1.12.5 Zehirlenmeye dair spesifik belirtileri ve klinik testler dahil olmak üzere zehirlenme tanısı 67
2.1.12.6 Sensitizasyon/alerjenlik gözlemleri 67
2.1.12.7 Kaza veya zehirlenme durumunda sepesifik tedavi: bilinmesi durumunda ilk yardım önlemleri, panzehirler ve tıbbi tedavi 67
2.1.12.8 Zehirlenme sonrası prognoz 67
2.1.13 Ek çalışmalar (ADS) 67
2.1.13.1 Fototoksisite - ek çalışma (ADS) 68
2.1.13.2 Gelişimsel nörotoksisite (ADS) dahil olmak üzere nörotoksisite 68
2.1.13.3 Endokrin bozunması (ADS) 72

2.1.13.4 Gelişimsel immünotoksisite (ADS) dahil olmak üzere immünotoksisite..... 72
2.1.13.5 Mekanik veriler - toksisite çalışmalarında (ADS) belirtilen etkileri açıklamak için gereken bütün çalışmalar. 74
2.1.14 İnsanların aktif maddeye (ADS) maruziyetiyle ilgili çalışmalar..... 74
2.1.15 Çiftlik hayvanları ve evcil hayvanlar üzerindeki toksik etkiler (ADS)..... 75
2.1.16 Gıda değeri olan hayvanlar ve ürünleri (süt, yumurta ve bal) dahil olmak üzere gıda ve hayvan yemi çalışmaları (ADS). 75
2.1.16.1 Önerilen kabul edilebilir kalıntı seviyeleri, bir başka deyişle maksimum kalıntı sınır değerleri (MRL) ve kabul edilebilirlik gerekçeleri (ADS) 75
2.1.16.2 Etkin madde kalıntısı davranışı, bozunma ürünleri ve ilgili olan durumlarda yok olma kinetiği dahil olmak üzere işlenmiş veya kirlenmiş gıda veya hayvan yemlerindeki metabolitleri
(ADS) 76
2.1.16.3 Aktif madde genel materyal dengesi (ADS) 76
2.1.16.4 Aktif maddenin insanlara diyet ve diğer yollarla potansiyel veya fiili olarak maruziyetine dair tahmin (ADS). 76
2.1.16.5 Aktif madde kalıntıları dikkate değer bir süre boyunca hayvan yemlerinde kalırsa veya gıda değeri olan hayvanlarda veya çevrelerindeki hayvansal gıdalarda işlemden sonra kalıntılar bulunursa (ADS). 76
2.1.16.6 Endüstriyel işleme ve/veya evsel hazırlığın aktif madde kalıntılarının niteliği ve büyüklüğü üzerindeki etkileri. 76
2.1.16.7 İlgili olan diğer mevcut bilgiler (ADS) 76
2.1.16.8 8.16.1. ila 8.16.7. arasında sunulan verilerin özeti ve değerlendirmesi (ADS).. 76
2.1.17 Aktif madde, yosun dahil olmak üzere bitkilere karşı alınacak aksiyonlar kapsamında ürünlerde kullanılacaksa, eğer varsa ve hayvanlarda tespit edilenlerden faklı olarak işlenmiş bitkilerdeki metabolitlerin toksik etkilerini değerlendirecek testler gerekecektir (ADS) 77
2.1.18 Memeli toksikolojisi özeti 77
3 BÖLÜM A: Biyosidal Ürünler için Dosya Gereksinimleri 78
BPR Ek III, Başlık 1, 8 İnsanlar ve hayvanlara yönelik toksikolojik profil..... 78
3.1 İnsanlar ve hayvanlara yönelik toksikolojik profil 78
3.1.1 Cilt korozyonu veya cilt irritasyonu..... 78
3.1.2 Göz irritasyonu 78
3.1.3 Cilt hassasiyeti 78
3.1.4 İnhale hassasiyeti 79
3.1.5 Akut toksisite 79
3.1.5.1 Oral yoldan..... 79
3.1.5.2 İnhale yoluyla 79
3.1.5.3 Deri yoluyla 79

3.1.5.4 Diğer biyodisal ürünlerle birlikte ruhsatlandırılması amaçlanan biyodisal ürünler için. 79
3.1.6 Dermal absorbsiyona dair bilgi 80
3.1.7 İlgili toksikolojik veriler 81
3.1.8 Gıda ve hayvan yemi çalışmaları (ADS) 81
3.1.8.1 Biyodisal ürün kalıntıları, hayvan yemi üzerinde dikkate değer bir süre boyunca kalırsa, çiftlik hayvanları üzerinde gerçekleştirilen yem ve metabolizma çalışmalarında, hayvansal gıdalarda bulunan kalıntıların değerlendirilmesine izin verilmesi gerekir (ADS) 81
3.1.9 Endüstriyel işleme ve/veya evsel hazırlığın biyodisal ürün kalıntılarının niteliği ve büyüklüğü üzerindeki etkileri (ADS). 81
3.1.10 İnsanların maruziyeti ile ilgili diğer testler (ADS) 82
REFERANSLAR VE TEMEL DOKÜMANLAR 83

Şekiller

Şekil 1: BPR kılavuzu yapısı 4
Şekil 2 BPD ve BPR kapsamındaki veri/gerekli bilgilerin yapısı. 18
Şekil 3 BPR kapsamındaki gerekli bilgilerin kıyaslanmasına yönelik aşamalı yaklaşımın şematik temsili 31
Şekil 4: Toksikokinetik verilerin, tekrarlanan doz toksisite çalışmalarının tasarımında kullanımı 45
Şekil 5: Madde Metabolizması Hakkında Artan Miktarda Bilgi Kullanımı 46

Tablolar

Tablo 1: Ek II BPR Kısmı-BPR Kılavuz Cildi ve kısım numarası 10
Tablo 2: Ek III BPR Kısmı- BPR Kılavuz Cildi ve kısım numarası 10
Tablo 3: BPR Ek II ve III'de yer alan BPR gerekli bilgilere dair üç kolonlu yapı. 18
Tablo 4 Nörotoksisite araştırma yöntemleri 70

Okuyucu için NOTLAR:

Bu belgeyi okurken, *italik* yazılan metnin BPR veya Eklerinden alındığını lütfen unutmayınunutmayınız.

Gereksinimlerin numaralandırmasınumaralandırılması, BPR Ek II ve III'teki numaralandırmaya karşılık gelir.

Kısım başlıkları, çapraz referans kolaylığı amacıyla BPR Ekinde yer alan ilgili kısım/noktaya dair bir referans içerir.

Aşağıda yer alan iki tablo, BPR Ek II ve III'ün kısımlarını Kılavuz Cilt ve kısım numarası ile ilişkilendirir.

Tablo 1: Ek II BPR Kısmı- BPR Kılavuz Cildi ve kısım numarası

Ek II BPR kısmı	BPR Cildi + kısım numarası
1. BAŞVURU SAHİBİ	Cilt I: Kısım 2.1
1. AKTİF MADDENİN KİMLİĞİ	Cilt I: Kısım 2.2
2. FİZİKSEL, KİMYASAL VE TEKNİK ÖZELLİKLER	Cilt I: Kısım 2.3
3. FİZİKSEL TEHLİKELER VE İLGİLİ ÖZELLİKLER	Cilt I: Kısım 2.4
4.TESPİT VE TANIMLAMA YÖNTEMLERİ	Cilt I: Kısım 2.5
5. HEDEF ORGANİZMALARA KARŞI ETKİNLİK	Cilt II: Kısım 2
6. KULLANIM AMACI VE MARUZİYET	Cilt II: Kısım 2.2
7. İNSANLARA VE HAYVANLARA YÖNELİK TOKSİKOLOJİK PROFİL	Cilt III: Kısım 2.1
8. EKOTOKSİKOLOJİK ÇALIŞMALAR	Cilt IV: Kısım 2.1
9. ÇEVRESEL AKIBET VE DAVRANIŞ	Cilt IV: Kısım 2.2
10. İNSANLARI, HAYVANLARI VE ÇEVREYİ KORUMAK İÇİN ALINMASI GEREKEN ÖNLEMLER	Cilt I: Kısım 2.11
11. SINIFLANDIRMA, ETİKETLEME VE AMBALAJLAMA	Cilt I: Kısım 2.12

Tablo 2: Ek III BPR Kısmı- BPR Kılavuz Cildi ve kısım numarası

Ek III BPR kısmı	BPR Cildi + kısım numarası
2. BAŞVURU SAHİBİ	Cilt I: Kısım 3.1
3. BİYOSİDAL ÜRÜNÜN KİMLİĞİ	Cilt I: Kısım 3.2
4. FİZİKSEL, KİMYASAL VE TEKNİK ÖZELLİKLER	Cilt I: Kısım 3.3
5. FİZİKSEL TEHLİKELER VE İLGİLİ ÖZELLİKLER	Cilt I: Kısım 3.4
6. TESPİT VE TANIMLAMA YÖNTEMLERİ	Cilt I: Kısım 3.5

Ek III BPR kısmı	BPR Cildi + kısım numarası
7. HEDEF ORGANİZMALARA KARŞI ETKİNLİK	Cilt II: Kısım 3.6
8. KULLANIM ALANLARI VE MARUZİYET	Cilt II: Kısım 3.2
9. İNSANLAR VE HAYVANLARA YÖNELİK TOKSİKOLOJİK PROFİL	Cilt III: Kısım 3.1
10. EKOTOKSİKOLOJİK ÇALIŞMALAR	Cilt IV: Kısım 3.1
11. ÇEVRESEL AKIBET VE DAVRANIŞ	Cilt IV: Kısım 3.2
12. İNSANLARI, HAYVANLARI VE ÇEVREYİ KORUMAK İÇİN ALINMASI GEREKEN ÖNLEMLER	Cilt I: Kısım 3.11
13. SINIFLANDIRMA, ETİKETLEME VE AMBALAJLAMA	Cilt I: Kısım 3.12

KISALTMALAR LİSTESİ

Standart terim / Kısaltma	Açıklama
°C	Derece Santigrat
ADME (İlacın yazgısı)	Uygulama dağılım metabolizma ekskresyon
ADI	Günlük alınmasına izin verilen miktar
ADS	Ek veri seti
AEL	İnsan popülasyonu için genel sistemik sınır değeri
ASTM	Amerikan Test ve Materyal Topluluğu
BCF	Biyokonsantrasyon faktörü
BPC	Biyosidal Ürünler Komitesi (ECHA organı)
BPD	Biyosidal Ürünler Direktifi. Biyosidal ürünlerin piyasaya arz edilmesine ilişkin 98/8/EC sayılı Avrupa Parlamentosu ve Konseyi Direktifi
BPR	Biyosidal Ürünler Yönetmeliği. Biyosidal ürünlerin piyasaya arz edilmesi ve kullanımına ilişkin 528/2012 (EU) sayılı Avrupa Parlamentosu ve Konseyi Yönetmeliği
Cat	Kategori
CDS	Temel veri seti
CEN	Avrupa Normalizasyon Komitesi
CIPAC	Uluslararası Ortak Pestisit Analiz Konseyi
CLP (Yönetmelik)	Sınıflandırma, Etiketleme ve Ambalajlama Yönetmeliği. Maddelerin ve Karışımların Sınıflandırılması, Etiketlenmesi ve Ambalajlanması Hakkında Avrupa Parlamentosu ve Konseyi'nin 1272/2008 sayılı Yönetmeliği (AB)

dw	Kuru ağırlık
DG	Avrupa Komisyonu Genel Müdürlüğü
DG SANCO	Avrupa Komisyonu Sağlık ve Tüketici Güvenliği Genel Müdürlüğü
DNA	Deoksiribonükleik asit
DNT	Gelişimsel nörotoksisite
DoA	Başvuru tarihi
DWD	Avrupa İçme Suyu Direktifi (98/83/AT Nolu Direktif)
EC	Avrupa Topluluğu veya Avrupa Komisyonu
EC yöntemi	Test Yöntemleri Yönetmeliğinde listelenen Test Yöntemleri
ECHA	Avrupa Kimyasallar Ajansı
ECETOC	Avrupa Ekotoksikoloji ve Kimyasal Toksikoloji Merkezi
EEA	Avrupa Ekonomik Alanı. EEA , İzlanda, Lihtenştayn, Norveç ve AB Üye Devletlerinden oluşur.

Standart terim / Kısaltma	Açıklama
EEC	Avrupa Ekonomik Topluluğu
EFSA	Avrupa Gıda Güvenliği Kurumu
EN	Avrupa standardı
EPA (DK, USA)	Çevre Koruma Ajansı (Danimarka veya Amerika Birleşik Devletleri)
EPPO/OEPP	Avrupa ve Akdeniz Bitki Koruma Teşkilatı
ESD	Emisyon Senaryo Belgesi, Biyosidal ürünler için spesifik olarak hazırlanmış BPD kapsamında geliştirilen Kılavuz
AB	Avrupa Birliği
g	Gram
GC	Gaz kromatografisi
GLP	İyi Laboratuvar Uygulamaları
h	Saat
ha	Hektar
HPLC	Yüksek performanslı (veya basınçlı) sıvı kromatografisi
IPCS	DSÖ Uluslararası Kimyasal Güvenlik Programı
ISBN	Uluslararası standart kitap numarası
ISO	Uluslararası Standardizasyon Kuruluşu
ISO (TC, SC, WG)	Uluslararası Standardizasyon Kuruluşu Teknik Komitesi, Bilimsel Komite, Çalışma Grubu
ISSN	Uluslararası standart seri numarası
ITS	Bütünleşik test stratejisi
IUCLID	Uluslararası Tekdüzen Kimyasal Bilgi Veri

	Tabanı
IUPAC	Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği
JRC	Ortak Araştırma Merkezi
kg	Kilogram(lar)
Kow	Oktanol-su partisyon katsayısı
Kst	Toz patlama sabiti
LD50	Test edilen hayvan grubunun %50'si için ölümcül olduğu saptanan doz
LLNA	Murin lokal lenf nodu analizi
mg	Miligram
MMAD	Kütle medyan aerodinamik çapı
mol	Mol
MOTA	Biyosidal Ürünler Teknik Toplantısı Teknik Anlaşmalar El Kitabı
MRL	Maksimum kalıntı sınır değeri
MS	Kütle spektrometrisi

Standart terim / Kısaltma	Açıklama
MSCA	Üye Ülkenin Yetkili Makamı
nm	Nanometre
NMR	Nükleer manyetik rezonans
NOAEL	Herhangi bir yan etki gözlenmeyen doz
OECD	Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Teşkilatı
OPPTS	Önleme, Pestisit ve Toksik Maddeler Ofisi (ABD-EPA)
Pa	Pascal
PBPK	Psikolojik bazlı farma(toksik)kinetik
pH	pH-değeri, hidrojen iyonu konsantrasyonunun negatif ondalık logaritması
PPPR	Bitki Koruma Ürünleri Yönetmeliği. Bitki koruma ürünlerinin piyasaya sürülmesine ilişkin (EC) 1107/2009 sayılı Avrupa Parlamentosu ve Konseyi Yönetmeliği
PT	Ürün tipi
(Q)SAR	(Kantitatif) yapı aktivite ilişkisi
a.s. oranı	Aktif madde kullanım oranı [kg/ha]
metabolit oranı	Metabolitin test edilmesi gereken uygulama oranı (kg / ha)
REACH	Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması (REACH) hakkında Avrupa Parlamentosu ve Konseyi'nin (EC)1907/2006 Sayılı Yönetmeliği
s	Saniye
KOBİ'ler	Küçük ve Orta Ölçekli İşletmeler

TC	Teknik materyal FAO (Gıda ve Tarım Örgütü) kılavuzuna (FAO, 2010) uygun olarak, TC genellikle bir son kullanım ürünü olarak formüle edilmeden önce aktif maddenin hazırlanmasından elde edilen nihai üründür. Bu, stabilizatör ve/veya topaklanma önleyici veya anti-statik madde (gerekirse) içerebilir, ancak başka hiçbir katkı maddesi içermez. TC, genellikle sadece geriye kalan kalıntı miktarını içeren sentez sırasında atılan çözücü/çözücüler ile birlikte ≥900 g/kg'dır ve daha sonra çözücü eklenmemiştir.
Test Yöntemleri Yönetmeliği	REACH Yönetmeliği uyarınca test yöntemlerini belirleyen (EC) 440/2008 Sayılı Yönetmelik

Standart terim / Kısaltma	Açıklama
TK	Teknik konsantre FAO (Gıda ve Tarım Örgütü) kılavuzuna (FAO, 2010) uygun olarak, TK, genellikle aktif madde hazırlama sürecinin nihai ürünü olabilir ancak örneğin koruyucu maddeler olarak bir stabilizatöre ek olarak, katkı maddeleri (formülleştiriciler değil) içerebilir. Ayrıca, TK, bir TC'ye kasıtlı olarak eklenen veya hazırlık sırasında uzaklaştırılamayan çözücü(ler) (su dahil) içerebilir.
TGD	Teknik Rehber Dokümanı (AB, 2003)
TNsG	Kılavuz ile ilgili Teknik Notlar
UDS	Programlanmamış DNA Sentezi
BM	Birleşmiş Milletler
UV	Ultraviyole
VDI	Verein Deutscher Ingenieure (Alman Mühendisler Birliği)
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

1. Bölüm A: Gerekli Bilgiler Kılavuzuna Giriş

Avrupa Parlamentosu ve Konseyi'nin (EU) 528/2012 sayılı Yönetmeliği (Biyosidal Ürünler Yönetmeliği, BPR), biyosidal ürünlerdeki aktif maddelerin Avrupa Birliği (AB) düzeyinde onaylanması ve biyosidal ürünlerin, Üye Ülkeler ile AB sınırları içerisinde[2] ruhsatlanmasına dair kurallar ve prosedürleri ortaya koymaktadır. BPR'nin amacı, yüksek düzeyde çevresel ve hem insan hem de hayvan sağlığının korunmasını sağlarken, iç pazarın biyosidal ürünler üzerindeki işleyişini iyileştirmektir. Buna ek olarak, BPR, biyosidal ürünlerin piyasaya sürülmesine ilişkin 98/8/EC sayılı Avrupa Parlamentosu ve Konseyi Direktifi'nin uygulanması sırasında tespit edilen bazı eksiklikleri ortadan kaldırmaktadır (BPD).

Çalışma verileri ve diğer bilgiler, onaylanacak maddenin veya ruhsat verilecek ürünün uygunluğuna ilişkin bir karara nihai olarak izin vermek için uygun bir risk ve etkililik değerlendirmesi yapmak adına yeterliyken aynı zamanda minimum gereksinimleri de karşılamalıdır.

BPR, gerekli bilgilere ilişkin kuralları ortaya koymaktadır (özellikle Madde 6-8'de). Gerekli bilgiler, Ek II'deki aktif maddeler ve Ek III'teki ilgili biyosidal ürünler için belirtilmiştir (kimyasallar için Ek II ve III Başlık 1'de ve mikroorganizmalar için Ek II ve III Başlık 2'de).

BPR'nin geniş kapsamı ve biyosidal ürünlerin etkililiğinin, maruziyetinin ve risklerinin kapsamlı varyasyonu nedeniyle, BPR ve Eklerinde sağlanan genel kuralların, yönetmeliğin etkin ve uyumlu bir şekilde günlük uygulamasını sağlamak için belirtilmesi gerekmektedir. Kılavuzun amacı, BPR'ye göre onay ve ruhsat için başvururken hangi çalışma verilerinin ve diğer bilgilerin sunulması gerektiğine dair ayrıntılı ve pratik bir yönlendirme sağlamaktır. Kılavuzun II. Cildinde ana hatları verilen gereklilikler, basitleştirilmiş yetkilendirme prosedürü, yani BPR Madde 25'te listelenen gerekliliklere dair tüm koşulları karşılayan ürünler için de geçerlidir.

İşlenmiş eşyalar ve kimyasal aktif maddeler (BPR Ek II Başlık 1) dahil olmak üzere yalnızca kimyasal biyosidal ürünlerin (BPR Ek III Başlık 1) bu belgenin kapsamına girdiğine dikkat edilmelidir. Mikroorganizmalar ile ilgili gerekli bilgilere dair kılavuz,

[2] Bu belgede kullanılan "AB" veya "Topluluk" terimleri, AEA Devletlerini kapsamaktadır. Avrupa Ekonomik Alanı İzlanda, Liechtenstein, Norveç ve AB Üye Devletlerinden oluşmaktadır.

mikroorganizmalara ile ilgili kılavuzda (Cilt V) ayrıca mevcuttur.
Şüpheli maddelere ilişkin kılavuz, Cilt III ve IV'ün B Bölümünde mevcuttur.

Komisyon ve ECHA tarafından yayınlanan çeşitli belgeler, sunulan gerekli bilgiler için bir temel olarak kullanılmıştır; bu kılavuzun 1.3 nolu Kısmına bakınız.

Bu Kılavuz, öncelikle, Üye Devletlerin yetkili makamlarına (MSCA) bilgi sunan, bir aktif madde için onay, biyosidal bir ürün için ise ruhsat isteyen başvuru sahiplerine yöneliktir. MSCA'ların görevi, daha sonra, sunulan bilgilerin uygulamasını (yeterliliğini ve alaka düzeyini) doğrulamak ve değerlendirmektir.

1.1 Gerekli bilgiler kılavuzunun genel yapısı

1.1.1 Genel hatlarıyla gerekli bilgiler

Gerekli bilgilerin iki kademesi vardır:

I. Temel veri seti (CDS) tüm ürün tipleri için zorunludur. Bu bilgiler, standart bilgilerin uyarlanmasına ilişkin kurallar geçerli olmadıkça her zaman sunulmalıdır (aşağıya bakınız).

II. Aşağıdaki koşullar altında risk değerlendirmesini gerçekleştirmek için ek veri seti (ADS) gerekli olabilir (Not: ADS, Etkililik veri gereksinimleri için geçerli değildir):

a. Aktif maddenin veya biyosidal ürünün kendine özgü özelliklerine bağlı olarak fiziksel kimyasal özellikleri, tespit ve tanımlama yöntemleri ve toksikolojik profil hakkında ADS bilgisi gereklidir.

b. Ürün tipine, diğer bir deyişle beklenen kullanım ve maruziyet yoluna bağlı olarak, ekotoksikolojik özellikler ve etkin maddenin veya biyosidal ürünün çevresel akıbeti ve davranışı hakkında ADS bilgisi gereklidir.

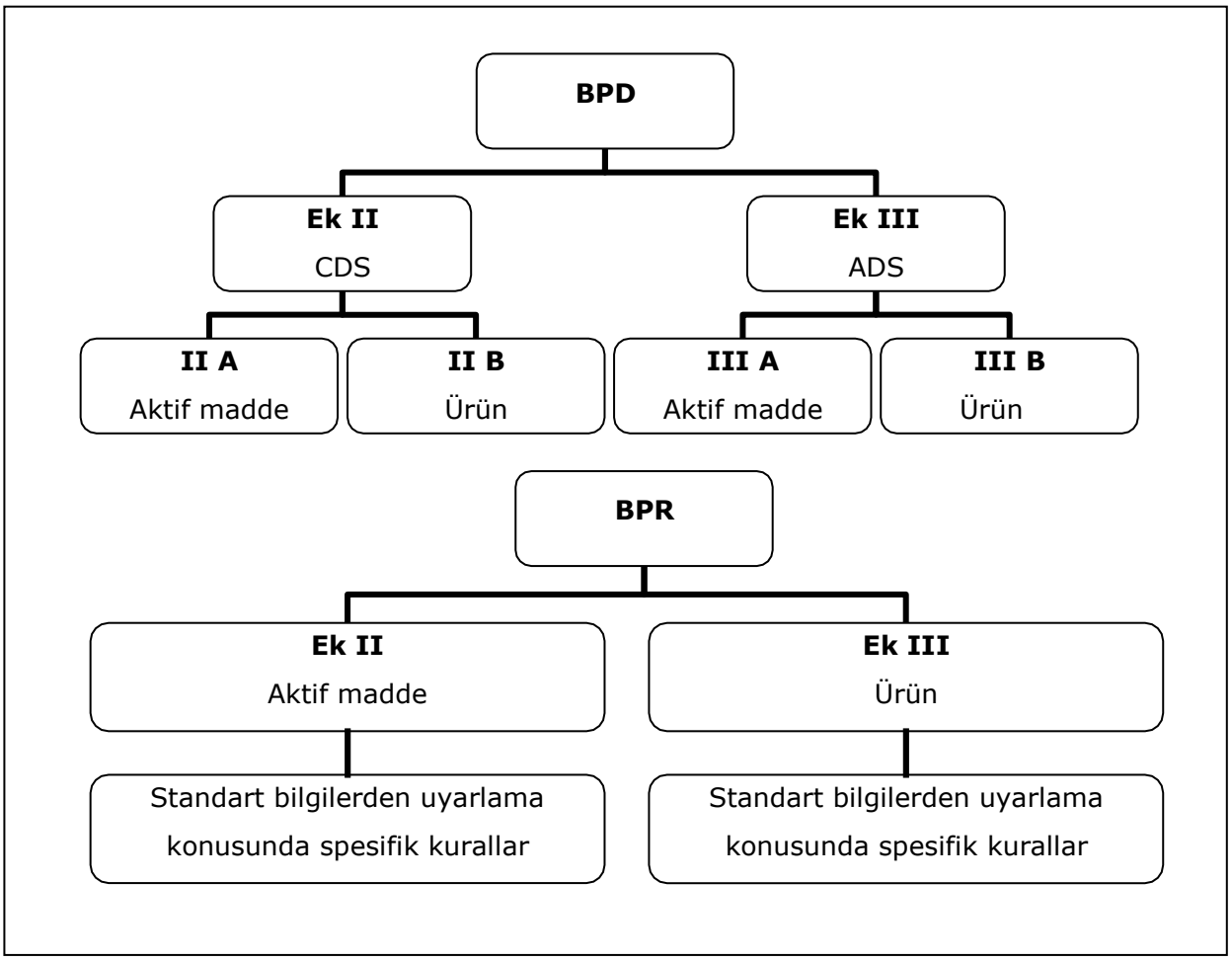
c. İlk risk değerlendirmesini iyileştirmek için ekotoksikolojik özellikler ve çevresel akıbet ve davranış hakkındaki ADS bilgileri gerekli olabilir.

Temel veri seti Aşağıdaki koşullar altında risk değerlendirmesini gerçekleştirmek için ek veri seti

1.1.2 BPD-BPR kıyaslaması

Şekil 2, sırasıyla BPD ve BPR kapsamındaki veri gereksinimlerinin veya gerekli bilgilerin yapısına dair bir kıyaslamayı gösterir.

BPD yasal metninde ve ayrıca veri gereksinimleri hakkındaki TNsG'de (AB, 2008a), CDS ve ADS ayrı Eklerde listelenmiştir. Bunun aksine, BPR metni aynı Eklerde hem CDS'yi hem de ADS'yi listeler, ancak gereksinimin ADS olup olmadığını belirtmek adına ek bir kolon içerir (aşağıya bakın). Ek olarak, '*omurgalıların test edilmesi için başvuru yapılmasını gerektirebilecek bazı gerekli bilgilere ilişkin standart bilgilerden uyarlama konusunda spesifik kurallar*', veri feragat olasılıklarını temsil etmektedir ve BPR'de Ek II ve III'te ilgili sonlanma noktalarıyla birlikte listelenir.



Şekil 2 BPD ve BPR kapsamındaki veri/gerekli bilgilerin yapısı.

BPD'nin aksine, BRP Ek II ve III'teki gerekli bilgiler üç kolonda listelenmiştir:

- Kolon 1 fiili gereksinimleri içerir,
- Kolon 2 bunun bir CDS mi yoksa bir ADS mi olduğunu belirtir,
- Kolon 3, uygulanabilir olduğunda feragat beyanlarını içerir (bkz. Tablo 1). Veri feragatine ilişkin genel kurallar BPR Ek IV'te bulunabilir.

Tablo 3: BPR Ek II ve III'te yer alan BPR gerekli bilgilerine dair üç kolonlu yapı.

KOLON 1	KOLON 2	KOLON 3
Gerekli bilgiler	ADS etiketi veya etiketsiz (CDS için)	Omurgalıların test edilmesi için başvuru yapılmasını gerektirebilecek bazı gerekli bilgilere ilişkin standart bilgilerden uyarlama konusunda spesifik kurallar.

1.1.3 Belge yapısı

Bu belge (Cilt III, Bölüm A), gerekli bilgiler hakkında genel bilgileri içerir (yani dört cildin tamamına uygulanabilir) ve insan sağlığına dair spesifik gerekli bilgileri de kapsamaktadır.

Kısım 1, (genel olarak) dört Cildin tamamı için geçerli olan gerekli bilgilere dair genel kılavuz ilkeleri içerir.

Kısım 2, Ek II Başlık 1, madde 8 Metabolizma dahil olmak üzere insanlar ve hayvanlara yönelik toksikolojik profil (BPR'nin) altında listelenen CDS ile ilgili gerekli bilgileri kapsar. Bu kısım, aktif maddeler (kimyasal maddeler) için BPR gereksinimlerini açıklamaktadır ve ilgili test yöntemlerine referanslar ve daha fazla bilgi içerir. Örneğin, belirli durumlar için hangi testin en uygun olduğu konusunda bilgi verir. Bu kısım, uygun olduğu durumlarda *standart bilgilerden uyarlama konusunda sipesifik kuralları* da içermektedir.
Bu *feragat* kuralları, gerekli bilgilere yönelik genel kabul görmüş, bilimsel veya teknik olarak gerekçelendirilmiş muafiyetlerdir.

Kısım 3, Ek III Başlık 1, madde 8 Metabolizma dahil olmak üzere insanlar ve hayvanlara yönelik toksikolojik profili (BPR'nin) altında listelenen CDS ile ilgili gerekli bilgileri vermektedir. Bu kısım, biyosidal ürünlere (kimyasal ürünler) dair BPR gereksinimlerini açıklamaktadır ve ilgili test yöntemlerine referanslar ve daha fazla bilgi içerir. Kısım 2'ye benzer şekilde, ilgili test yöntemlerine referanslar içermektedir ve Ek III gereksinimlerini açıklar. Ayrıca *standart bilgilere uyum için spesifik kuralları* da listeler.

1.2 Gerekli bilgilere ilişkin genel yol gösterici ilkeler

Aşağıdaki yol gösterici ilkeler, BPR'de verildiği üzere, dört cildin tümü için geçerli olan gerekli bilgilere ilişkin genel kılavuzu yansıtmaktadır.

1. **Ortak temel veri seti (CDS)**, gereksinimlerin temelini oluşturur. Genel olarak, tüm maddeler ve ürün tipleri için gereken **minimum set** olarak kabul edilir.

2. **Ek veri seti (ADS)**, gerekli ek bilgileri içermektedir. Bunlar BPR Eklerinde 2. kolonda belirtilmiştir. Bu bilgiler, aktif maddenin **özelliklerine** ve/veya ürün tipine ve insanların, hayvanların ve çevrenin beklenen maruziyetine bağlı olarak gerekli olabilir. Ürünün kullanımı veya uygulama yöntemi, hem önerilen normal kullanım hem de olası gerçekçi en kötü durum (BPR Madde 19 (2)) kapsamında dikkate alınmalıdır.

3. Bu Rehberde ana hatları verilen **gerekli bilgilerin uyarlanması**, hem CDS hem de ADS için belirli durumlarda mümkündür. Örneğin, bazı toksikolojik gerekli bilgiler, maruziyet sınırlı olduğunda veya diğer ürün tipine özgü faktörler geçerli olduğunda zaman zaman uyarlanabilir veya kılavuzda yer almayan kullanımları, etki şekli veya uygulama tekniği olan yeni ürünlerin etkililiği için, gereksinimlerde belirtilenden başka etkililik testleri daha uygun olabilir. Uyarlama için yeterli ve kabul edilebilir gerekçelendirme sağlanmalıdır. Ek olarak, maddenin veya ürünün doğasında var olan fiziksel ve kimyasal özellikler, bazı gerekli bilgilerden feragat etmeyi haklı gösterebilir. Veri Gereksinimlerinin Uyarlanması için Genel Kurallara ilişkin kılavuz, Komisyon tarafından geliştirilme aşamasındadır ve daha sonra sunulacaktır. O zamana kadar lütfen Veri Gereksinimleriyle ilgili olarak TNsG Bölüm 1 Kısım 1.4'e bakınız (AB, 2008a) REACH, QSAR'lar ve kimyasalların gruplandırılmasına ilişkin kılavuz da faydalı olabilir. *Gerekli bilgiler* ve *kimyasal güvenlik değerlendirmesine ilişkin rehber,* Ana Bölüm R.6: QSAR'lar ve kimyasalların gruplandırılmasında yer almaktadır.

4. Gerekli bilgiler olabildiğince ayrıntılı olarak belirtilmiştir. Bununla birlikte, bazı durumlarda, örneğin ek bir çalışmanın gerekli olup olmadığını veya hangi organizma üzerinde veya hangi koşullar altında bir testin yapılması gerektiğini değerlendirmek için başvuru sahibi ve yetkili makam (CA) tarafından **uzman kararı** sağlanması gerekli olabilir. Başvuru sahibi, daha sonra değerlendirme sırasında incelenecek olan ilk uzman kararını ileri sürmelidir. Ek testlerin gerekçelendirilip gerekçelendirilmediğine karar verirken, risk değerlendirmesinin faydası (amaçlanan kullanım alanları dahil), kabul edilen risk değerlendirme gerekçeleriyle uyumluluk ve gerekli testlerin uygulanabilirliği dikkate alınmalıdır. Bir uzman görüşü sağlanırken, ilgili olan durumlarda hem önerilen normal kullanım hem de olası gerçekçi en kötü durum dikkate alınmalıdır. Uzman değerlendirmesi kararları bilimsel olarak gerekçelendirilmeli ve şeffaf olmalıdır. Bazı durumlarda, gerekli bilgilere ilişkin nihai karar Biyosidal Ürünler Komitesi (BPC) tarafından verilir. Endişe yaratan sonlanma noktalarının olduğu ve açıkça tanımlanmış veya standartlaştırılmış yöntemlerin eksik olduğu durumlarda özel dikkat gereklidir. Bu durumda, başvuru sahibi ilgili yöntemlerin uygulanabilir olup olmadığını araştırmakla yükümlüdür. Sürekli olarak yeni test yöntemleri geliştirilmektedir ve test yöntemleriyle ilgili güncel bilimsel gelişmeleri takip etmek başvuru sahibinin sorumluluğudur.

5. Verilerin sunulmasından her zaman **sorumlu olan kişi başvuru sahibidir.** Başvuruda sağlanan tüm verilerin, çalışma raporları, diğer veriler veya bir erişim yazısı ile desteklenmesi gerekir. Başvuru sahibi tarafından hem aktif maddeler hem de biyosidal ürünler ve ayrıca biyosidal üründe bulunan şüpheli verici maddeler hakkında sunulan bilgiler, hem AB düzeyinde hem de Üye Ülkenin kendi seviyesinde bir risk değerlendirmesi ve etkililik değerlendirmesi yapmak ve karar vermek için yeterli olmalıdır. Başvuru sahibi, hangi verilerin sunulması gerektiği konusunda bir CA'ya danışmalıdır. Bu, bir aktif maddenin *Birlik onaylı aktif maddeler listesine* girme kriterlerini kıyaslama ihtimalinin yüksek olması veya bir ürünün ulusal veya AB seviyesinde yetkilendirme kriterlerini yerine getirmemesi olasılığı durumunda, uygun risk azaltma tedbirlerinin stabilize olmasına imkan verecektir.

6. Başvuru sahibi tarafından sunulan veriler, CLP Yönetmeliğine göre sınıflandırma ve etiketleme için temel oluşturacaktır (aktif maddeler durumunda uyumlaştırılmış sınıflandırma ve biyosidal ürünler için kendi kendine sınıflandırma). Aktif maddeler ilk kez uyumlaştırılmış sınıflandırmaya tabi olabilir veya veriler, daha önce uyumlaştırılmış bir sınıflandırmayı gözden geçirmek için kullanılabilir.

7. Veriler ve test gereksinimleri, bireysel koşullara uygun olmalı ve böylece çeşitli koşullar altında riskleri ve etkililiği değerlendirmeyi mümkün kılmalıdır. Ruhsat başvurusu hazırlanırken aşağıdaki parametreler dikkate alınmalıdır:

a. Uygulama tekniğinin özellikleri,

b. Kullanıcı tipi (ör. Profesyonel veya profesyonel olmayan kullanıcılar) ve

c. Ürünün kullanılması amaçlanan veya ürünün serbest bırakılabileceği ortam.

8. BPR Madde 62 (1), *hayvan deneylerinden kaçınmak için*, ***bu Yönetmeliğin amaçları doğrultusunda*** *omurgalı hayvanlar üzerinde yapılan testlerin* ***yalnızca son çare olarak yapılacağını*** *belirtmektedir. Omurgalı hayvanlar üzerinde yapılan testler, bu Yönetmelik kapsamında tekrarlanmayacaktır.* Son bahsedilen husus ile ilgili olarak, BPR Madde 62 (2) 'de daha ayrıntılı kurallar verilmektedir. Özellikle (EU) 544/2011 sayılı Konsey Yönetmeliği, (EC) 1907/2006 sayılı Konsey Yönetmeliği ve (EC) 1272/2008 Sayılı Konsey Yönetmeliği, (EC) 1272/2008 kapsamında olmak üzere diğer yasama rejimleri altında üretilen ve toplanan veriler, veri koruma hakkındaki kurallar dikkate alınarak kullanılmalıdır. BPD veya BPR kapsamında sunulan omurgalı verilerinin paylaşılması zorunludur.

9. Veri paylaşımı ile ilgili olarak, rehberlik için ECHA Biyosidal Ürünler Kılavuzu internet sayfalarına ve ECHA tarafından oluşturulan veri paylaşımına ilişkin REACH Kılavuzu referansına bakınız (1907/2006 sayılı (REACH) Yönetmeliği ve No528/2012 (BPR) sayılı Biyosidal Ürünler Yönetmeliği kapsamındaki başvuru sahipleri için hangi ana bölümlerin ilgili olduğunu açıklayan Açıklayıcı Nota göre [http://echa.europa.eu/web/guest/guidance-documents/guidance-on-biocides-legislation].

10. Başvuru sahibi, bir ürün ruhsatının yenilenmesi için **BPR Madde 20 kapsamında gerekli olan ve ilk ruhsat verilmesinden bu yana oluşturduğu tüm ilgili verileri** sunmalıdır. Bu şart, ruhsat verildikten sonra herhangi bir yeni veri gönderme yükümlülüğüne karşılık gelir (BPR Madde 13 (2)). Bu, yalnızca başvuru sahibi tarafından oluşturulan veriler için geçerlidir; mevcut olabilecek diğer veriler için geçerli değildir. Örneğin, başvuru sahibine benzer çalışmalarla ilgili birkaç rapor sunulmuşsa, bunların tümü, diğerlerinin yanı sıra türler arası değişkenliğin değerlendirilmesiyle birlikte daha sağlam bir risk değerlendirmesine olanak sağlamak adına sunulmalıdır. Bu kuralın bir istisnası, bir literatür taraması da dahil olmak üzere tüm mevcut verilerin sağlanmasını gerektiren dirençtir. Ek veriler kabul edilebilir kalitede olmalıdır (bkz. Ek IV, BPR, madde 1).

11. BPR Ek VI'nın Madde 8 (a)'sı, bir biyosidal ürünün değerlendirilmesi için, değerlendirmeyi yapan CA'nın, *biyosidal ürünün özellikleri, bileşenleri, metabolitleri veya kalıntılarına ilişkin olarak kendileri için makul ölçüde mevcut olan diğer ilgili teknik veya bilimsel bilgileri dikkate alacağını belirtmektedir.* Bu, Üye Ülkelerin ve diğer paydaşların, kendileri için makul ölçüde mevcut olan ancak başvuru sahibi için mevcut olmayan ilgili verileri, değerlendirmeyi yapan CA'ya sunmaları gerektiği anlamına gelir. Bu ek bilgilerden başvuru sahibi sorumlu değildir. Bununla birlikte, başvuru sahibi, makul olarak erişmesi beklenebilecek tüm kaynaklardan veri sağlamakla sorumludur.

12. Kamu literatürü verileri, aşağıdaki koşullar yerine getirilirse değerlendirmede kullanılabilir:

a. Veriler, BPR Ek II, III giriş kısımları 5-9 ile uyumludur.

b. Maddenin kimliği, saflığı ve safsızlıkları yayında tanımlanmalı ve başvuruda ele alınan madde ile kıyaslanabilir olmalıdır.

c. Çalışmaya dair raporlama, çalışmanın kalitesinin değerlendirilmesine izin vermektedir.

a ila c koşulları karşılanırsa, başvuru sahibi yeterli miktarda verinin kamuya açık olduğunu iddia edebilir. Kamuya açık verilerin kalitesinin kriterleri karşılaması koşuluyla, bunlar temel çalışmalar olarak kullanılabilir.

13. BPR Ek II ve III'te (ve birden fazla PT'ye başvuruluyorsa her PT için) verilen her bir CDS sonlanma noktası için en az bir temel çalışma veya kabul edilmiş bir feragat gerekçesi olmalıdır. Aynı durum, ürün tipine (ekotoksikoloji sonlanma noktaları ve çevresel akıbet ve davranış durumunda) ve madde veya ürünün kendine özgü fiziksel-kimyasal veya toksikolojik özelliklerine bağlı olarak BPR Ek II ve III'teki ADS sonlanma noktaları için de geçerlidir. Temel bir çalışma, belirli bir sonlanma noktası ile ilgili kritik çalışma olup, risk değerlendirmesi ve etkililik değerlendirmesi için güvenilir ve yeterli olmalıdır. Temel çalışmaların seçimine ilişkin kriterler ve daha fazla bilgi için, Dosyaların Hazırlanması ve Çalışma Değerlendirmesi hakkındaki Teknik Notlara bakınız (EU, 2008b).

Güvenilirlik göstergesi 3 veya 4 olan bir çalışma, temel çalışma olamaz ve yalnızca destekleyici bilgi olarak kullanılabilir.

14. Birden fazla yeterli çalışma mevcut olduğunda, tek bir temel çalışmanın sonucu yerine ortalama mod mu yoksa medyan değerlerin mi kullanılması gerektiğine karar vermek için uzman değerlendirmesine başvurulmalıdır. Kabul edilebilir çalışmalarda farklı veriler bulunuyorsa, tüm bu çalışmalar için bir çalışma özeti sağlanmalıdır. Her çalışmanın çalışma özeti IUCLID dosyasında sunulmalıdır.

15. Uygun bir risk değerlendirmesi, etkililik değerlendirmesi ve karar verme için gerekli olduğu düşünülürse ek bilgi veya çalışmaların şart koşulması her zaman mümkündür. Ek çalışmalara duyulan ihtiyaç, örneğin kimyasalın özellikleri (başka bir deyişle tehlike) veya beklenen maruziyet ile gerekçelendirilebilir. BPR Madde 8 (2) kapsamında, *değerlendirmeyi gerçekleştirmek için ek bilgilerin gerekli olduğu saptanırsa, değerlendirmeyi yapan yetkili makam, başvuru sahibinden bu tür bilgileri belirli bir süre içinde sunmasını isteyeceğini ve Ajansı buna göre bilgilendireceğini belirtmektedir.* Bu durumda, süreyi durdurma kuralı *("the stop-the-clock rule")* uygulanır. Biyosidal üründe bulunan aktif madde dışında **şüpheli bir madde** için de veriler gerekli olabilir.

Aynı şekilde, bunun, **ortak formül**[3] için bir aktif madde olarak düşünülemeyeceği gösterilmiştir. Bununla birlikte, ayrıntılı gereksinimler esas olarak durum bazında değerlendirilmeye bırakılmıştır ve başvuru sahibinin değerlendirmesinin sonucu daha fazla veriye ihtiyaç olduğunu gösteriyorsa, başvuru sahibi halihazırda ileriki çalışmaları daha fazla araştırmayı göz önünde bulundurmalıdır.

16. BPR Ek VI Madde*, değerlendirme süreci sırasında, başvuru sahipleri ve değerlendirme organlarının, Madde 19 ve bu Ek'in gereksinimlerine tam uyumu sağlamak adına veri gereksinimleri ile ilgili herhangi bir soruya hızlı bir şekilde çözüm getirmek, gerekli ek çalışmaları erken bir aşamada belirlemek ve biyosidal ürünün kullanımı için önerilen herhangi bir koşulu değiştirmek ya da doğasını veya kompozisyonunu tadil etmek için* ***işbirliği yapacaklarını*** *belirtir. Başta KOBİ'ler olmak üzere idari yük, insanlara, hayvanlara ve çevreye sağlanan koruma düzeyine halel getirmeksizin gerekli asgari düzeyde tutulacaktır.* BPR özellikle KOBİ'lerin, BPR'de belirtilen yükümlülükleri yerine getirebilmeleri için yetkili makamlardan kapsamlı bilgi almasına izin verilmesi gerektiğini belirtir.

17. Aktif maddenin onayı için, aktif maddeye dair bir spesifikasyon oluşturulması gerekecektir. Bu spesifikasyon, test edilen (eko)toksikolojik partilerin yanı sıra üretim sürecini de temsil etmelidir veya başka bir deyişle, referans kaynağı, sunulan (eko)toksikolojik verilerin spesifikasyonu kapsadığı kaynak olacaktır. Bu nedenle, önerilen spesifikasyondaki tüm safsızlıkların çevresel akıbet ve (eko)toksikolojik çalışmalarda dikkate alındığından emin olunmalıdır (Çevresel akıbet ve (eko)toksikolojik çalışmalar için kullanılan partiler, önerilen spesifikasyonlara eşit veya daha yüksek seviyelerde safsızlıklar içerebilir veya önerilen spesifikasyondaki bazı safsızlıkların neden bu çalışmalar tarafından kapsanmadığı gerekçelendirilebilir).

[3] Daha fazla bilgi için Biyosidal Ürünler için Teknik Anlaşmaya bakınız. [https://echa.europa.eu/about-us/who-we-are/biocidal-products-committee/working-groups]

1.3 Ek Kılavuz Dokümanların kullanımı hakkında

1.3.1 Mevcut Biyosidal Ürünler Kılavuzu ve diğer ilgili dokümanlar

Bölüm A, BPR Kılavuzunun dört Cildinin her biri için, BPD'yi destekleyen Veri gereksinimlerine ilişkin TNsG'nin yerini almaktadır (AB, 2008a).
BPR kılavuzuna ek olarak, Biyosidal Ürünler Direktifi (BPD) kılavuzu ve diğer ilgili dokümanlar, BPR kılavuzunun hazırlık aşamasında olduğu alanlarda BPR kapsamındaki yeni başvurular için hala geçerli kabul edilmektedir. Ayrıca bu belgeler, Ek I'in dahil edilmesi için aktif madde başvuruları veya halen değerlendirme aşamasında olabilecek BPD kapsamında ürün ruhsatı başvuruları ile ilgili olarak hala geçerlidir. Ayrıca Komisyon, Biyosidal ürünler konusunda yetkili makamların toplantılarında başvuru sahiplerine tavsiye edilen belgelerdeki bazı yükümlülükleri de daha ayrıntılı olarak ele almış olabilir. Bu belgeye ECHA BPR internet sayfasındaki "ilgili bağlantı" aracılığıyla ulaşılabilir. [https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-biocides-legislation]

Bu BPD Kılavuzu ve ilgili belgeler, BPD'ye yapılan atıflara bakılmaksızın ve bilimsel içeriğe zarar vermeden kullanılmalıdır. BPD Kılavuzu ve ilgili belgeler şunlardan oluşur:

- Çevreye salınan maddelerin miktarını tahmin etme hususunda ana kılavuzu temsil eden Emisyon Senaryosu Belgeleri (ESD).
- Hem aktif maddelerin hem de ürünlerin maruziyet ve risk değerlendirmesinin temelini oluşturan Teknik Rehber Doküman (TGD).
- Özellikle biyosidal ürünler ve BPD uygulamasıyla ilgili Kılavuz Teknik Notlar (TNsG).
- Risk değerlendirmesinin teknik yönlerine ilişkin Biyosidal Ürünler konulu Teknik Toplantılarda alınan kararları içeren Teknik Anlaşmalar El Kitabı (MOTA) (AB, 2011a). MOTA, sürekli güncellenen bir belgeyi temsil etmektedir. MOTA'nın yorumları, uygun görülen durumlarda bu Kılavuza dahil edilmiştir.
- AB Biyosidal Ürünlerin Ruhsatlandırılmasına Dair Değerlendirme El Kitabı (EU, 2012a).

1.3.2 REACH Kılavuzu

Bunu yanı sıra, REACH Kılavuzu önemli bir yol gösterici kaynağı temsil eder. REACH Kılavuzu, ilgili ve belirtilen yerlerde biyosidal ürünlere ilişkşn değerlendirme sırasında dikkate alınmalıdır. REACH Kılavuzunun kullanımı, uyumlaştırılmış bir yaklaşımı kolaylaştırmak amacıyla bir dizi sonlanma noktası için tavsiye edilmektedir. ECHA Rehberine ECHA internet sitesinden erişilebilir: https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-reach.

1.3.3 CLP Kılavuzu

Ek olarak, CLP Kriterlerinin (ECHA) Uygulanmasına İlişkin Kılavuz, ek bir yol gösterici kaynaktır. Bu kılavuz doküman, CLP Yönetmeliğinin uygulanmasına ilişkin kapsamlı bir teknik ve bilimsel dokümandır. ECHA Rehberine ECHA internet sitesinden erişilebilir: https://echa.europa.eu/guidance- documents/guidance-on-clp

1.4 Bilgi üretimine dair genel kılavuz

Veri gereksinimlerini karşılamak için yeni testler yapılması durumunda, aşağıdaki ilkelere uyulması gerekmektedir:

BPR Ek II ve Ek III'ün 5 Nolu Maddesine göre, genel bir ilke olarak, testler *440/2008 sayılı Komisyon Yönetmeliğinde (EC) açıklanan yöntemlere göre yapılacaktır.* Bu yöntemler ("EC yöntemleri"), uluslararası kuruluşlar, özellikle OECD tarafından tanınan ve tavsiye edilen yöntemlere dayanmaktadır. Bir yöntemin uygunsuz olması veya açıklanmaması durumunda, *bilimsel olarak uygun olan diğer yöntemler kullanılabilir.* Kullanımların gerekçelendirilmesi gerekir. Önerilen test yöntemleri, sonlanma noktası kısımlarında listelenmiştir.

BPR Ek II ve III'ün 6 Nolu Maddesine göre*, testler '2010/63/AB Direktifinde belirtilen laboratuvar hayvanlarının korunmasına ilişkin ilgili gereksinimlere uygun olmalıdır'.*

Ayrıca, BPR Ek II ve III'ün 6. maddesi, *'Ekotoksikolojik ve toksikolojik testler durumunda, iyi laboratuar uygulamaları ...* ***veya*** *Komisyon ya da Ajans tarafından eşdeğer olarak kabul edilen diğer uluslararası standartlar ile uyumlu olmalıdır.'*
Şu anda, GLP'ye eşdeğer kabul edilen "başka uluslararası standartlar" bulunmamaktadır.

Bunun yanı sıra, BPR Ek II ve III'ün 6 nolu Maddesi, *'Fiziko-kimyasal özellikler ve güvenlikle ilgili madde verileri hakkındaki testlerin en azından uluslararası standartlara göre yapılmasını belirtmektedir.*. Fiziko-kimyasal özelliklere yönelik test yöntemleri, Test Yöntemleri Yönetmeliğinde (EC No 440/2008) açıklanırken, fiziksel tehlike sınıflandırması amacıyla tercih edilen testler, CLP Yönetmeliği Ek I Bölüm 2'de, Taşımacılık ve Tehlikeli Maddeler Hakkında BM Tavsiyeleri, Test ve Kriterler El Kitabı, UN-MTC'ye (UN, 2009) atıfta bulunularak yapılmaktadır. Uluslararası standartlara göre test, ilgili bir standarda (örn. ISO/IEC 17025, ISO 9001) uygun laboratuvarlar tarafından gerçekleştirilen testler olarak yorumlanmalıdır.

Bununla birlikte, Test Yöntemleri Yönetmeliğinde listelenen yöntemlerin çoğu*, OECD Test Yönergeleri programı çerçevesinde geliştirilmiştir ve verilerin karşılıklı olarak kabulünü mümkün olduğunca geniş bir şekilde sağlamak için İyi Laboratuvar Uygulamaları ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmelidir.* Fiziksel tehlikelerle ilgili yeni testlerin, 1 Ocak 2014 tarihinden itibaren ilgili ve kabul görmüş kalite sistemine uygun olarak veya CLP Yönetmeliği Madde 8(5) kapsamında şart koşulan ilgili ve kabul edilen bir standarda uygun laboratuvarlar tarafından gerçekleştirilmesi gerekir. Test kapsamında ilgili ve kabul edilen standartların geçerli olduğu durumlarda, en son güncellemelerin, örneğin EN ve ISO standartları, kullanılması tavsiye edilir.

BPR DoA'sından önce oluşturulan test verilerinin mevcut olduğu durumlarda, Test Yöntemleri Yönetmeliğinde belirtilenler dışındaki yöntemlerle BPR amaçları doğrultusunda bu tür verilerin yeterliliğine ve Test Yöntemleri Yönetmeliğine göre yeni testler yapma ihtiyacına duruma göre karar verilmelidir. Diğer faktörlerin yanı sıra, omurgalı hayvanlar üzerinde yapılan testleri en aza indirme ihtiyacının da hesaba katılması gerekir (BPR Madde 90 (2)). Böyle bir karar, başvuru için veri toplarken ilk olarak başvuru sahibi tarafından önerilmeli ve daha sonra başvurunun eksiksizliği kontrol edilirken ve böyle bir durum için sağlanan gerekçe onaylanırken yetkili makam tarafından değerlendirilmelidir. Test Yöntemleri Yönetmeliğine uygun olmayan bir test gerçekleştirilmişse, farklılıkların niteliği belirtilmeli ve gerekçelendirilmelidir. Aynı durum kullanılan test protokolündeki sapmalar için de geçerlidir. Test raporunda yeterli ayrıntı olmadığı sürece test protokolü eksiksiz olarak sağlanmalıdır.

Belirli durumlarda, test, (Q)SAR, Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi kullanılarak modelleme ile değiştirilebilir. *Gerekli bilgiler ve kimyasal güvenlik değerlendirmesi hakkında kılavuz Ana Bölüm R.6: QSAR'lar ve kimyasalların gruplandırılması.* ECHA

internet sitesinden erişilebilir. Yeni ve mevcut maddelerin risk değerlendirmesine ilişkin Teknik Kılavuz Dokümanı, bu hususta daha fazla bilgi içermektedir (AB, 2003).

Aktif madde hakkındaki testler, genel olarak kabul gören bir kural kapsamınad madde ile üretildiği haliyle yapılmalıdır. Kimi fiziksel ve kimyasal özellik testleri için, BPR Ek II kolon 1 dipnot 2'de gösterildiği şekilde maddenin saflaştırılmış bir formu test edilmektedir; diğer durumlarda, başvuru sahibi, BPR Ek II kolon 1 dipnot 1'de belirtildiği gibi, saflaştırılmış form veya imal edilmiş form üzerinde test arasında seçim yapmakta serbesttir.

"Üretildiği şekliyle aktif madde", doğal halindeki bir aktif maddedir veya bir üretim süreci sonunda elde edilir. Bu, ürünlerin stabilitesini korumak için gerekli herhangi bir katkı maddesini ve kullanılan işlemden kaynaklanan herhangi bir safsızlığı içerir. Bununla birlikte, maddenin stabilitesini etkilemeden veya kompozisyonunu değiştirmeden ayrılabilen herhangi bir çözücüyü hariç tutar. Ayrıca, maddenin kimliği, saflığı ve safsızlıkları tanımlanmalı ve başvuruya konu olan madde ile kıyaslanabilir olmalıdır.

Araştırmada hayvanların **yerine koyulması** (Replacement), **İyileştirilmesi** (Refinement) ve **Azaltılması** (Reduction) olmak üzere üç R'yi uygulamak için, yeni testler planlanırken şunlar dikkate alınmalıdır: Örneğin akut oral toksisitenin test edilmesi ve buna ek olarak eşdeğer şekilde kullanılabilecek bir veya daha fazla alternatif yöntem gibi, belirli bir amaç için, yerleşik bir EC test yöntemi veya OECD test kılavuzu varsa, daha az sayıda test hayvanı gerektiren ve/veya daha az acıya neden olan test yöntemi kullanılmalıdır. Test hayvanlarını kullanmayan veya test hayvanlarının sayısını azaltan bir dizi alternatif test, geliştirme aşamasında olup, onaylanmalarını takiben yeni testlerin yapılması gerektiğinde bu testler tercih edilecektir.

Aktif madde olarak onaylanmış bir madde (*onaylanmış aktif maddelerin Birlik listesine* dahil edilmiştir), formülasyondaki aktif bileşik ile ilişkilendirilmelidir. Bu, aktif maddeye verilecek isim konusunda değerlendirmeyi yapan CA tarafından duruma göre bir karar alınması gerektiği anlamına gelmektedir. Bu, örneğin basit iyonlar veya farklı moleküler yapılar, prekürsör/aktivatör veya kararsız/parçalanma aktif bileşenler veya çok bileşenli ürünler olabilir. Kullanılan materyalin spesifikasyonlarının ayrıntılı olarak açıklanması gerekir (BPR Ek II Madde 7), yani testlerde kullanılan tüm partiler için kompozisyona dair kısa bir açıklama gereklidir. Aktif madde kullanılarak test yapıldığında, kullanılan materyal, radyoaktif maddenin kullanıldığı durumlar haricinde, ruhsat verilecek preparatların imalatında kullanılacak olanla aynı özelliklere sahip olmalıdır.

Test için kullanılan bir maddenin veya ürünün tüm partileri, onayın uygulandığı tipik ticari materyali temsil etmeli ve üretim konsantrasyon aralığı içinde olmalıdır. Herhangi bir test için, madde veya ürünün kompozisyonu ticari materyal için belirtilenden farklıysa, tüm ayrıntılar sağlanmalıdır. Bu genel kurala ilişkin belirli istisnalar Kılavuzda mevcuttur. Uzun dönem stabilitenin şüpheli olması durumunda, kompozisyon testten önce belirlenmelidir. Uygun olduğu durumlarda, test sırasında kullanılan herhangi bir taşıyıcıdaki maddenin stabilitesinin ayrıntıları da belirtilmelidir. Aktif maddenin saflığı ile ilgili olarak belirli testler kapsamında (örneğin bazı fiziko-kimyasal testler) spesifik şartlar vardır.

Bunun yanı sıra, ilgili test yönergelerinde verilen spesifik kılavuza her zaman uyulmalıdır. Örneğin, aktif madde yerine dönüşüm ürünlerinin test edilmesinin ne zaman uygun olduğuna dair rehber, ilgili test yönergelerinde bulunabilir.

Bazı aktif maddeler, testi engelleyen veya kullanılabilecek yöntemleri sınırlayan özelliklere sahip olabilir. Testi zor olan maddeler özel dikkat gerektirmektedir (OECD, 2000a). Maddenin kimyasal yapısından kaynaklanan zorluklar ortaya çıkabilir (örn. Çözünmeyen maddeler, metaller, kompleks kimyasal karışımlar, oksitleyici maddeler veya yüzey aktif bileşikler (sürfaktanlar).yüzey aktif maddeler). Maddenin aktivitesinden dolayı başka zorluklar da yaşanabilir.

Çalışmaların laboratuvarda veya pilot tesis üretim sisteminde üretilen bir aktif madde kullanılarak yapıldığı durumlarda, test ve değerlendirme amacıyla kullanılan test materyalinin teknik olarak eşdeğer olduğu gerekçelendirilemedikçe, çalışmalar üretildiği şekliyle aktif madde kullanılarak tekrarlanmalıdır. Belirsizlik durumlarında, çalışmaları tekrarlama olasılığına ilişkin bir karara temel teşkil etmesi adına uygun birleştirici çalışmalar sunulmalıdır.

Test yönergeleri genellikle yönteme dair sınırlamalar hakkında bilgi içerir veya belirli özelliklere sahip kimyasalları test ederken yöntemin nasıl değiştirilmesi gerektiğine dair ayrıntılı bilgi sağlar. Spesifik test durumları için ayrı Kılavuz Dokümanlar mevcut olabilir. Örneğin, ara ürünlere ilişkin Kılavuz yayınlanmıştır.

Ara ürünler hakkında Kılavuz. Test edilmesi zor maddeler için test stratejisi tasarlanırken, yeni ve mevcut maddelerin risk değerlendirmesine ilişkin Teknik Rehber Doküman'da sağlanan Kılavuz Bölüm II (AB, 2003) de takip edilmelidir.

Test sonuçları, uygun şekilde ve kullanılan yönergelere göre rapor edilmelidir. Tüm temel çalışmaların özetleri ve tam çalışma raporları, CA'ya iletilen verilere dahil edilmelidir. Talep üzerine ilgili analiz ham veriler temin edilmelidir. Örneğin, ortalama değerlere ek olarak belirli veri noktaları sağlanmalı ve çalışmanın bir denetçi tarafından uygun bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanımak için kalibrasyon denklemleri sağlanmalıdır.

1.5 Bilgilerin verilmemesi ile ilgili kılavuz

Bu kısımda verilecek kılavuz metin, Komisyon tarafından geliştirilme aşamasındadır ve daha sonra kullanıma sunulacaktır. O zamana kadar lütfen Veri Gereksinimleri ilgili TNsG Bölüm 1 Kısım 1.4'e bakınız (AB, 2008a).

1.6 Metabolitlerin ve dönüşüm ürünlerinin test edilmesi

Metabolitlerin veya dönüşüm ürünlerinin etkililikleri için, aktif madde ve biyosidal ürünün kullanımına ilişkin teste dahil edilirler. Metabolitler veya dönüşüm ürünleri etkililik için ayrı ayrı test edilmemelidir.

Olağan testlerle araştırılmayan metabolitlerin oluşum olasılığı, metabolitlerin ve dönüşüm ürünlerinin toksikolojik yönleri için dikkate alınmalıdır. Memelilerde metabolizma çalışmaları için 2.1.8 (bu kılavuzun) nolu kısma bakınız.

Çevresel açısından, risk değerlendirmesiyle ilgili olarak metabolitler şu şekilde ayırt edilebilir:

- Majör metabolit:
  - İncelenen degradasyon çalışmalarının herhangi bir aşamasında aktif maddenin ≥% 10'luk miktarında bulunur veya
  - metabolit, ≥% 5'lik miktarlarda iki ardışık örnekleme noktasında görülür veya
  - çalışmanın sonunda maksimum oluşumuna henüz ulaşılmamıştır, ancak son zaman noktasında aktif maddenin ≥% 5'ini oluşturur;

- Minör metabolit: yukarıdaki kriterleri karşılamayan tüm metabolitler;
- Ekotoksikolojik açıdan ilgili metabolit: aktif maddeyle kıyaslanabilir veya daha yüksek bir tehlike oluşturan herhangi bir minör veya majör metabolit;

Genel olarak, tüm ana metabolitler için ilgili bölümler kapsamında bir çevresel risk değerlendirmesinin yapılması gerekir. Bununla birlikte, ilk adım olarak, veri gözeneklerini doldurmak için mevcut verileri ve uzman değerlendirmesini kullanarak bu metabolitlerin yarı-kantitatif bir değerlendirmesi yeterli olabilir. Her durum için ayrı ayrı kantitatif bir değerlendirme yapılmalıdır.

Endişeye sevk edecek herhangi bir neden olması durumunda, minör metabolitler olan ekotoksikolojik açıdan ilgili metabolitler için de bir risk değerlendirmesinin yapılması gerekir.

1.7 Temel dokümanlar

Yasal metinler

Bu rehber dokümanda belirtilen ve bu kısımda aşağıda listelenen ayrıntılı yasal metinler (ve ayrıca, uygulanabilir olduğunda değişiklikler ve ekler) için lütfen eur-lex bibliyografik internet sitesini ziyaret ediniz: http://eur-lex.europa.eu. veya ECHA internet sitesi: http://echa.europa.eu/regulations/biocidal-products-regulation/legislation.

Yönetmelikler

Avrupa Kimyasallar Ajansını kuran, 1999/45/EC sayılı Direktifte değişiklik yapan ve 793/93 (EEC) sayılı Konsey Yönetmeliği ile 1488/94 (EC) sayılı Komisyon Yönetmeliğini ve 76/769/EEC sayılı Konsey Direktifi ile 91/155/EEC, 93/67/EEC, 93/105/EC ve 2000/21/EC sayılı Komisyon Direktiflerini yürürlükten kaldıran, Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması (REACH) Hakkında, (EC) 1907/2006 sayılı ve 18 Aralık 2006 tarihli Avrupa Parlamentosu ve Konsey Yönetmeliği*; (REACH)*

Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması (REACH) hakkında Avrupa Parlamentosu ve Konseyi'nin (EC) 1907/2006 Sayılı Yönetmeliği uyarınca test yöntemlerini belirleyen 30 Mayıs 2008 tarih ve (EC) 440/2008 sayılı Konsey Yönetmeliği ; (Test Yöntemleri Yönetmeliği)

Maddelerin ve karışımların sınıflandırılması, etiketlenmesi ve ambalajlanması hakkında ve 67/548/EEC ile 1999/45/EC sayılı Direktiflerde değişiklik yapan ve

bunları yürürlükten kaldıran ve (EC) 1907/2006 sayılı Yönetmelikte değişiklik yapan

(EC)1272/2008 sayılı ve 16 Aralık 2008 tarihli Avrupa Parlamentosu ve Konsey Yönetmeliği (CLP Yönetmeliği).

Bitki koruma ürünlerinin piyasaya arz edilmesine ve 79/117/EEC ve 91/414/EEC sayılı Konsey Direktiflerinin yürürlükten kaldırılmasına ilişkin 21 Ekim 2009 tarihli 1107/2009 sayılı Avrupa Parlamentosu ve Konsey Yönetmeliği (PPPR).

Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni ve Kısıtlanması (REACH) hakkında Avrupa Parlamentosu ve Konseyi'nin (EC)1907/2006 Sayılı Yönetmeliği uyarınca test yöntemlerini belirleyen (EC)440/2008 sayılı Yönetmeliğini teknik ilerlemeye uyum amacıyla tadil eden (EU)1152/2010 sayılı 8 Aralık 2010 tarihli Komisyon Yönetmeliği, Gıda ile temas etmesi amaçlanan plastik materyaller ve eşyalar hakkında 14 Ocak 2011 tarih ve (EU)10/2011 sayılı Komisyon Yönetmeliği.

Aktif maddelere dair veri gereksinimleri ile ilgili olarak Avrupa Parlamentosu ve Konseyi'nin (EC)1107/2009 sayılı Yönetmeliğini uygulayan 10 Haziran 2011 tarih ve (EU)544/2011 sayılı Komisyon Yönetmeliği.

Biyosidal ürünlerin piyasaya arz edilmesi ve kullanımına ilişkin 528/2012 (EU) sayılı Avrupa Parlamentosu ve Konseyi Yönetmeliği (BPR).

Maddelerin ve karışımların sınıflandırılması, etiketlenmesi ve ambalajlanması hakkında 1272/2008 sayılı Avrupa Parlamentosu ve Konseyi Yönetmeliğini teknik ve bilimsel ilerlemelere uyum için tadil eden (EU)487/2013 sayılı ve 8 Mayıs 2013 tarihli Komisyon Yönetmeliği.

Direktifler

Üye Ülkelerde içme suyunun çıkarılması için beklenen yüzey suyunun gerekli kalitesine ilişkin 16 Haziran 1975 tarihli 75/440/EEC sayılı Konsey Direktifi.

Yeraltı sularının belirli tehlikeli maddelerin neden olduğu kirliliğe karşı korunmasına ilişkin 17 Aralık 1979 tarihli 80/68/EEC sayılı Konsey Direktifi.

Üye Ülkelerin tehlikeli preparatların sınıflandırılması, ambalajlanması ve etiketlenmesine ilişkin kanun, yönetmelik ve idari hükümlerinin yakınlaştırılmasına ilişkin 7 Haziran 1988 tarih ve 88/379/EEC sayılı Konsey Direktifi.

Biyosidal ürünlerin piyasaya arzına ilişkin 16 Şubat 1998 tarihli ve 98/8/EC sayılı Avrupa Parlamentosu ve Konsey Direktifi; (BPD).

İnsan tüketimine yönelik su kalitesi hakkında 3 Kasım 1998 tarihli 98/83/EC sayılı Konsey Direktifi; (İçme Suyu Direktifi (DWD)). Konsolide sürüm 2009-08-07.

Su politikası alanındaki Topluluk eylemine dair bir çerçeve oluşturan 23 Ekim 2000 tarihli 2000/60/EC sayılı Avrupa Parlamentosu ve Konseyi Direktifi; (AB Su Çerçeve Direktifi, WFD). Konsolide sürüm 2009-06-25.

Avrupa Parlamentosu ve Konseyi'nin 11 Şubat 2004 tarihli ve iyi laboratuvar uygulamalarının incelenmesi ve validasyonu hakkındaki 2004/9/EC sayılı Direktifi (GLP).

İyi laboratuvar uygulamaları ilkelerinin uygulanmasına ilişkin kanunların, yönetmeliklerin ve idari hükümlerin uyumlaştırılması ve kimyasal maddeler üzerinde yapılan testlere dair uygulamaların valisayonuna ilişkin 11 Şubat 2004 tarihli Avrupa Parlamentosu ve Konseyi'nin 2004/10/EC Direktifi (GLP).

Yeraltı sularının kirlilik ve bozunmaya karşı korunmasına ilişkin 12 Aralık 2006 tarihli Avrupa Parlamentosu ve Konsey Direktifi 2006/118/EC, Yeraltı Suyu Direktifi.

82/176/EEC, 83/513/EEC, 84/156/EEC, 84/491/EEC, 86/280/EEC sayılı Konsey Direktiflerini tadil eden ve sonrasında yürürlükten kaldıran ve Avrupa Parlamentosu ve Konseyi'nin 2000/60/EC sayılı Direktifini tadil eden Avrupa Parlamentosu ve Konseyi'nin 16 Aralık 2008 tarihli su politikası alanında çevresel kalite standartları hakkında 2008/105/EC sayılı Direktifi.

Bilimsel amaçlarla kullanılan hayvanların korunmasına ilişkin 22 Eylül 2010 tarihli ve 2010/63/EU sayılı Avrupa Parlamentosu ve Konseyi Direktifi.

Kararlar

2000/532/EC: Atıklara ilişkin 75/442/EEC sayılı Konsey Direktifi Madde 1(a) uyarınca atıkların bir listesini oluşturan Kararın ve tehlikeli atıklara ilişkin 91/689/EEC sayılı Konsey Direktifinin 1(4) nolu Maddesi uyarınca tehlikeli maddelerin bir listesini oluşturan 94/904/EC sayılı Konsey Kararının yerine geçen 3 Mayıs 2000 tarihli Komisyon Kararı.

1.8 Test yöntemleri ve standartlarının kaynakları

AFNOR Standartları, Fransız Standardizasyon Enstitüsü AFNOR internet sitesinden satın alınabilir (http://www.afnor.org/en/).

ASTM Standartları, Amerikan Test Yöntemleri Derneği, West Conshohocken, Pennsylvania, ABD'den elde edilebilir (http://www.astm.org).

TCIPAC yöntemleri, Uluslararası Ortak Pestisit Analiz Konseyi'nden satın alınabilir (http://www.cipac.org).

DIN Standartları, Alman Standardizasyon Enstitüsü DIN internet sitesinden satın alınabilir (http://www.din.de).

EC yöntemleri, Avrupa Birliği'nin Resmi Gazetesinde yayınlanmaktadır. Test yöntemleri, Test Yöntemleri Yönetmeliğinde (440/2008 Sayılı Yönetmelik (EC)) açıklanmaktadır. Gerektiğinde yeni yöntemlerle düzenli olarak güncellenirler.

EPPO Yönergeleri, Avrupa ve Akdeniz Bitki Koruma Teşkilatı (EPPO) Sekreterliğinden, Paris, Fransa'dan alınabilir (http://www.eppo.int/).

Ulusal standartlar olarak aktarılmış Avrupa Standartları (CEN standartları), Avrupa Standardizasyon Komitesi'nin (CEN) Ulusal Üyeleri ve Bağlı Kuruluşlarından satın alınabilir. CEN Ulusal Üyeleri için iletişim bilgileri ve ayrıca taslak Avrupa Standartları, CEN Merkez Sekreterliği, Brüksel, Belçika'dan (http://www.cen.eu) elde edilebilir.

ISO Uluslararası Standartları: siparişler normalde birincil ISO satış temsilcileri olan ISO üye kuruluşlarına (ABD dışındaki kullanıcılar, ABD merkezli bir sağlayıcıdan İnternet'e abone oluyorlarsa, ülkelerindeki ISO standartlarını sipariş etmek için ISO üye listesine başvurmalıdır) veya üye kuruluşun bulunmadığı ülkelerdeki müşteriler için ISO Merkez Sekreterliği, Cenevre, İsviçre'ye gönderilmelidir (http: // www. iso.org/iso/store.htm).

OECD test yöntemleri doğrudan internet adreslerinden alınabilir (http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals_chem_guide_pkg-en).

ABD EPA Önleme, Pestisit ve Toksik Maddeler Test Yönergeleri EPA internet sitesinden alınabilir (http://www.epa.gov/ocspp/pubs/frs/home/testmeth.htm).

VDI Yönergeleri, VDI, Alman Mühendisler Birliği internet sitesinden edinilebilir (http://www.vdi.de).

2. BÖLÜM A: Aktif Maddelere Yönelik Dosya Gereksinimleri

BPR Ek II, Başlık 1,8 Metabolizma dahil olmak üzere insan ve hayvan için toksikolojik profil

Okuyucu için NOTNOTU:

Aşağıdaki kısım başlıkları, çapraz referans kolaylığı için BPR Ekindeki ilgili kısım/maddeye ilişkin referans içerir.

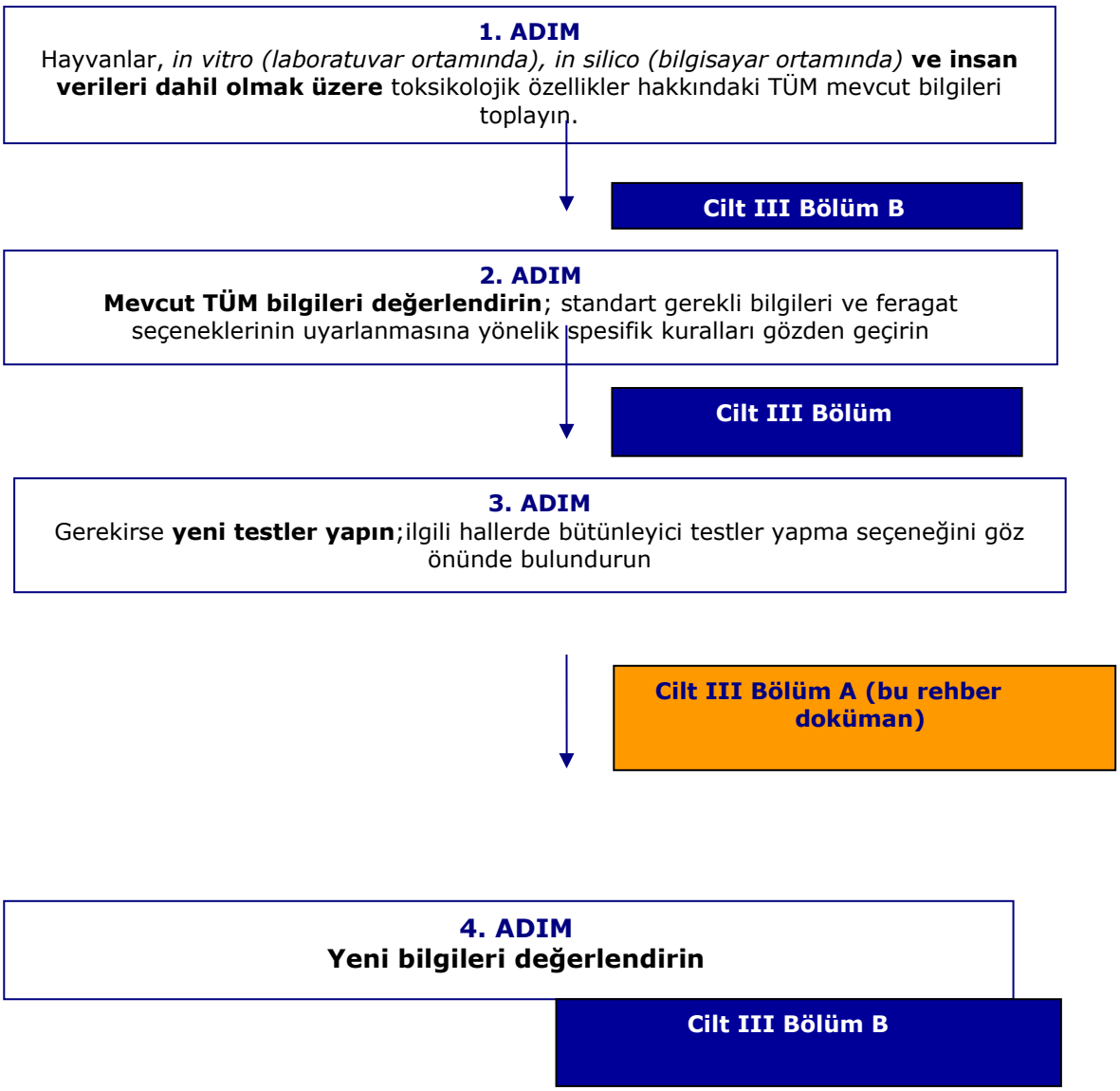
2.1 8. Metabolizma dahil olmak üzere insan ve hayvan için toksikolojik profil

Testi başlatmadan önce dikkat edilmesi gerekenler

Testi başlatmadan önce mevcut bütün veriler, ağır etkiler, ciddi spesifik sistem veya hedef organ toksisitesi (örn. nörotoksisite veya immünotoksisite), gecikmiş etkiler veya kümülatif toksisiteye dair herhangi bir kanıt için dikkatle incelenmelidir. Dikkat edilecek hususlar kapsamında, diğer düzenleyici programlar için gerçekleştirilen/teslim edilen testler de göz önünde bulundurulmalıdır. Toksisite ile ilgili mevcut bütün bilgiler, yeni bir çalışma için doz aralığı seçilirken dikkate alınmalıdır. Bir etkinin mevcut OECD Test Kılavuzları tarafından yeterince kapsanmadığına dair endişeler varsa, spesifik çalışma protokolleri kullanılabilir. OECD Test Kılavuzundan sapıldığı durumlarda, gerekçe sunulmalıdır. Bu spesific çalışma protokollerinin, doz yanıt ilişkisi, toksik etki eşiği ve toksik etkilerin doğasının anlaşılması dahil olmak üzere bu tehlikelerin yeterli bir şekilde karakterize edilmesini sağlamak için duruma göre tasarlanması gerekir. Spesifik ihtiyaçların kapsanması için çalışma protokolünde yapılacak bir değişiklik, değerlendirmeyi yapan Üye Devlete danışarak yapılacaktır.

BPR kapsamında ele alınacak sonlanma noktaları, birbirleriyle bağlantılıdır, bu nedenle hangi testlerin hangi sırada ve bunların hangi sırada yapılması gerektiğine karar vermek için bazı durumlarda ardışık testlerin göz önünde bulundurulması gerekir. Bunun nedeni, bir çalışmadan elde edilen bulguların, diğer sonlanma noktalarının test edilmesini gereksiz hale getirebilecek sınıflandırma ve etiketleme ve risk yönetimi önlemleri üzerindeki etkisidir.

Şekil 3, bu kısım ile maddelerin toksikolojik profili ve Tehlike Değerlendirmesi ile ilgili gerekli bilgiler arasındaki ilişkiyi gösterir (bkz. *BPR Cilt III İnsan Sağlığı Bölümleri B + C).* Aşağıdaki kısımlarda açıklanan her bir toksikolojik sonlanma noktası ve ilgili gerekli bilgiler ile ilgili olarak ilgili yerlerde entegre test stratejileri (ITS) kullanılarak daha fazla test yapma ihtiyacına karar vermek için öncelikle 1. ve 2. adımların ele alınması gerekir.



Şekil 3 BPR kapsamındaki gerekli bilgilerin sağlanmasına yönelik aşamalı yaklaşımın şematik temsili

Hayvan verilerinin raporlanmasına dair genel hususlar

Sunulan geçmiş kontrol verilerinin, aynı türden ve suştan olması, aynı laboratuvarda benzer koşullar altında muhafaza edilmesi ve eş zamanlı çalışmalardan temin edilmesi gerekir. Diğer laboratuvarlardan elde edilen ek geçmiş kontrol verileri, ek bilgi olarak ayrıca bildirilebilir.

Sağlanan geçmiş kontrol verilerine ilişkin bilgiler şunları içermelidir:

(a) Tedarikçinin, birden fazla coğrafi konuma sahip olması durumunda, tür ve suşun tanımı, tedarikçinin adı ve spesifik koloni tanımı;

(b) laboratuvarın adı ve çalışmanın yürütüldüğü tarihler;

(c) Besinin türü veya markası ve mümkün olan durumlarda tüketilen besin miktarı dahil olmak üzere hayvanların muhafaza edildiği genel koşullara dair açıklama;

(d) Kontrol hayvanlarının çalışmanın başlangıcında ve öldürüldükleri zamanki gün cinsinden yaklaşık yaşları ve ağırlıkları;

(e) Kontrol grubunda çalışma sırasında veya çalışmanın sonunda gözlemlenen ölüm sistematiği ve diğer ilgili gözlemler (hastalıklar, enfeksiyonlar gibi);

(f) laboratuvarın ve çalışmadaki patolojik verileri toplamak ve yorumlamaktan sorumlu bilim insanlarının adları;

(g) karsinojenite çalışmaları için: herhangi bir insidans verisinin ortaya çıkmasına yönelik olarak birleştirilebilecek tümörlerin doğasına ilişkin bir açıklama.

Geçmiş kontrol verileri, faydalı oldukları durumlarda, mutlak değerlere ek olarak yüzde ve göreli veya dönüştürülmüş değerlerin sağlanmasıyla her bir çalışma için ayrı ayrı sunulmalıdır. Kombine veya özet verilerin sunulması durumunda, bu verilerin, değer aralığı, ortalama, medyan ve uygun olan durumlarda standart sapma ile ilgili bilgileri içermesi gerekir.

Test edilen dozlar, test edilen en yüksek doz dahil olmak üzere kısa dönem testlerin sonuçlarına göre ve ilgili çalışmaların planlanması sırasında mevcut olması durumunda metabolizma ve toksikokinetik verilere dayalı olarak seçilmelidir. Doz seçimi, aktif maddenin ve/veya metabolitlerin sistemik mevcudiyeti vasıtasıyla ölçülen absorbsiyon doygunluğu gibi toksikokinetik verileri dikkate almalıdır.

Aşırı toksisiteye neden olan dozların, gerçekleştirilecek değerlendirmelerle ilgilisi olduğu varsayılmamalıdır. Aktif maddenin kan konsantrasyonunun belirlenmesi (örneğin Tmax civarında), uzun dönem tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında göz önünde bulundurulmalıdır.

2.1.1 8.1. Cilt irritasyonu veya cilt korozyonu

BPR Ek II 8.1.2. nolu madde *bu sonlanma noktasının, Test Yönergesi B.4 Ekinde belirtilen cilt irritasyonu ve korozyonu ile ilgili olarak ardışık test stratejisine göre yürütülmesi gerektiğini belirtir. Akut Toksisite – Cilt İrritasyonu/Korozyon ((EC) 440/2008 Nolu Yönetmelik Ek B.4.).*

1. ve 2. Adım ve bilgilerin toplanması ve değerlendirilmesi

Mevcut bilgilerin değerlendirilmesiyle ilgili daha fazla bilgiyi (insan dışı deneklerden elde edilen veriler: fizikokimyasal özellikler, gruplama, (Q)SAR'lar ve uzman sistemler, *in vitro veriler*; insan verileri ve hayvan verileri), *CLP kriterlerinin uygulanmasına ilişkin kılavuz* ve *BPR Cilt III İnsan Sağlığı - B + C Bölümlerinde* bulabilirsiniz.

Prensip olarak, cilt irritasyonu/korozyonu ile ilgili gereklilikler, aşağıdaki durumlarda uygulanmaz:

1. Mevcut bilgiler, cildi aşındıran veya cildi irrite edici olarak sınıflandırılan kriterlerin karşılandığını gösterir.
2. Madde, güçlü bir asit (pH <2) veya bazdır (pH> 11,5).
3. Madde, oda sıcaklığında, havada kendiliğinden yanabilir.
4. Madde, cilt ile temas etmesi halinde çok toksik olarak sınıflandırılır.
5. Deri yoluyla gerçekleştirilen bir akut toksisite çalışması, sınır doz seviyesine (2000 mg/kg vücut ağırlığı) kadar cilt irritasyonunu göstermez.

3. Adım Yeni test verilerinin oluşturulması

Yukarıdaki 1. ve 2. adımlardaki analizlerden sonra, olası cilt irritasyonu veya cilt korozyonunu değerlendirmek için başka bir teste ihtiyaç vardır, bu kapsamda, aşağıdaki test yöntemleri kullanılabilir. Aşağıda açıklanan test yöntemlerine ek olarak, cilt irritasyonu/korozyonu ile ilgili yeni OECD onaylı testler mevcut olduğunda, test stratejisini belirlerken göz önünde bulundurulmalıdır. Herhangi bir güncelleme için, OECD Test Yönergesi programının yanı sıra ECVAM tarafından sağlanan validasyona tabi olan hayvan dışı test yöntemlerine düzenli olarak başvurulmalıdır.

Testler, özellikle tepkilerin tersine çevrilebilirliği ile ilgili olarak cildin derecesi ve doğası hakkında bilgi sağlayacaktır.

1. Cilt korozyonu testi (*in vitro* testler*vitro*testler)

Yukarıdaki 1. ve 2. adımlardakiadımda gerçekleştirilen analizlerden sonra, olası cilt korozyonunu değerlendirmek için başka bir teste ihtiyaç varsa, aşağıdaki yöntemlerden biri kullanılabilir.

Cilt korozyonu test yöntemleri

- EC yöntemi B.40 *In vitro* cilt korozyonu: Transkutanöz Elektriksel Direnç Testi (TER);
- OECD Test Yönergesi 430: *In vitro* Cilt Korozyonu: Transkutanöz Elektriksel Direnç Testi;
- EC yöntemi B.40 bis *In vitro* cilt korozyonu: İnsan Cildi Modeli Testi;
- OECD Test Yönergesi 431: *In vitro* Cilt Korozyonu: İnsan Cildi Modeli Testi;
- OECD Test Yönergesi 435: *In vitro* Cilt Korozyonuna Yönelik Membran Bariyer Test Yöntemi.

Test Yönergesi protokolü kapsamında tanımlanabilecek spesifik sınırlamalar, bir test gerçekleştirilmeden önce veya elde edilen test sonuçlarının yorumlanması sırasında dikkate alınmalıdır.

Maddenin, test sonrasında cilt korozyonu ile ilgili mevcut OECD ve/veya EC test yönergelerine göre korozif özellikler göstermesi durumunda, CLP Kriterlerinin (ECHA) Uygulanmasına ilişkin Kılavuz cilt korozyonunun sınıflandırılması bağlamında dikkate alınmalıdır.

Madde, cilt korozyonu ile ilgili mevcut OECD ve/veya EC test yönergelerine göre korozif özellikler göstermezse, cilt irritasyonu ile ilgili teste aşağıda belirtilen şekilde devam ediniz.

2. Cilt irritasyonu testi (*in vitro* analizler)

Bir aktif maddenin cilt irritasyonu potansiyelini incelemek için aşağıdaki testlerin kullanılması gerekir.

Cilt irritasyonu ile ilgili test yöntemleri:

- EC yöntemi B.46 *In vitro* cilt irritasyonu: yeniden yapılandırılmış insan epidermis modeli testi;
- OECD Test Yönergesi 439 *In vitro* Cilt İrritasyonu: Yeniden Yapılandırılmış İnsan Epidermis Modeli Testi;

Test Yönergesi protokolü kapsamında tanımlanabilecek spesifik sınırlamalar, bir test gerçekleştirilmeden önce veya elde edilen test sonuçlarının yorumlanması sırasında dikkate alınmalıdır.

3. Cilt irritasyonu testi (*in vitro* testler)

Maddenin cilt irritasyonu potansiyelini incelemek için gerçekleştirilecek *in vitro* testinin uygulanması ile ilgili spesifik sınırlamaların olması durumunda, *in vivo* testi, yeterli gerekçe sunmak kaydıyla son çare olarak aşağıdaki test yönergesi protokolü uyarınca gerçekleştirilebilir: EC yöntemi B.4 Akut Toksisite: Cilt İrritasyonu/ Korozyonu, OECD Test Yönergesi 404: Akut Cilt İrritasyonu/Korozyonu.

2.1.2 8.2. Göz irritasyonu

BPR Ek II 8.1.2. nolu madde*, bu sonlanma noktasının değerlendirilmesinin, Test Yönergesi B.5 Akut Toksisite: Göz İrritasyonu/ Korozyonu (440/2008 Sayılı Yönetmeliğin (EC) Ek B.5'i) nolu Ekinde belirtilen göz irritasyonu ve korozyonu ile ilgili olarak ardışık test stratejisine göre yürütülmesi gerektiğini belirtir.*

1. ve 2. Adım, bilgilerin toplanması ve değerlendirilmesi

Mevcut bilgilerin değerlendirilmesiyle ilgili daha fazla bilgiyi (insan dışı deneklerden elde edilen veriler: fizikokimyasal özellikler, gruplama, (Q)SAR'lar ve uzman sistemler, *in vitro veriler*; insan verileri ve hayvan verileri), *CLP kriterlerinin uygulanmasına ilişkin kılavuz* ve *BPR Cilt III İnsan Sağlığı - B + C Bölümlerinde* bulabilirsiniz.

Prensip olarak, göz irritasyonu ile ilgili gerekli bilgiler, aşağıdaki durumlarda geçerli değildir:

1. Mevcut bilgiler, gözleri irrite etmesi veya gözlerde ciddi hasara yol açması nedeniyle maddenin sınıflandırılmasına dair kriterlerin karşılandığını belirtir veya
2. Madde, cilt için korozif olarak sınıflandırılır ya da
3. Madde, kuvvetli bir asit (pH <2,0) veya bazdır (pH> 11,5) veya
4. Madde, oda sıcaklığında havada kendiliğinden yanabilir.

3. Adım, yeni test verilerinin oluşturulması

Yukarıdaki 1. ve 2. adımlardaki analizlerden sonra, olası göz irritasyonunu değerlendirmek için başka bir teste ihtiyaç duyulursa, aşağıdaki test yöntemleri kullanılabilir. Aşağıda açıklanan test yöntemlerine ek olarak, göz irritasyonu ile ilgili yeni OECD onaylı testler mevcut olduğunda, test stratejisini belirlerken göz önünde bulundurulmalıdır. Herhangi bir güncelleme için, OECD Test Yönergesi programının yanı sıra ECVAM tarafından sağlanan validasyona tabi olan hayvan dışı test yöntemlerine düzenli olarak başvurulmalıdır.

Testler, özellikle tepkilerin tersine çevrilebilirliği ile ilgili olarak gözün derecesi ve doğası ile ilgili mukoza membranı irritasyonu hakkında bilgi sağlayacaktır.

1. Göz irritasyonu testi (*in vitro* testler)

Yukarıdaki 1. ve 2. adımlardaki analizlerden sonra, olası göz irritasyonunu değerlendirmek için başka bir teste ihtiyaç duyulursa, aşağıdaki testler kullanılabilir.

Göz irritasyonu ile ilgili test yöntemleri:

- OECD Test Yönergesi 437: Oküler Koroziflerin ve Ciddi İrritantların Tanımlanmasına Yönelik Sığır Kornea Opasitesi ve Geçirgenlik Testi Yöntemi.
- EC yöntem B.47 Oküler koroziflerin ve ciddi irritanların tanımlanmasına yönelik sığır kornea opasitesi ve geçirgenlik testi yöntemi (1152/2010 Sayılı (EC) Yönetmelik Eki).
- OECD Test Yönergesi 438:Oküler Koroziflerin ve Ciddi İrritantların Tanımlanmasına Yönelik İzole Tavuk Gözü Test Yöntemi.
- EC yöntem B.48 Oküler koroziflerin ve ciddi irritanların tanımlanmasına yönelik izole tavuk gözü test yöntemi (1152/2010 Sayılı (EC) Yönetmelik Eki).

Test Yönergesi protokolü kapsamında tanımlanabilecek spesifik sınırlamalar, bir test gerçekleştirilmeden önce veya elde edilen test sonuçlarının yorumlanması sırasında dikkate alınmalıdır.

Yukarıda belirtilen test yöntemleri, oküler koroziflerin ve ciddi irritanların tanımlanması için uygundur. Olumsuz sonuçların elde edilmesi durumunda, doğrulanmış bir yöntem varsa, irrite edici olmayan maddelerin tanımlanması için de uygun bir *in vitro* test yöntemi kullanılarak göz irritasyonunu irritasyonu değerlendirilebilir. Bu gibi bir yöntemin mevcut olmaması durumunda, göz irritasyonu testine devam edin (*in vivo* testleri).

2. Göz irritasyonu testi (*in vivo analizler*)

Yukarıda açıklanan *in vitro* testlerinden negatif sonuçlar alınması ve oküler irrite edici ve korozif olmayan maddelerin tespit edilmesine yönelik uygun *in vitro* test yöntemlerinin olmaması durumunda, aşağıdaki test yönergesi protokollerinden biri ile akut toksisite göz irritasyonu testinin yapılması gerekir.

Göz irritasyonu ile ilgili test yöntemleri

- EC yöntemi B.5 Akut toksisite: göz irritasyonu/korozyonu.
- OECD Test Yönergesi 405: Akut göz irritasyonu/korozyonu.

aşağıdaki test yönergesi protokollerinden biri ile akut toksisite göz irritasyonu testinin yapılması gerekir.

- irritasyonu/korozyonu.

İnhale İrritasyonu

İnhale irritasyonu ile ilgili mevcut bir standart test ve OECD TG yoktur ve Biyosidal Ürünler Yönetmeliği kapsamında inhale irritasyonu ile ilgili herhangi bir test gereksinimi bulunmamaktadır. Sonuç olarak, inhale irritasyonu, bu Kılavuzda önerilen test stratejileri içerisinde yer almamaktadır. Bununla birlikte, bir maddenin potansiyel inhale yolu irritasyonu hakkında kanıt sağlayan mevcut verilerin dikkate alınması gerekir. Bunun yanı sıra, yerel dermal veya oküler korozyon/irritasyon ile ilgili veriler, inhale sonlanma noktasıyla ilgili bilgiler içerebilir ve bu bilgiler incelenebilir. Buna ek olarak, mesleki maruziyetlerle ilişkili semptomların tespit edildiği durumlardan elde edilen bilgiler, bir maddenin inhale irritasyonuna dair gücünü karakterize etmek için durum bazında kullanılabilir. Akut ve tekrarlanan doz inhalasyon toksisite çalışmalarından elde edilen bilgiler de, maddenin belirli bir konsantrasyon seviyesinde veya aralıkta inhale irritasyonuna neden olduğunu göstermek için yeterli kabul edilebilir. Verilerin, maruziyet koşulları bağlamında dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekir (yeterli belgelendirme gereklidir). Olası karıştırıcı faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.

İnhale irritasyonu ile ilgili mevcut bütün verilerin değerlendirilmesine dair ek hususları, *BPR Cilt III İnsan Sağlığı, B+C Bölümlerinde* bulabilirsiniz.

2.1.3 8.3. Cilt hassasiyeti

BPR Ek II 8.3 nolu madde, *bu sonlanma noktasının değerlendirilmesinin, aşağıdaki ardışık adımlardan oluştuğunu belirtir:*

1. *Mevcut insan, hayvan ve alternatif verilerin değerlendirilmesi.*
2. *in vivo testi.*

1. ve 2. Adım ve bilgilerin toplanması ve değerlendirilmesi

Mevcut insan, hayvan ve alternatif verilerin değerlendirilmesi

Mevcut bilgilerin değerlendirilmesiyle ilgili daha fazla bilgiyi (insan dışı deneklerden elde edilen veriler: fizikokimyasal özellikler, gruplama, (Q)SAR'lar ve uzman sistemler, *in vitro veriler*; insan verileri ve hayvan verileri), *CLP kriterlerinin uygulanmasına ilişkin kılavuz* ve *BPR Cilt III İnsan Sağlığı - B + C Bölümlerinde* bulabilirsiniz.

Buna ek olarak, *in vivo testinin, aşağıdaki durumlarda gerçekleştirilmesi gerekmez:*

- *Mevcut bilgiler, maddenin cilt hassasiyeti veya cilt korozivitesi bağlamında sınıflandırılması gerektiğini gösterir veya*
- *Madde, güçlü bir asit (pH <2,0) veya bazdır (pH> 11,5).*

Bununla birlikte, bir maddenin cilt hassasiyeti ile ilgili olarak test yapılması ihtiyacına dair karar, yukarıdaki koşullardan birini veya her ikisini karşıladığı zaman, uzman görüşü gerektirir. Aktif maddeden cilt hassasiyeti ile ilgili olarak elde edilen bilgiler, ilgili maddeyi içeren ürünlerin bu özellik kapsamında değerlendirilmesi için kullanılacağından, bir maddenin aşındırıcı konsantrasyonlarının hala hassaslaştırıcı özelliklere sahip olup olmadığı dikkate alınmalıdır (ayrıca bu kılavuzun 2.1.3 nolu kısmına bakınız). Bir korozif veya güçlü asit ya da güçlü baz maddenin test edilmesine yönelik karar verme sürecinde, 1. ve 2. adımlarda belirtilen mevcut bilgiler göz önünde bulundurulmalıdır. Hassaslaştırma potansiyeline sahip korozif konsantrasyonların ele alınmasıyla ilgili *CLP Kriterlerinin Uygulanmasına Dair Kılavuzda* belirtilen eklenebilirlik kavramına ilişkin herhangi bir hassasiyet sınırlaması, biyodisal ürünün hassaslaştırma potansiyelini değerlendirmek için aktif maddeden elde edilen verilerin kullanılması kapsamında göz önünde bulundurulmalıdır.

3. Adım Yeni test verilerinin oluşturulması

Yukarıdaki 1. ve 2. adımlardaki analizlerden sonra, olası cilt hassasiyetini değerlendirmek için başka bir teste ihtiyaç varsa, aşağıdaki test yöntemleri kullanılabilir. Aşağıda açıklanan test yöntemlerine ek olarak, cilt hassasiyeti ile ilgili yeni OECD onaylı testler mevcut olduğunda, test stratejisini belirlerken göz önünde bulundurulmalıdır. Herhangi bir güncelleme için, OECD Test Yönergesi programının yanı sıra ECVAM tarafından sağlanan validasyona tabi olan hayvan dışı test yöntemlerine düzenli olarak başvurulmalıdır.

1. Cilt hassasiyeti testi (*in vivo*testi)

Murin Lokal Lenf Düğümü Testi (LLNA) ve uygun olan durumlarda testin indirgenmiş versiyonu, in vivo testi için ilk seçenektir.

Cilt hassasiyeti ile ilgilim test yöntemleri:

- EC yöntemi B.42 Cilt hassasiyeti: Lokal lenf düğümü testi.
- OECD Test Yönergesi 429: Cilt Hassasiyeti: Lokal Lenf Düğümü Testi.
- OECD Test Yönergesi 442A: Cilt Hassasiyeti - Lokal Lenf Düğümü Testi: DA.
- OECD Test Yönergesi 442B: Cilt Hassasiyeti - Lokal Lenf Düğümü Testi: BrdU-ELISA.

LLNA testi tarafından sağlanan bilgiler, cilt hassasiyeti ile ilgili eşik seviyelerinin belirlenmesi için yeterli olmalıdır. Test Yönergesi protokolü kapsamında tanımlanabilecek spesifik sınırlamalar, bir test gerçekleştirilmeden önce veya elde edilen test sonuçların yorumlanması sırasında dikkate alınmalıdır.

Başka bir cilt hassasiyeti testi kullanılırsa, buna dair bir gerekçe belirtilir.

LLNA testinin belirli bir kimyasal sınıf için uygun olmadığı düşünülürse, cilt hassasiyetinin değerlendirilmesi için aşağıda belirtilen diğer OECD Test Yönergesi protokolleri kullanılabilir:

- EC yöntemi B.6: Cilt Hassasiyeti.
- OECD Test Yönergesi 406: Cilt Hassasiyeti..

2.1.4 8.4. İnhale hassasiyeti (ADS)

İnhale hassasiyeti ile ilgili mevcut bir standart test ve OECD test yönergesi mevcut değildir. Cilt hassaslaştırıcı olarak tanımlanan aktif bir madde, potansiyel olarak aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olabildiği için, dermal hassasiyet sonrasında ortaya çıkan olası inhale hassasiyetinin, uygun testlerin mevcut olması veya inhale hassasiyeti etkilerine dair belirtilerin olması durumunda dikkate alınması gerekir.

Bir maddenin inhale hassasiyetine neden olma potansiyelinin değerlendirilmesi, mevcut verilerin (insan dışı deneklerden elde edilen veriler: fiziko-kimyasal özellikler, gruplama, (Q)SAR'lar ve uzman sistemler, *in vitro* veriler; insan verileri ve hayvan verileri), değerlendirilmesi, immünotoksisite değerlendirmesi sonucu (bu kılavuzun 2.1.13.4 nolu kısmına bakınız) ve *CLP kriterlerinin uygulanmasına ilişkin kılavuz* ve *BPR Cilt III İnsan Sağlığı - B + C Bölümlerine* dair düşünceleri de içermelidir.

Aşağıdaki bilgiler, mevcut olduğu durumlarda sağlanmalıdır:

- Çalışanların ve maruz kalan diğer kişilerin hassasiyeti/alerjenitesi hakkında bilgiler temin edilmeli ve ilgili olduğu durumlarda, herhangi bir aşırı duyarlılık insidansı dahil edilmelidir.
- Raporların, ayrıca sıklık, seviye, süre, gözlemlenen semptomlar, maruz kalan popülasyonun büyüklüğü ve diğer ilgili verilere ait ayrıntıları içermesi gerekir.
- Maddenin spesifik aşırı inhale duyarlılığına yol açtığına dair kanıtlar, genellikle insan deneylerine ait verilere dayalı olacaktır. Hem tıbbi hem de mesleki geçmişi içeren klinik geçmiş veriler ve maddeye maruziyetle ilgili olarak uygun akciğer fonksiyonları testlerinden elde edilen raporlar, mevcut olmaları durumunda sunulmalıdır.
- Aşağıdaki belirtildiği şekilde diğer destekleyici kanıtlara dair raporların da sunulması gerekir:
  - Aşırı inhale duyarlılığına neden olduğu bilinen maddelerle ilgili kimyasal yapı;
  - *In vivo* immünolojik testler;
  - *In vitro* immünolojik testler;
  - Diğer spesifik ancak immünolojik olmayan eylem mekanizmaları belirten çalışmalar
  - Pozitif bir bronşiyal uyarım testinden elde edilen veriler.

2.1.5 8.5 Mutajenisite

BPR Ek II 8.5 nolu madde *bu sonlanma noktasının değerlendirilmesinin, aşağıdaki ardışık adımlardan oluştuğunu belirtir:*

- *Mevcut in vivo genotoksisite verilerine dair bir değerlendirme,*
- *Bakterilerdeki gen mutasyonlarına dair in vitro testi, memeli hücrelerinde in vitro sitojenite testi ve memeli hücrelerinde in vitro gen mutasyon testi gereklidir,*
- *Pozitif sonuca sahip herhangi bir in vitro genotoksisite çalışması olması durumunda, uygun in vivo genotoksisite çalışmaları dikkate alınmalıdır.*

Genotoksisite testi, tek bir genin veya gen segmentlerinin, bir gen bloğunun veya kromozomların miktarında veya yapısında kalıcı aktarılabilir değişikliklere neden olabilecek maddelerin tespit edilmesi için kullanılan bir tarama programıdır.

Genotoksisite testinin amaçları şunlardır:

- genotoksik potansiyeli öngörmek;
- genotoksik kanserojenleri, erken bir aşamada tanımlamak;
- Genetik bozukluklara yol açabilen germ hattı mutasyonlarına neden olan bazı kanserojenlerin ve üreme veya gelişimsel toksik maddelerin etki mekanizmasını açıklamak.

İn vitro veya *in vivo* testlerde, test gereksinimlerine bağlı olarak uygun doz seviyeleri kullanılmalıdır. Her aşamadaki sonuçların yorumlanmasına bağlı olarak daha yüksek aşamalı testlerin seçimi ile birlikte kademeli bir yaklaşım benimsenmelidir.

Bakterilerdeki gen mutasyonlarına dair en az bir *in vitro testi*, memeli hücrelerindeki sitojenite için bir test ve memeli hücrelerindeki gen mutasyonuna dair en az bir test gereklidir.

1. ve 2. adım ve bilgilerin toplanarak değerlendirilmesi

Mevcut bilgilerin değerlendirilmesiyle ilgili daha fazla bilgiyi (insan dışı deneklerden elde edilen veriler: fizikokimyasal özellikler, gruplama, (Q)SAR'lar ve uzman sistemler, *in vitro* veriler; insan verileri ve hayvan verileri), *CLP kriterlerinin uygulanmasına ilişkin kılavuz* ve BPR Cilt III İnsan Sağlığı, Ölçme ve Değerlendirmede (B + C Bölümlerin) bulabilirsiniz.

Adım Mevcut bilgilerin toplanması ve değerlendirilmesi

3. Adım Yeni test verilerinin oluşturulması

Yukarıdaki 1. ve 2. adımlardaki analizlerden sonra, in vitro genotoksisite potansiyelini değerlendirmek için daha ileri testlere ihtiyaç duyulursa, aşağıdaki test yöntemleri kullanılabilir. Aşağıda açıklanan test yöntemlerine ek olarak, genotoksisite ile ilgili yeni OECD onaylı testler mevcut olduğunda, test stratejisini belirlerken göz önünde bulundurulmalıdır. Herhangi bir güncelleme için, OECD Test Yönergesi programının yanı sıra ECVAM tarafından sağlanan validasyona tabi olan hayvan dışı test yöntemlerine düzenli olarak başvurulmalıdır.

(a) Genotoksisite testi (*in vitro* analizler)

İn vitro genotoksisitesinin araştırılması için uygulanacak test yönergesi protokolleri, aşağıda listelenmiştir (bu kılavuzun 2.1.5 nolu kılavuzuna bakınız). Bunların, bu bölümde açıklanan bazı hususların yanı sıra bu sonlanma noktasına dair mevcut bilgiler ve değerlendirme göz önünde bulundurularak kullanılması gerekir (bkz. 1. ve 2. adımlar).

Gen mutasyonu ve klastojenite/anöploidinin Ames ve *in vitro* mikronükleustan (IVM) oluşan bir dizi testte gen mutasyonu ve klastojenite / anöploidi tespit edilirse, başka *in vitro* test yapılmasına gerek yoktur.

Bir *in vitro* mikronükleus testinde mikronükleus oluşumuna dair belirtiler olması halinde, anöjenik veya klastojenik bir yanıt olup olmadığını netleştirmek için uygun boyama prosedürleriyle daha fazla test yapılmalıdır. Anöjenik yanıta dair daha fazla araştırma, anöjenik yanıtla (özellikle ayrılmama için) ilgili eşik mekanizması ve eşik konsantrasyonuna dair yeterli kanıtın olup olmadığına karar verebilmek için düşünülebilir.

Bir aralık bulma testinde gösterildiği gibi yüksek düzeyde bakteriyostatik özellikler sergileyen aktif maddelerin, en azından bir *in vitro* gen mutasyonuna dair memeli hücre testi ile ya Fare Lenfoma Testi (MLA) ya da Hprt gen mutasyon testi ile test edilmesi gerekir. Ames testinin yapılmamasına dair bir gerekçe sunulmalıdır.

Standart test dizisinde negatif sonuçlara sahip, yapısal uyarılar taşıyan aktif maddeler için, standart testlerin bu uyarılar için optimize edilmemiş olması durumunda, ek test gerekebilir. Ek bir çalışma veya çalışma planında değişiklik yapma arasındaki seçim, kimyasal yapıya, bilinen reaktiviteye ve yapısal olarak uyarıcı aktif maddenin metabolizma verilerine bağlıdır.

2.1.5.1 Madde 8.5.1 bakterilerde *in vitro* gen mutasyonu çalışması

Bakterilerde *in vitro* gen mutasyonuna dair test yöntemleri

- EC yöntemi B.13 / 14 Mutajenite - bakterilerin kullanılmasıyla gerçekleştirilen ters mutasyon testi.
- OECD Test Yönergesi 471: Bakteriyel Ters Mutasyon Testi.

2.1.5.2 Madde 8.5.2 memeli hücrelerde *in vitro* sitojenite çalışması

Memeli hücrelerde *in vitro* sitojeniteye dair test yöntemleri:

- OECD Test Yönergesi 487: *in vitro* Memeli Hücreler Mikronükleus Testi[4]
- EC yöntemi B.10 Mutajenisite- *In vitro* memeli kromozom aberasyon testi.
- OECD Test Yönergesi 473: *In vitro*Memeli Kromozom Aberasyon Testi.
- *In vitro* Komet testi, gerekçelendirildiği zaman kullanılabilir.

In vitro hücre mikronükleus testi, artan hassasiyeti ve anöjenleri tanımlama yeteneği nedeniyle memeli hücrelerindeki *in vitro*sitojenitenin incelenmesi için mevcut durum bilgileri göz önünde bulundurularak tercih edilebilir.

2.1.5.3 Madde 8.5.3 memeli hücrelerde *in vitro* gen mutasyon çalışması

Memeli hücrelerde *in vitro* gen mutasyon çalışması ile ilgili test yöntemleri

- EC yöntemi B.17 - Mutajenite - *In vitro* memeli hücresi gen mutasyon testi - Bu test için fare lenfoma testi önerilir.
- OECD Test Yönergesi 476: *In vitro* Memeli Hücresi Gen Mutasyon Testi - Bu test için fare lenfoma testi önerilir.
- *In vitro* Komet testi, gerekçelendirildiği zaman kullanılabilir. In *vitro* sitojenitenin incelenmesi için mevcut durum bilgileri göz önünde bulundurularak tercih edilebilir.

[4] http://lysander.sourceoecd.org/vl=17007737/cl=14/nw=1/rpsv/cgi-bin/fulltextew.pl?prpsv=/ij/oecdjournals/1607310x/v1n4/s62/p1.idx

2.1.6 Madde 8.6 *In vivo* genotoksisite çalışması (ADS)

1. ve 2. Adım ve bilgilerin toplanarak değerlendirilmesi

Mevcut bilgilerin değerlendirilmesiyle ilgili daha fazla bilgiyi (insan dışı deneklerden elde edilen veriler: fizikokimyasal özellikler, gruplama, (Q)SAR'lar ve uzman sistemler, *in vitro* veriler; insan verileri ve hayvan verileri), *CLP kriterlerinin uygulanmasına ilişkin kılavuz* ve *BPR Cilt III İnsan Sağlığı B + C Bölümlerinde* bulabilirsiniz.

In vivo genotoksisite çalışmasının/çalışmalarının, genellikle aşağıdaki durumlarda yapılmasına gerek yoktur:

- *Üç in vitro testinde de sonuçlar negatif olur ve memelilerde şüpheli metabolitler oluşmazsa veya,*
- *Geçerli in vivo mikronükleus verileri, bir tekrar doz çalışması kapsamında elde edilir ve in vivo mikronükleus testi, bu gerekli bilgileri ele almak için uygulanması gereken test olursa,*
- *Madde, kanserojen kategori 1A veya 1B veya mutajenik kategori 1A, 1B veya 2 olarak bilinirse.*

3. Adım Yeni test verilerinin oluşturulması

Yukarıdaki 1. ve 2. adımlardaki analizlerden sonra, İn vivo genotoksisite potansiyelini değerlendirmek için daha fazla teste ihtiyaç duyulursa, aşağıdaki test yöntemleri kullanılmalıdır. Aşağıda açıklanan test yöntemlerine ek olarak, genotoksisite ile ilgili yeni OECD onaylı testler mevcut olduğu zaman test stratejisine karar verirken göz önüne alınmalıdır. Herhangi bir güncelleme için, OECD Test Yönergesi programının yanı sıra ECVAM tarafından sağlanan validasyona tabi olan hayvan dışı test yöntemlerine düzenli olarak başvurulmalıdır.

(a) Genotoksisite testi (*in vivo* analizler)

Somatik hücrelerde *in vivo* çalışmalar

- *Herhangi bir in vitro genotoksisite çalışmasından pozitif bir sonuç elde edilmesi (bakterilerde in vitro gen mutasyon çalışması, memeli hücrelerinde in vitro sitojenisite çalışması veya memeli hücrelerinde in vitro gen mutasyon çalışması) ve halihazırda bir in vivo çalışmasından herhangi bir sonuç alınmamış olması*

durumunda, başvuru sahibi tarafından uygun bir in vivo somatik hücre genotoksisite çalışması önerilir/ yürütülür.

- *In vitro gen mutasyon testlerinden herhangi biri pozitifse, programlanmamış DNA sentezini araştırmak için bir in vivo test yapılmalıdır.*

Bununla birlikte, UDS testinin sınırlılıklarına dair spesifik hususların, özellikle sonuçların potansiyel sınıflandırma ve etiketleme üzerindeki etkisi bağlamında gerçekleştirilecek en uygun *in vivo* testi hakkında karar verme konusunda göz önünde bulundurulması gerekir. *İn vivo genotoksisite testi* ile ilgili olarak OECD Test Yönergesi programında yer alan tavsiyelere uyulması gerekir.

- *Mevcut bütün verilerin sonuçlarına, kalitesine ve ilgi düzeyine bağlı olarak ikinci bir in vivo somatik hücre testi gerekli olabilir.*

In vivo testi ihtiyacına yönelik herhangi bir karar almadan önce, *in vitro* test sonuçlarının ve test maddesinin toksikokinetik ve toksikodinamik profiline ilişkin mevcut tüm bilgilerin gözden geçirilmesi gerekir. Spesifik bir *in vivo* testi, ancak test maddesinin bütün özelliklerinden ve önerilen test protokolünden, spesifik hedef dokusundan, test maddesine ve/veya metabolitlerine yeterince maruz kalacağı beklendiği zaman gerçekleştirilmelidir. Gerekmesi durumunda, *in vivo* testine geçmeden önce hedefe yönelik bir toksikokinetik araştırma yapılmalıdır (örneğin, absorbsiyonun gerçekleştiğini ve uygun bir doz yolunun kullanıldığını doğrulayan bir ön toksisite testi).

Bu kılavuzun 2.1.9 nolu kısmında açıklanan kısa dönem toksisite çalışmalarının bir parçası olarak bir *in vivo* testinin yürütülmesine dair değerlendirme yapılmalıdır.

Genotoksisite testlerinde kullanılan hayvan sayısının minimumda tutulmasını sağlamak amacıyla hem erkek hem de dişiler otomatik olarak kullanılmamalıdır. Standart yönergelere göre, maddenin genel toksisite açısından araştırıldığı ve toksisitede cinsiyete özgü herhangi bir farklılığın bulunmadığı durumlarda, yalnızca bir cinsiyetle test gerçekleştirmek mümkündür.

In vitro memeli kromozom aberasyon testi veya *in vitro* mikronükleus testinin klastojenite açısından pozitif olması durumunda, kemirgen kemik iliğinde metafaz analizi veya kemirgenlerde mikronükleus testi gibi somatik hücreler kullanılarak klastojenite ile ilgili bir *in vivo* testinin yapılması gerekir.

In vivo mikronükleus testi sonucunun pozitif olması durumunda, floresan in situ

hibridizasyonu gibi uygun bir boyama işleminin, anöjenik ve/veya klastojenik bir yanıtı tanımlamak için kullanılması gerekir.

Bununla birlikte, UDS testinin sınırlılıklarında dair spesifik hususların, özellikle sonuçların potansiyel sınıflandırma ve etiketleme üzerindeki etkisi bağlamında gerçekleştirilecek en uygun *in vivo* test hakkında karar verme konusunda göz önünde bulundurulması gerekir. *inIn vivo* testi ihtiyacına yönelik olarak herhangi bir karar almadan önce, *in vitro* test sonuçlarının ve test maddesinin toksikokinetik ve toksikodinamik profiline ilişkin mevcut tüm bilgilerin gözden geçirilmesi gerekir. Spesifik bir *in vivo* test, ancak test maddesinin bütün özelliklerinden ve spesifik hedef dokunun test maddesine ve/veya onun metabolitlerine yeterince maruz kalacağına dair önerilen test protokolünden makul bir şekilde beklendiği zaman yapılmalıdır. Gerektiği takdirde, *in vivo* teste geçmeden önce toksikokinetik hedefli bir araştırma yapılmalıdır (örneğin, absorbsiyonun gerçekleştiğini ve uygun bir uygulama yolunun kullanıldığını doğrulayan bir ön toksisite testi).

Bu kılavuzun 2.1.9 nolu kısmında açıklanan kısa dönem toksisite çalışmalarının bir parçası olarak bir *in vivo* testin yürütülmesine dair değerlendirme yapılmalıdır.

testin yapılması gerekir.

In vitro gen mutasyon testlerinden herhangi birinin pozitif olması halinde, Transgenik Kemirgen Somatik ve Germ Hücresi Gen Mutasyon Testi gibi gen mutasyonunun indüksiyonunu araştırmaya yönelik bir *in vivo testinin* yapılması gerekir.

In vivo genotoksisite çalışmaları gerçekleştirilirken, sadece ilgili maruziyet yolları ve yöntemlerinin (besine, içme suyuna karıştırma, cilt uygulaması, inhalasyon, gavaj *gibi*) kullanılması gerekir. İlgili dokuya, seçilen maruziyet yolu ve uygulama yöntemi ile ulaşılacağına dair ikna edici kanıtların olması gerekir. Anormal kinetik, dağılım ve metabolizmaya neden olması muhtemel diğer maruziyet tekniklerinin (intraperitoneal veya subkütanöz enjeksiyon *gibi*) gerekçelendirilmesi gerekir.

Bir maddenin *in vivo* genotoksisite potansiyelini değerlendirecek mevcut test yönergesi protokolleri, aşağıda listelenmiş olup, mevcut bilgi durumunu yansıtmaktadırlar. Gerçekleştirilecek en uygun testin seçimi, bu kısımda belirtilen hususları ve bu sonlanma noktası ile ilgili OECD Test Yönergesi programındaki değişiklikler veya önerileri yansıtmalıdır.

İn vivo genotoksisitesi ile ilgili test yöntemleri:

- EC yöntemi B.12 - Mutajenite - *In vivo* memeli eritrosit mikronükleus testi EC yöntemi
- B.11 - Mutajenite - *In vivo* memeli kemik iliği kromozom aberasyon testi
- OECD Test Yönergesi 474: Memeli Eritrosit Mikronükleus Testi
- OECD Test Yönergesi 475: Memeli Kemik İliği Kromozom Aberasyon Testi
- EC yöntemi B.39 Programlanmamış DNA sentezi (UDS) - Memeli karaciğer hücreleri *in vivo testi*
- OECD Test Yönergesi 486: Programlanmamış DNA sentezi (UDS) - Memeli karaciğer hücreleri *in vivo testi*
- OECD Test Yönergesi 488: Transgenik Kemirgen Somatik ve Germ Hücresi Gen Mutasyon Testleri
- *In vivo* Komet testi, gerekçelendirildiği zaman kullanılabilir.

In vivo genotoksisite testine dair spesifik hususlar

Kısa ömürlü, reaktif, *in vitro* mutajen veya hakkında herhangi bir sistemik kullanılabilirlik belirtisi var olmayan maddeler için, vücutla ilk temas bölgelerinde dokulara odaklanan çalışmaları içeren alternatif bir stratejinin göz önünde bulundurulması gerekir (örn. lokal genotoksisite, fotomutajenite). Hangi testlerin en uygun olduğuna karar vermek için durumlar bazında uzman görüşüne başvurulmalıdır. Temel seçenekler, *in vivo* Comet testi, transgenik kemirgenleri içeren gen mutasyon testleri ve DNA katımı çalışmalarıdır. Herhangi bir madde hakkında bütün mevcut toksikolojik bilgilere dayalı olarak alınacak bir uzman görüşü, bu testlerden hangilerinin en uygun olduğunu tayin edecektir. İnsanların maruz kaldığı tehlikenin değerlendirilmesine en iyi şekilde izin veren maruziyet yolu seçilmelidir. Çözünmeyen maddelerle ilgili olarak sindirim sistemindeki aktif moleküllerin salınması olasılığı, oral yolla uygulanan bir testin özellikle uygun olduğunu gösterebilir.

Germ hücrelerindeki *in vivo* çalışmaları

- *Bir in vivo somatik hücre çalışmasından pozitif bir sonuç elde edilmesi durumunda, germ hücresi mutajenitesi potansiyeli, maddenin test edilen organa ulaştığını göstermek amacıyla toksikokinetik kanıtlar dahil olmak üzere mevcut tüm verilere dayalı olarak değerlendirilmelidir. Germ hücresi mutajenitesi hakkında herhangi bir belirgin sonuca ulaşılamaması durumunda, ilave araştırmalar düşünülebilir.*

Germ hücrelerini etkileyecek somatik hücrelerdeki genotoksik etkilere yönelik *in vivo* testlerde pozitif sonuçlar veren maddelerin germ hücrelerini etkileme potansiyeli, daima göz önünde bulundurulmalıdır. Aynı durum, kategori 2 mutajenler olarak sınıflandırılan maddeler için de geçerlidir. İlk adım, test maddesinin sahip olduğu bütün mevcut toksikokinetik ve toksikodinamik özelliklerin değerlendirmesini yapmaktır. Bu aşamada, maddenin germ hücrelerine yönelik mutajenik bir tehlike oluşturduğu sonucunu elde etmek için yeterli bilgi olup olmadığına karar vermek için uzman görüşüne ihtiyaç vardır. Bu durumda, maddenin kalıtsal genetik zarara yol açabileceği sonucuna varılır ve başka bir test yapılması gerekmez. Sonuç olarak, madde 1B kategori mutajen olarak sınıflandırılır. Germ hücrelerindeki mutajenik potansiyel değerlendirmesinin herhangi bir sonuca varmada katkısı olmaması

durumunda, ilave araştırma gerekli olacaktır. Maddede bulunan toksikokinetikler hakkındaki ek bilgilerin problemi çözmesi durumunda, bu durumu ele almak için bir toksikokinetik araştırma tasarlanması gerekir (tam bir toksikokinetik çalışma değil). Gen, sayısal kromozom veya yapısal kromozom değişiklikleri gibi daha önceki çalışmalarda üretilen mutasyon türleri, uygun test seçimi yapılırken göz önünde bulundurulabilir.

Gonad hücrelerinde bulunan DNA eklentilerinin varlığına yönelik bir çalışma da düşünülebilir. Germ hücresi testi gerçekleştirilecekse, bunun istisnai durumlarda yapılması ve en uygun stratejiyi seçmek için uzman görüşüne başvurulması gerekir. Kemirgen spermatogonial hücrelerinde bulunan klastojenisite araştırılmalıdır. Dominant letal teste yönelik uluslararası kabul görmüş kılavuzlar mevcuttur. Dominant letal mutasyonların, temel olarak yapısal veya sayısal kromozom sapmalarından kaynaklandığına inanılır.

Öte yandan, uzman görüşünce uygun bulunması durumunda diğer yöntemlerde kullanılabilir. Bunlar arasında Comet testi, transgenik kemirgenleri içeren gen mutasyon testleri ve DNA katımı analizi bulunabilir.

Hayvan kullanımını en aza indirmek için, germ hücresi genotoksisite testleri ile reprodüktif toksisite testlerini birleştirme olasılığının değerlendirilmesi gerekir.

Bir maddenin *in vivo germ hücre mutajenitesini* değerlendirmeye yönelik mevcut test yönergesi protokolleri, aşağıda listelenmiştir ve mevcut durum hakkında bilgi sağlamaktadırlar. Gerçekleştirilecek en uygun testin seçimi, bu kısımda belirtilen hususları ve bu sonlanma noktası ile ilgili OECD Test Yönergesi programındaki değişiklikler veya önerileri yansıtmalıdır.

İn vivo germ hücresi genotoksisitesi ile ilgili test yöntemleri:

- EC yöntemi B.23 Memeli spermatogonial kromozom sapma testi.
- OECD Test Yönergesi483: Memeli Spermatogonial Kromozom Sapma Testi**.**
- OECD Test Yönergesi 488: Transgenik Kemirgen Somatik ve Germ Hücresi Gen Mutasyon Testleri.

2.1.7 8.7 Akut toksisite

Bir kimyasal maddenin sahip olduğu akut toksik potansiyelinin değerlendirilmesi, rastlantısal veya kasıtlı kısa dönem maruziyet sonrasında ortaya çıkabilecek sağlığa olumsuz etkileri belirlemek için gereklidir.

Farklı yollarla gerçekleştirilen uygulama, olası farklı maruziyet yollarındaki ilgili akut maruziyet tehlikesine dair genel bir değerlendirme ortaya koyar.

- *Oral uygulama yoluna ek olarak, gazlar dışındaki maddeler için (8.7.1) 8.7.2 veya 8.7.3 kapsamında bahsedilen bilgiler, en az başka bir uygulama yolu ile ilgili olarak sağlanır.*
- *İkinci yolun seçimi, maddenin yapısına ve olası insan maruziyet yoluna bağlı olacaktır.*
- *Gazlar ve uçucu sıvıların, inhalasyon yolu ile uygulanması gerekir.*
- *Tek maruziyet yolunun oral yol olması durumunda, yalnızca bu yolla ilgili bilgilerin sağlanması gerekir. İnsanlar için tek maruziyet yolunun dermal veya inhalasyon yolu olması halinde, oral bir test düşünülebilir. Yeni bir dermal akut toksisite çalışması gerçekleştirmeden önce, dermal biyoyararlanımın olası büyüklüğünü ve oranını değerlendirmek için bir in vitro dermal penetrasyon (OECD 428) çalışmasının yapılması gerekir.*
- *Bütün uygulama yollarının gerekli olduğu istisnai durumlar olabilir.*

1. ve 2. Adım ve bilgilerin toplanarak değerlendirilmesi

Mevcut bilgilerin değerlendirilmesiyle ilgili daha fazla bilgiyi (insan dışı deneklerden elde edilen veriler: fizikokimyasal özellikler, gruplama, (Q)SAR'lar ve uzman sistemler, *in vitro* veriler; insan verileri ve hayvan verileri), *CLP kriterlerinin uygulanmasına ilişkin kılavuz*ve *BPR Cilt III İnsan Sağlığı B + C Bölümlerinde* bulabilirsiniz.

Çalışma/çalışmaların aşağıdaki durumların mevcut olması halinde, genellikle yürütülmelerine gerek yoktur:

- *Madde, cilt aşındırıcı olarak sınıflandırılmıştır.*

2.1.7.1 8.7.1 Oral yoldan

- *Maddenin bir gaz ya da oldukça uçucu bir madde olması durumunda, çalışma yapmaya gerek yoktur.*

3. Adım Yeni test verilerinin oluşturulması

Yukarıdaki 1. ve 2. adımlardaki analizlerden sonra, oral yolla meydana gelen akut toksisite potansiyelini değerlendirmek için başka bir teste ihtiyaç olması halinde, aşağıdaki test yöntemleri kullanılabilir. Aşağıda açıklanan test yöntemlerine ek olarak, akut toksisite ile ilgili yeni OECD onaylı testler mevcut olduğunda, test stratejisini belirlerken göz önünde bulundurulmalıdır. Herhangi bir güncelleme için, OECD Test Yönergesi programının yanı sıra ECVAM tarafından sağlanan validasyona tabi olan hayvan dışı test yöntemlerine düzenli olarak başvurulmalıdır.

Oral yolla meydana gelen Akut toksisiteye yönelik test yöntemleri:

- EC yöntemi B.1 tris Akut oral toksisite - Akut toksik sınıf yöntemi.
- OECD Test Yönergesi 423: Akut oral toksisite: akut toksik sınıf yöntemi.
- EC yöntemi B.1 bis Akut oral toksisite - sabit doz prosedürü.
- OECD Test Yönergesi 420: Akut oral toksisite: sabit doz prosedürü.
- OECD Test Yönergesi 425: Akut oral toksisite: *"up-and-down"* prosedürü.
- OECD Test Yönergesi 401: Akut oral toksisite (yalnızca Aralık 2002 tarihinden önce gerçekleştirilmişse kabul edilebilir).

Bu sonlanma noktası için takip edilecek protokolün seçimi sırasında hayvan refahına dair hususlar ile OECD TG 420, akut toksisite ile ilgili testlere dair ilk seçenek olarak düşünülmelidir.

2.1.7.2 Madde 8.7.2 İnhale yoluyla

3. Adım Yeni test verilerinin oluşturulması

1. ve 2. adımda gerçekleştirilen analizlerden ve aşağıda belirtilen hususlardan sonra, inhalasyon yoluyla ortaya çıkan akut toksisite potansiyelini değerlendirmek için başka bir teste ihtiyaç duyulursa, aşağıdaki test yöntemleri kullanılabilir. Bu kısımda belirtilen test yöntemlerine ek olarak, akut inhalasyon toksisitesi ile ilgili yeni OECD onaylı testler mevcut olduğunda, test stratejisini belirlerken göz önünde bulundurulmalıdır. Herhangi bir güncelleme için, OECD Test Yönergesi programının yanı sıra ECVAM tarafından sağlanan validasyona tabi olan hayvan dışı test yöntemlerine düzenli olarak başvurulmalıdır.

İnhalasyon yoluyla test yapılması, insanların inhalasyon yoluyla maruziyeti aşağıdaki hususları dikkate alıyorsa uygundur:

- *Maddenin buhar basıncı (uçucu bir madde, 20°C'de> 1 x 10-2 Pa buhar basıncına sahiptir) ve/ veya*
- *Aktif madde, MMAD <50 mikrometre partikül boyutuna sahip önemli oranda (örneğin ağırlık bazında% 1) partikül içeren bir tozdur veya*
- *Aktif madde, toz halindeki veya inhale edilebilir boyuttaki (MMAD <50 mikrometre) aerosollere, partiküllere veya damlacıklara maruziyet oluşturacak şekilde uygulanan ürünler bünyesinde bulunur.*
- *Akut Toksik Sınıf Yöntemi, bu sonlanma noktasının belirlenmesi için tercih edilen yöntemdir.*

Partikül/damlacık boyutu hakkında herhangi bir bilgi yoksa ve aktif madde içeren biyosidal ürünlerin kullanımı nedeniyle inhalasyon yoluyla maruziyet olasılığı varsa, bir akut inhalasyon çalışmasının gerçekleştirilmesi gerekir.

İnhalasyon yoluyla akut toksisiteye yönelik test yöntemleri:

- EC yöntemi B.2 Akut toksisite (inhalasyon).
- OECD Test Yönergesi 403: Akut İnhale Toksisitesi.
- OECD Test Yönergesi 436: Akut İnhale Toksisitesi - Akut Toksik Sınıf Yöntemi.

Test Yönergesinin sınır konsantrasyonlarına eşit bir maruziyet konsantrasyonuna sahip olan (sınır değeri testi) veya ulaşılabilir maksimum konsantrasyona sahip bir

maddenin, bileşikle ilgili ölümlere neden olmaması durumunda, üç doz seviyesi kullanan bir çalışmanın yapılmasına gerek kalmayabilir.

Bütün vücut maruziyeti gerekçelendirilmediği takdirde, sadece baş/burun maruziyetinin kullanılması gerekir.

2.1.7.3 Madde 8.7.3 Deri yoluyla

3. Adım Yeni test verilerinin oluşturulması

Deri yolu ile test, yalnızca aşağıdaki durumlarda gereklidir:

- *Maddenin inhalasyonu mümkün değildir veya*
- *Üretimde ve/veya kullanımda cilt teması muhtemeldir ya da*
- *Fizikokimyasal ve toksikolojik özellikler, deri yoluyla önemli oranda absorbsiyon olasılığını gösterir veya*
- *Bir in vitro dermal penetrasyon çalışmasının (OECD 428) sonuçları, yüksek dermal absorbsiyon ve biyoyararlanımı gösterir.*

Gazlar hariç olmak üzere herhangi bir maddeye ilişkin dermal toksisitenin bildirilmesi gerekir.

Yukarıdaki 1. ve 2. adımlardakiadımda gerçekleştirilen analizlerden sonra, deri yoluyla ortaya çıkan akut toksisite potansiyelini değerlendirmek için başka bir teste ihtiyaç duyulursa, aşağıdaki test yöntemleri kullanılabilir. Aşağıda açıklanan test yöntemlerine ek olarak, dermal akut toksisite ile ilgili yeni OECD onaylı testler mevcut olduğunda, hazır oldukları zaman test stratejisini belirlemek için göz önünde bulundurulmalıdır. Herhangi bir güncelleme için, OECD Test Yönergesi programının yanı sıra ECVAM tarafından sağlanan validasyona tabi olan hayvan dışı test yöntemlerine düzenli olarak başvurulmalıdır.

Deri yoluyla ortaya çıkan akut toksisiteye yönelik test yöntemleri:

- EC yöntemi B.3 Akut toksisite (dermal).
- OECD Test Yönergesi 402: Akut Dermal Toksisite.

Düşük akut dermal toksisitesine sahip maddeler için 2000 mg/kg vücut ağırlığına sahip bir sınır testi yeterli olabilir.

2.1.8 8.8 Memelilerde toksikokinetik ve metabolizma çalışmaları

BPR Ek II 8.8. nolu madde*, toksikokinetik ve metabolizma çalışmalarının, absorbsiyonun oranı ve boyutu, doku distribüsyonu ve metabolizma derecesi, atılım yolları ve oranı ve ilgili metabolitler dahil olmak üzere ilgili metabolik yol hakkında temel veri sağlaması gerektiğini belirtir.*

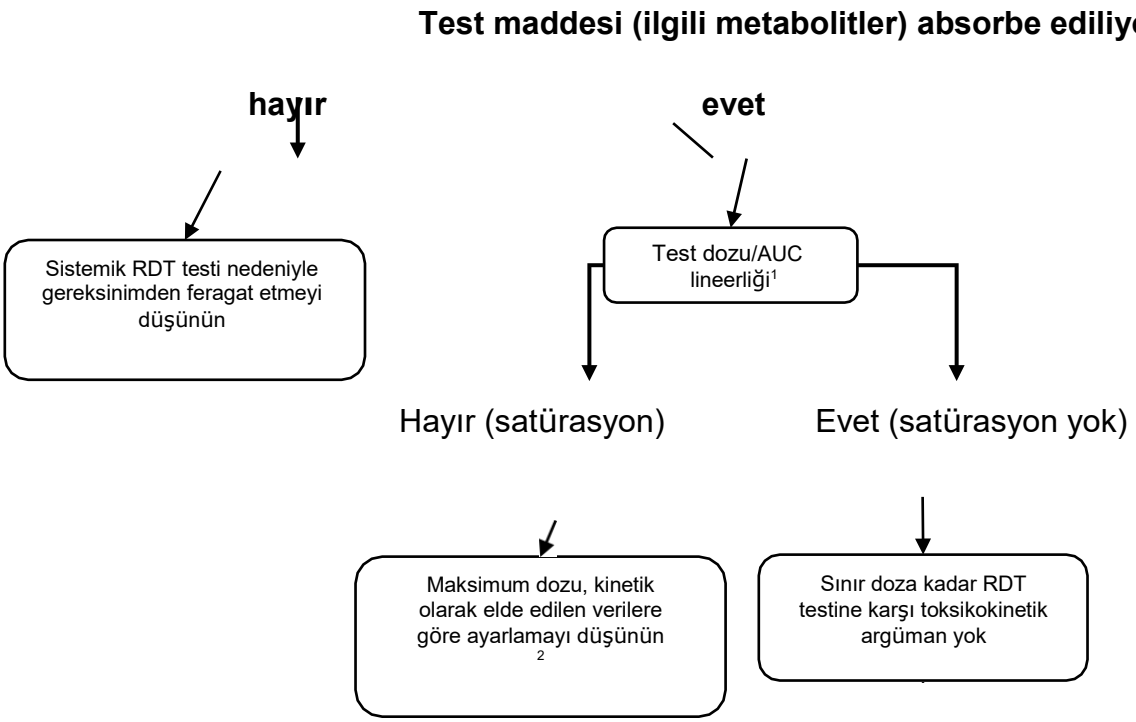
Toksikokinetik verilerin oluşturulmasının, aktif maddeye ve/veya metabolitlerine yönelik dahili maruziyetin tahmini ve dahili doz tahminleriyle gözlemlenen etkilerin korelasyonu sürecine yardımcı olmak için diğer toksik verilerin (örn, tekrarlanan doz toksisitesi, mutajenite ve reprodüktif toksisitesi) meydana getirilmesi bağlamında ele alınması gerekir. İkinci olarak, aktif maddenin etki şeklinin ortaya konulması, uygulanan dozların lineer olmayan bir doz yanıtına neden olan doyma kinetiğine neden olup olmadığı açısından spesifik öneme sahiptir. Bu gibi bilgiler, değerlendirme faktörleri, yollar arası tahmin ve tehlike karakterizasyonunun elde edilmesi açısından değerlidir.

1. ve 2. Adım ve bilgilerin toplanarak değerlendirilmesi

Mevcut bilgilerin değerlendirilmesiyle ilgili daha fazla bilgiyi (insan dışı deneklerden elde edilen veriler: fizikokimyasal özellikler, gruplama, (Q)SAR'lar ve uzman sistemler, *in vitro* veriler; insan verileri ve hayvan verileri), *BPR Cilt III İnsan Sağlığı B + C Bölümlerinde* bulabilirsiniz.

3. Adım. Yeni test verilerinin oluşturulması

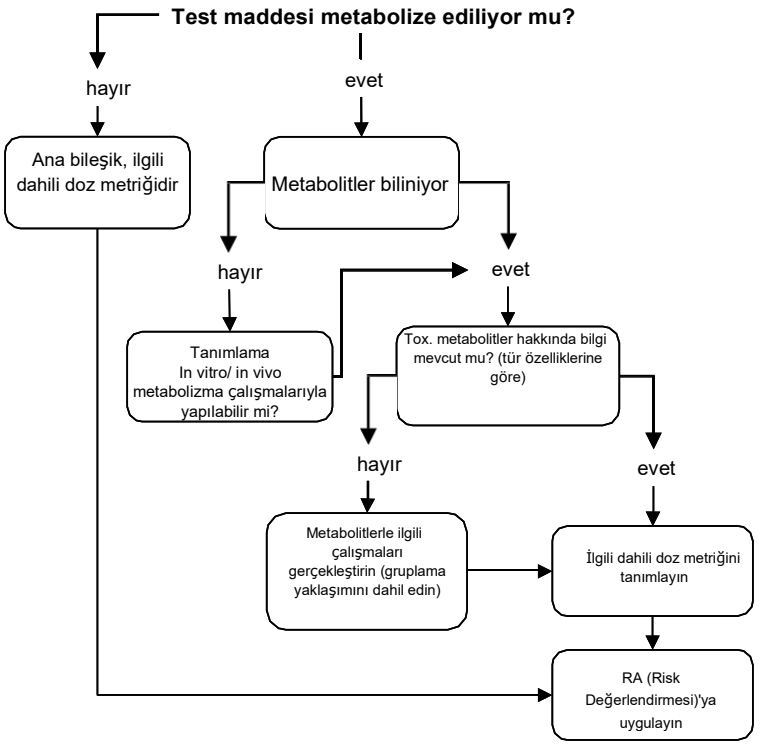
Mevcut bütün verilerin değerlendirilmesi sonrasında, hangi tür kinetik verinin ve test tasarımının en uygun olduğuna dair bir kararın verilmesi gerekir. Yinelenen doz toksisitesi gibi kinetik verilerin, mümkün olan durumlarda toksisite çalışmaları kapsamında oluşturulması tercih edilir. Aşağıdaki kısımlar, toksikokinetiklerle ilgili yeni testler tasarlarken göz önünde bulundurulması gereken hususları ve ADME tahminine uygun testlere yönelik mevcut teknikleri açıklar (absorbsiyon, dağılım, metabolizma, eliminasyon). Toksikokinetik verilerin, tekrarlanan doz toksisitesi tasarımındaki önemi ve toksisite çalışmalarından elde edilen sonuçların değerlendirilmesinde yapılan düzeltmeler, Şekil 4 ve Şekil 5'te gösterilmektedir (*IR & CSR Kılavuzu, Bölüm R7c'den* uyarlanmıştır).



[1] RDT testi için kabul edilen doz aralığında

[2] En yüksek doz seviyesinin, non lineer kinetik aralığını aşmaması gerektiğini ifade eder.

Şekil 4: Toksikokinetik verilerin, tekrarlanan doz toksisite çalışmalarının tasarımında kullanımı



Şekil 5: Madde Metabolizması Hakkında Artan Bilgi Kullanımı

OECD Test Yönergesi 417, toksikokinetik çalışmaların ya tek başına test olarak veya tekrarlanan doz toksisite çalışmaları ile birlikte yürütülmesine dair protokolü içerir.

In vivo çalışmalar, bozulmamış bir biyolojik sistemdeki farklı işlemlerin göreceli önemi hakkında toksisite çalışmalarının sonuçlarıyla kıyaslama için, sağlıklı bir biyolojik sistemdeki farklı süreçlerin göreceli önemi üzerine entegre bir bakış açısı sağlar. Geçerli bir toksikokinetik veri seti elde etmek için, toksikokinetik *in vivo* çalışmasının kan/plazma kinetiği, kütle dengeleri(denklikleri) ve ekskresyon deneylerinin yanı sıra doku dağılım deneylerini içeren birkaç deneyi kapsaması gerekir. Çözülecek probleme bağlı olarak, belirli deneyler (örneğin plazma kinetiği), daha ileri seviye değerlendirmelere yönelik gerekli verileri (örneğin biyoyararlanım) sağlamak için yeterli olabilir.

Bir ADME çalışmasında uygulanan yüksek doz seviyesi, toksisite çalışmalarında yan etkilere neden olan doz seviyeleriyle ilişkilendirilmelidir. İdeal olarak tayin sınırı da dahil olmak üzere beklenen insan maruziyeti aralığında olması gereken, toksik etkisi de olmayan bir doz olmalıdır. Toksik doz seviyeleri ile insan maruziyet değerlerini temsil etmesi muhtemel seviyeler arasında yapılacak bir kıyaslama, advers etkilerin yorumlanması için değerli bilgiler sağlayabilir ve ekstrapolasyon ve risk değerlendirmesi için gereklidir.

Bir *in vivo* çalışmada, ekstra ve intravasküler uygulamadan sonra sistemik biyoyararlanım, genellikle ya dozu düzeltilmiş atılım miktarları ya da plazma(kan,serum) kinetik profilleri eğrisi (AUC) altında kalan dozu düzeltilmiş alanların kıyaslanmasıyla kestirilir. Sistemik biyoyararlanım, bir ekstravasküler madde uygulamasından sonra doza göre düzeltilmiş atılan miktar veya belirlenen AUC'nin, bir intravasküler madde uygulamasından sonra doza göre düzeltilmiş atılan miktara veya belirlenen AUC'ye bölünmesiyle elde edilir; bu, tanım gereği% 100 biyoyararlanıma karşılık gelir. Bu, yalnızca bileşiğin kinetiğinin lineer olması (yani dozla orantılı) ve klirensin deneyler arasında sabit olduğu varsayımına dayanması durumunda geçerlidir. Kinetiğin lineer olmaması durumunda, deneysel stratejinin ilgili nonlineerlik) türüne (örn. Doyurulabilir) protein bağlanması, doyurulabilir metabolizma, vb.) bağlı olarak durum bazında revize edilmesi gerekir.

Genel olarak in vitro çalışmalar, metabolizma gibi farmakokinetiğin belirli yönleri hakkında veri sağlar. İn vitro çalışmaların en büyük avantajı, toksisite testlerinde kullanılan türlerden alınan örnekler ve insanlardan alınan örnekler üzerinde paralel testler gerçekleştirmenin mümkün olmasıdır, böylece türler arası kıyaslamalar (örn., metabolit profili, metabolik hız sabitleri) kolaylaştırılır. Son yıllarda, uygun fizyolojik tabanlı kinetik (PBK) modeller kullanarak birtakım in vitro sonuçların bir in vivo ADME kestirimine entegre edilmesi için yöntemler geliştirilmiştir. Bu tür yöntemler, hem gelişimin erken aşamalarında *in vivo* kinetiğin kestiriminin yapılmasına hem de tüm mevcut verilerinin ADME'nin prediktif bir modeline progresif olarak entegre edilmesine izin verir. ADME ile ilgili elde edilen bilgiler hem geliştirme kararlarını bildirmek için hem de risk değerlendirme sürecinin bir parçası olarak kullanılabilir. Kestirimle ilişkili belirsizlik, büyük ölçüde mevcut veri miktarına bağlıdır.

Aktif maddenin ve ilgili metabolitlerin kan ve doku konsantrasyonu hakkında bilgi, örneğin maksimum plazma konsantrasyonuna (Tmax) veya diğer ilgili toksikokinetik parametreye ulaşmak için gerekli yaklaşık zaman, toksisite çalışmalarının anlaşılması açısından oluşturulan toksikolojik verilerin değerini artırmak için ilgili türler üzerinde kısa ve uzun dönem çalışmaları oluşturulmalıdır. Bu gibi bilgilerin değerlendirme için gerekli olmadığı düşünülüyorsa, buna dair tam bir gerekçe bildirilmelidir.

Toksikokinetik verilerin temel amacı, hayvanlarda edinilen sistemik maruziyeti ve bunun doz seviyeleri ile ilişkisini ve toksisite çalışmaları sürecini açıklamaktır.

Diğer amaçlar, şu şekilde sıralanabilir:

(a) toksisite çalışmalarında edinilen maruziyeti, toksikolojik bulgularla ilişkilendirmek ve hassas gruplara spesifik bir önem vererek, bu bulguların insan sağlığıyla olan ilişkisinin değerlendirilmesine katkıda bulunmak;

(b) toksisite çalışmasının tasarımını (tür seçimi, tedavi rejimi, doz seviyelerinin seçimi), kinetik ve metabolizma açısından desteklemek;

(c) ek toksisite çalışmalarının tasarlanmasına katkı sağlayan toksisite bulgularıyla ilgili olarak bilgi sağlamak için

Oral yolla maruziyet sonrası absorbsiyon, dağılım, metabolizma ve atılım

Bir *in vivo* test türü (normalde fare) ile sınırlı veriler, oral yolla maruziyet sonrası gerçekleşen absorbsiyon, dağılım, metabolizma ve atılım açısından gerekli olan tek şey olabilir. Bu veriler, sonraki toksisite testlerinin tasarlanması ve yorumlanması sürecinde faydalı bilgiler sağlayabilir. Bununla birlikte, türler arası farklılıklara dair bilgilerin, hayvan verilerinin insanlara ekstrapolasyonunda elzem olduğu ve sonrasında diğer yollarla uygulama sonrasında elde edilen metabolizma ile ilgili bilgilerin, insan risk değerlendirmelerinde faydalı olabileceği unutulmamalıdır.

Nihai gereksinimler, her bir test maddesine yönelik elde edilen sonuçlara bağlı olacağı için, bütün alanlardaki gereksinimlere dair veriler hakkında detaylı bilgi edinmek mümkün değildir.

Absorbsiyon

Absorbsiyon, normal şartlarda test maddesinin belirlenmesi ve/veya dışkı, dışarı verilen hava ve karkastaki metabolitler (örn, radyoaktivite dengesi) ile araştırılır. Test ve referans grupları arasındaki biyolojik tepki (ör. oral karşısında i.v.), kıyaslanır ve test maddesinin ve/veya metabolitlerinin plazma seviyesi belirlenir.

Dağılım

Bir maddenin vücuttaki dağılımını belirlemek için iki yaklaşım mevcuttur. Kantitatif bilgileri elde etmenin birinci yolu, tüm vücut otoradyografik tekniklerini kullanmak, ikinci yolu ise hayvanları maruziyet sonrası farklı zamanlarda öldürmek ve dokulardaki ve organlardaki test maddesi ve/veya metabolitlerin konsantrasyonunu ve miktarını belirlemektir (EC yöntemi B.36 "Toksikokinetik", OECD TG 417, "Toksikokinetik").

Birikim potansiyeli

Çevresel risk değerlendirmesi amacıyla elde edilen bilgiler, insan sağlığı risk değerlendirmesi ve bir maddenin biriktirme potansiyeli hakkında daha fazla bilgi sağlayabilir.

Biyokonsantrasyon, bir sucul organizma tarafından suda çözünen bir maddenin biriktirilmesini ifade eder. Statik biyokonsantrasyon faktörü (BCF), kararlı bir duruma ulaşıldıktan sonra bir maddenin bir organizmadaki maddenin konsantrasyonunun sudaki konsantrasyonuna oranıdır. Bilindiği üzere, biyokonsantrasyon potansiyeli, balıkları suda çözünmüş maddeye maruz bırakan laboratuvar deneyleri kullanılarak değerlendirilmiştir (EC yöntemi C.13 'Biyokonsantrasyon: Sürekli Akma Balık Testi', OECD TG 305 'Balıklarda Biyoakümülasyon: Sucul Ortamda ve Besinsel Maruziyet). Elde edilen balık BCF'si, biyoakümülasyon potansiyeli ile ilgili olarak temsili olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır.

Tek doz toksisitesi ve doku dağılımının, birikim potansiyelini belirlemek için yeterli olmaması durumunda, potansiyel birikim ve/veya persistans veya toksikokinetikteki değişiklikleri ele almak için yinelenen doz uygulamasına ihtiyaç duyulabilir.

Biriken maddeler, sütte de ölçülebilir ve bu nedenle ilaveten emzirilen yavruya yapılan transferin kestirilmesine de olanak sağlar.

Metabolizma

In vivo toksikokinetik çalışmaları, bireysel dokuların katkılarından ziyade genellikle yalnızca toplam metabolik klirens oranlarını (kan/plazma, safra ve dışkıdaki radyo aktif olarak belirlenmiş ürünlerin ölçülmesi ile) belirler. Toplam metabolik klirensin, hepatik ve potansiyel ekstrahepatik metabolizmanın toplamı olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

In vitro testler, izole edilmiş enzimler, mikrozomlar ve mikrozomal fraksiyonlar, immortalize edilmiş hücre hatları, birincil hücreler ve organ dilimleri kullanılarak gerçekleştirilebilir. Bu materyaller, metabolizma için en önemli organ olduğu için çoğu zaman karaciğerden elde edilir ancak bazı durumlarda diğer organlardan elde edilen preparat, organa özgü potansiyel metabolik yolların araştırılması için kullanılır.

Metabolik olarak yetersiz hücreler kullanıldığı zaman, kültürlere genellikle eksojen bir metabolik aktivasyon sistemi eklenir. Bu nedenle, yüksek konsantrasyonda metabolize edici enzimler içeren bütün karaciğer dokusu homojenatının post-mitokondriyal 9000x g süpernatanı (S9 fraksiyonu), en yaygın şekilde kullanılır - donör türlerinin çalışma kapsamında değerlendirilmesi gerekir. Bütün durumlarda, metabolizma ya metabolitlerin spesifik tanımlanmasıyla ya da süreçte kaybedilen ana madde miktarının eksiltilerek hesaplanmasıyla doğrudan değerlendirilebilir.

Ekskresyon (Atılım)

Ana ekskresyon yolları idrar ve/veya dışkıdır (safra yoluyla ve doğrudan GI

mukozasından; bkz. (Rozman, 1986). Bu amaçla, idrar, dışkı ve inhale edilmiş hava ve kimi durumlarda safra toplanır ve bu salgılardaki test maddesi ve/veya metabolitlerin miktarı ölçülür (EC yöntemi B.36 "Toksikokinetik", OECD TG 417 "Toksikokinetik").

Tükürük, *süt*, *gözyaşı* ve *ter* gibi diğer biyolojik sıvılardaki kimyasalların (metabolitler) ekskresyonu, renal veya safra yoluyla ekskresyon ile kıyaslandığı zaman genellikle gözardı edilebilir düzeydedir. Bununla birlikte, bu sıvılar, spesifik durumlarda ya izleme amacıyla ya da sütün söz konusu olduğu durumlarda bebeklerin maruziyetinin değerlendirilmesinin ele alınması için önemli olabilir.

Uçucu maddeler ve metabolitler için inhale edilen hava önemli bir eliminasyon yolu olabilir. Bu nedenle, inhale edilen havanın ilgili durumlarda incelenmesi gerekir.

İn silico yöntemlerin ve kinetik modellemenin kullanımı (fizyolojik tabanlı farmakokinetik (PBPK) modelleme), değerlendirme ve toksikokinetik veri oluşturma süreçlerinde öncelikli olarak düşünülmelidir. Benzer şekilde, insanı konu alan biyolojik izleme ve biyolojik *marker* ölçüm çalışmalarından elde edilen verilerin, değerlendirmenin bir parçası olması gerekir. Bu yöntemlerin kullanımına dair daha fazla bilgiyi, *BPR Cilt III İnsan sağlığı Bölümlerinde (B+C)* bulabilirsiniz.

Toksikokinetik veri üretimi ile ilgili testlerin tasarımı sırasında dikkate alınması gereken hususlar

Çalışmaların tasarımı, durumlara göre değişmekte olup, aşağıdaki koşullara maruz kalınmasını takiben aktif madde ve ilgili türlerdeki metabolitlerin kinetiği hakkında bilgi üretmeyi ele almalıdır.

(a) tek bir oral doz (düşük ve yüksek doz seviyeleri);

(b) tercihen bir intravenöz doz veya mevcutsa, safra atılımının (düşük doz seviyesi) değerlendirildiği tek bir oral doz;

(c) bir yinelenen doz.

Temel parametre, oral ve intravenöz dozların verilmesi sonrasında eğri altında kalan alanın (AUC) kıyaslanmasıyla elde edilen sistemsel biyoyararlanımdır (F).

İntravenöz dozlamanın uygulanabilir olmadığı durumlarda, buna dair bir gerekçe sunulması gerekir. Gerek duyulan kinetik çalışmaların tasarımı aşağıdaki hususları içermelidir:

(a) maksimum plazma konsantrasyonu (Cmax), AUC, Tmax ve biyoyararlanım gibi diğer uygun parametreler dahil olmak üzere oral absorbsiyon hızının ve boyutunun değerlendirilmesi;

(b) biyoakümülasyon potansiyeli;

(c) plazma yarı ömürleri;

(d) ana organ ve dokularda dağılım;

(e) kan hücrelerindeki dağılım hakkında bilgi;

(f) biyolojik sıvılar ve dokularda bulunan metabolitlerin kimyasal yapısı ve miktarının tayini;

(g) farklı metabolik yollar;

(h) aktif madde ve metabolitlerin ekskresyon yolu ve süresi;

(i) enterohepatik sirkülasyonun gerçekleşip gerçekleşmediği ve ne ölçüde gerçekleştiğine dair araştırmalar.

Kıyaslamalı *in vitro* metabolizma çalışmalarının, toksikolojik hayvan verilerinin ilişkisini belirlemek ve bulguların yorumlanmasında ve test stratejisinin daha ileri tanımlanmasında bilgi vermek amacıyla esas çalışmalarda kullanılacak hayvan türleri ve insan materyali (mikrozomlar veya sağlam hücre sistemleri) üzerinde (gerçekleştirilmelidir.

Bir metabolitin, test edilen hayvan türlerinde değil de, insan materyalinde *in vitro* olarak tespit edildiği durumlarda bir açıklama yapılmalı veya daha fazla test gerçekleştirilmelidir.

Diğer yollarla maruziyet sonrası absorbsiyon, dağılım, metabolizma ve ekskresyon

Deri yoluyla maruziyeti takiben gelişen absorbsiyon, dağılım, metabolizma ve ekskresyon (ADME) ile ilgili verilerin, deri yoluyla maruziyet sonrası ortaya çıkan toksisitenin oral maruziyetin ardından oluşan toksisiteyle kıyaslanmasının mevzu bahis olduğu durumlarda sağlanması gerekir.

Dermal maruziyet sonrasındaki ADME *in vivonun* araştırılmasından önce, *BPR Cilt III İnsan Sağlığı Bölümleri B + C'de* açıklandığı gibi dermal alım ve ekskresyonu tahmin etmek için varsayılan değerler ile bir *in vitro* dermal penetrasyon çalışması gerçekleştirme ihtiyacının, dermal biyoyararlanımın olası büyüklüğünü ve oranını değerlendirmek için göz önünde bulundurulması gerekir.

Dermal yolla maruziyet sonrası gelişen absorbsiyon, dağılım, metabolizma ve ekskresyonun, aktif madde çalışmasının sonucuna gölge düşürecek bir cilt irritasyonuna neden olmadığı müddetçe yukarıdaki bilgilere istinaden değerlendirilmesi gerekir.

Uçucu aktif maddeler ile ilgili olarak (20° C'de buhar basıncı> 10-2 Pa), inhalasyon ile maruziyet sonrası gelişen absorbsiyon, dağılım, metabolizma ve ekskresyon, insan risk değerlendirmelerinde faydalı olabilir.

Cilt Yoluyla (Dermal) Absorbsiyon

Uygun bir dermal absorbsiyon değerlendirmesi yapılması gerekir. Her zaman deneysel veri sunmak gerekmez. Bu gibi verilerin mevcut olmaması durumunda, öncelikle varsayılan değerler (aktif maddenin fizikokimyasal özelliklerine bağlı olarak) kullanılabilir (*BPR Cilt III İnsan sağlığı Bölümleri B + C, kısım 1.3 Toksikokinetikte* daha fazla bilgi bulabilirsiniz). Perkütan absorbsiyon/penetrasyona ilişkin OECD Rehber Dokümanı (OECD, 2004a) ve Dermal Absorbsiyon hakkında EFSA Rehber Dokümanı (EFSA, 2012), uygun olan durumlarda hem aktif madde hem de biyosidal ürünle ilgili dermal absorbsiyon tahmini kapsamında (bu kılavuzun 2.1.6 nolu kısmı) takip edilmelidir.

Deri absorbsiyonu çalışmalarının gerçekleştirilmesine dair aşağıdaki Test Yönergeleri mevcuttur:

- EC method B.45 Deri Absorbsiyonu: *In Vitro* Yöntem
- OECD Test Yönergesi 428: Deri Absorbsiyonu: *In Vitro* Yöntem
- EC method B.44 Deri Absorbsiyonu: *In Vivo* Yöntem
- OECD Test Yönergesi 427: Deri Absorbsiyonu: *In Vivo* Yöntem

Muhtemel dermal biyoyararlanım büyüklüğünü ve oranını değerlendirmek amacıyla test yapılması gerekirse, ilk olarak *in vitro* cilt absorbsiyonu ile ilgili OECD Test Yönergesi 428 dikkate alınmalıdır.

İn vitro sistemler, cildin sabit bir yüzey alanına, insan maruziyeti sırasında bulunması muhtemel form, hacim ve konsantrasyondaki bir test kimyasalının doğru bir dozunu uygulamamıza imkan tanır. Bu alandaki düzenleyici temel parametrelerden biri, deri altında bulunan rezervuarda kimyasalın birikmesi ile testde yanlı bir etki meydana getirebilecek çökme koşullarının daime sürdürülmesi gerektiğidir.[5] Çeşitli cilt katmanlarında, örneğin, cilt tarafından emilen ancak reseptör sıvısına geçmeyen test maddesinin varlığı, *in vitro* prosedüründeki önemli bir endişe konusu olarak ortaya çıkmıştır. Çok lipofilik maddelerin *in vitro* şeklinde incelenmelerinin, çoğu reseptör sıvısında düşük çözünürlükleri nedeniyle zor olduğuna dikkat çekildi. Cilt absorbsiyonu hakkında daha kabul edilebilir bir tahmine, *in vitro* olarak ciltte tutulan miktar dahil edilerek erişilebilir. Suda çözünen maddeler, reseptör sıvısına daha kolay yayıldıkları için *in vitro* olarak daha doğru test edilebilirler (OECD, 2004a). Halihazırda, *in vitro* yöntemler vasıtasıyla elde edilen sonuçlar, deri seviyelerinin absorbe edilmiş olarak dahil edilmesi şartıyla perkütan absorbsiyonu ölçmek için bir ikame testi olarak kullanımlarını destekleyen *in vivo* deneyleri sonuçlarını yeterince yansıtıyor gibi görünmektedir.

In vivo yönteminin avantajları (EC yöntemi B.44 'Cilt Absorbsiyonu: *In Vivo* Yöntemi', OECD TG 427 'Cilt Absorbsiyonu: In Vivo Yöntemi'), fizyolojik ve metabolik olarak sağlam bir sistem kullanması, birçok toksisite çalışmasında ortak olan bir tür kullanması ve diğer türlerle kullanılmak üzere değiştirilebilir olmasıdır.

[5] Cildin altında bulunan rezervuardaki kimyasal birikmesi,
in vitro *testi için hücre içinden akış kullanıldığı takdirde böyle bir soruna neden olmaz.*

Dezavantajları ise, hayvanların kullanılması, güvenilir sonuçların elde edilmesini kolaylaştırmak için radyoaktif işaretli materyal ihtiyacı, erken absorbsiyon fazının belirlenmesindeki zorluklar ve tercih edilen türlerin (sıçan) ve insan derisinin geçirgenliğindeki farklılıklardır. Hayvan derisi genellikle daha geçirgen olduğu için insan perkütan absorbsiyonunu (US EPA, Dermal maruziyet değerlendirmesi: İlkeler ve Uygulamalar EPA/600/8-91.001B., 1992) olduğundan fazla tahmin edilebilir. Sonuçların yorumlanmasında deneysel koşulların da dikkate alınması gerekir. Örnek vermek gerekirse, kürklü hayvanlarla gerçekleştirilen dermal absorbsiyon çalışmaları, insanlardaki dermal absorbsiyonu doğru bir şekilde yansıtmayabilir.

In vivo çalışmalarında fareler için ve *in vitro* çalışmalarında fareler ve insan derileri için uygun dermal penetrasyon verilerinin mevcut olması durumunda, farelerdeki *in vivo* dermal absorbsiyon, *in vitro* çalışmalardaki fare ve insan derisi yoluyla ilgili absorbsiyon çerçevesinde düzenlenebilir. İkinci düzenleme ise, insan derisinin geçirgenliğinin genellikle hayvan derisininkinden daha düşük olması nedeniyle yapılabilir (Howes ve diğerleri, 1996). Bununla birlikte, insanla ilgili ekstrapolasyon için genel olarak uygulanabilir bir düzeltme faktörü türetilemez; zira gerçek değerinden fazla tahminin sebebinin doza, maddeye ve hayvana özgü olduğu görünmektedir (ECETOC, 1993); Bronaugh ve Maibach, 1987). *In silico* modelleri de, kritik özellikler hakkındaki genel bilgiyi önemli derecede artırabilir.

Matematiksel cilt geçirgenlik modelleri, genellikle değerlendirilme aşamasında olan maruziyet senaryosuyla ilgili olmayabilecek sulu çözeltiden elde edilen alıma dayanır. Bunun yanı sıra, bu gibi modellerin kantitatif risk değerlendirme amaçları bağlamında kullanımı, genellikle sınırlıdır, zira bu modeller, genellikle cilt kalıntısı seviyelerinin akıbetini dikkate almayan *in vitro* verilerle doğrulanmıştır. Bununla birlikte, bu modeller, bir tarama aracı olarak ya da cilt geçirgenlik potansiyelinin kalitatif kıyaslaması kapsamında faydalı olduklarını ispat edebilirler. (Kantitatif) yapı aktivite ilişkilerinin kullanımı, ilgili durum bazında ve bilimsel olarak gerekçelendirildikleri takdirde, özellikle yakından ilişkili maddelerden oluşan bir grup için de faydalı olabilir.

Toksikokinetik çalışmalar ile ilgili test maddeleri ve analiz metodoloji ile ilgili dikkat edilmesi gereken hususlar

Toksikinetik ve metabolizma çalışmaları, etiketlenmemiş bileşikler, kararlı izotop etiketli bileşikler, radyoaktif etiketli bileşikler veya ikili (kararlı ve radyo-) etiketleme kullanılarak gerçekleştirilebilir. Etiketler, metabolik olarak stabil pozisyonlara yerleştirilmelidir ve etiketleri, 14C gibi test hayvanının karbon havuzuna girebilecekleri pozisyonlara yerleştirmekten kaçınılmalıdır. Test maddesinde metabolik bir bozunumun meydana gelmesi durumunda, ilgili bütün bozunum yollarını belirleyebilmek için farklı etiketleme pozisyonlarının göz önüne alınması gerekir. Radyo-etiketli bileşiğin, radyo-test yöntemlerinde yeterli duyarlılığı sağlamak için yüksek radyokimyasal saflıkta ve yeterli spesifik aktiviteye sahip olması gerekir.

Metabolizma çalışmalarında, biyotada bulunan idrar, plazma, safra ve diğerleri gibi birkaç radyoaktif fraksiyonu saflaştırmak ve bunları birbirinden ayırmak için ayırma teknikleri kullanılır. Bu teknikler, sıvı-sıvı ekstraksiyonu ve kolon kromatografisi gibi nispeten basit yaklaşımlardan HPLC [Yüksek performanslı (veya basınçlı) sıvı kromatografisi] gibi daha karmaşık tekniklere kadar değişiklik gösterir. Bu yöntemler, ayrıca bir metabolit profilinin oluşturulmasını sağlar. Kantitatif analiz yöntemler, vücutta bulunan ana bileşik ve metabolitlerin konsantrasyonlarını bir zaman fonksiyonu olarak izlemek amacıyla gereklidir. En sık kullanılan teknikler, LC/MS (sıvı kromatografisi/kütle spektroskopisi) ve UV saptamalı yüksek performanslı LC veya 14C etiketli materyal kullanılması durumunda, radyoaktivite saptamalı HPLC'dir. Kinetik parametrelerin, genel bir kinetik tahmin almak için toplam radyoaktivite ölçümü vasıtasıyla hesaplanamayacağını belirtmek gerekir. Bununla birlikte, kesin değerler elde etmek için ana bileşik ve metabolitlerin ayrı ayrı ele alınması gerekir. Radyoaktiviteyi kimyasal tür olarak tanımlamak için analiz bir adım gereklidir. Bu, genellikle soğuk analiz yöntemlerden daha hızlıdır. Çift etiketleme (örneğin 13C ve 14C/ 12C), metabolitlerin yapısal açıklaması ile ilgili olarak tercih edilen yöntemdir (MS ve NMR [nükleer manyetik rezonans] spektroskopisi ile). Kararlı izotop etiketleme içeren soğuk bir analiz teknik (GC/MS [gaz kromatografisi/kütle spektroskopisi] veya LC/MS için), yararlı bir kombinasyondur.

Bu ikinci yöntemin, test bileşiği ile ilgili olarak çeşitli matrislerde (idrar, dışkı, kan, yağ, karaciğer, böbrek, vb.) daha önce geliştirilmemesi durumunda, radyo-etiketli bileşiğin kullanımı, diğer yöntemlerden daha az maliyetli olabilir.

Herhangi bir toksikokinetik çalışmada, testte kullanılan kimyasal maddenin kimliği ve saflığı belirlenmelidir. İstenmeyen kirlilikleri tespit edebilen analiz metotların yanı sıra söz konusu maddenin partiler arasında aynı potansiyele sahip olmasını sağlamak için metotlara ihtiyaç duyulacaktır. Test maddesinin, toksikokinetik çalışmalarda kullanılan organizmalara uygulandığı formun stabilitesini ve üniformitesini takip etmek için ek yöntemler gerekli olacaktır. Son olarak, toksikokinetik çalışmalarda kullanılan test maddesini tanımlamak ve miktarlarını belirlemek için uygun yöntemlerin kullanılması gerekir.

Doğruluk, analiz yöntemler bağlamında, bir numunenin analizi kapsamında bildirilen ortalama değerin numunede analiz edilen gerçek madde miktarına ne kadar yakın olduğunu belirtirken, *kesinlik*, ortalama sonuç civarında ölçülen değerlerdeki dağılma miktarını ifade eder. Ortalama test sonucunun numunedeki gerçek miktar ile uyuşmaması durumunda, testin *yanlı* olduğu, yani özgüllükten yoksun olduğu söylenebilir; bu yanlılık, düşük seviye iyileşmeden de kaynaklanabilir.

Test *özgüllüğü*, muhtemelen karşılaşılan en ciddi sorundur. *Gözenekler*, test kimyasal maddesinin olmadığı durumlarda hiçbir cihaz tepkisinin elde edilmeyeceğine dair kısmi bir teminat vermesine karşın, daha iyi bir yaklaşım, diğer maddelerle paylaşılmayan test kimyasal maddesinin bazı biyolojik, kimyasal veya fiziksel özelliklerine yanıt veren bir cihaz veya biyoanaliz seçecektir.

Bunun yanı sıra, test yönteminin toksik kimyasal ve metabolitler ile ilgili olarak yeteri kadar geniş bir konsantrasyon aralığında kullanılabilir olması da gerekir. Analiz bir yönteme dair alt güvenilirlik sınırı farklı şekillerde algılanmıştır. Hassasiyet terimi, genellikle bir analiz yöntemin bir maddenin küçük miktarlarını doğru ve gerekli hassasiyetle ölçebilme yeteneğini belirtmek için kullanılmıştır. Tek bir analiz yöntemin, bütün bu amaçlar için kullanılması mümkün değildir. Aslına bakılırsa, ara sıra birden fazla yöntemin kullanılması çok arzu edilir. İki veya daha fazla yöntemin temel olarak aynı sonuçları vermesi durumunda, her bir yönteme olan güven artar.

2.1.8.1 Madde 8.8.1 Memeliler (ADS) üzerinde gerçekleştirilen diğer toksikokinetik ve metabolizma çalışmaları

BPR Ek II Madde 8.8.1, *fareler üzerinde gerçekleştirilen toksikokinetik ve metabolizma çalışmanın sonucuna göre ek çalışmalar gerekebileceğini ifade eder. Bu ek çalışmalar, aşağıdaki durumlarda gerekir:*

- *Faredeki metabolizmanın insan maruziyeti ile ilgili olmadığına dair kanıt olması*
- *Oraldan başlayarak dermal/ inhalasyon maruziyete kadar değişen yollar arasında ekstrapolasyonun mümkün olmaması*
- *Bu sonlanma noktasının değerlendirilmesi, dermal absorbsiyon hakkında bilgi edinmenin uygun olduğuna karar verilen durumlarda dermal absorbsiyonunun değerlendirilmesi ile ilgili olarak kademeli bir yaklaşımın kullanılmasıyla devam edecektir.*

Metabolizma derecesi, ekskresyon ve ilgili metabolitlerin yolları ve oranı dahil olmak üzere absorbsiyon oranı ve boyutu, doku dağılımı ve ilgili metabolik yol hakkındaki temel bilgilerin, temel veri seti ile birlikte toksikokinetik ve metabolizma çalışmaları tarafından sağlanması gerekir (Ek II Kısım 8.8 (BPR)).
Fareler üzerinde gerçekleştirilen toksikokinetik ve metabolizma çalışmasının sonucuna (Ek II Kısım 8.8.1'e göre ADS) veya maddenin toksikolojik ve fizikokimyasal profilinin değerlendirilmesine dayalı olarak ek bilgilere ihtiyaç duyulabilir.

Bazı durumlarda, ör. aktif maddenin metabolik enzimlerin indüksiyonu ile toksikokinetiği biriktirme, devam ettirme veya değiştirme potansiyeline dair belirtilerin olması durumunda, tekrarlı uygulamaları içeren başka çalışmalara gerek duyulabilir. Bu kılavuzun 2.1.8 nolu kısmı, toksikokinetik çalışma ile ilgili mevcut seçenekler ile bunun yinelenen doz toksisite testleri ile entegrasyonuna dair bilgi sağlamaktadır.

2.1.9 8.9 Tekrarlanan doz toksisitesi

Yinelenen doz toksisite testi, tekrarlanan veya uzun dönem maruziyetin bir sonucu olarak ortaya çıkan yan etkiler hakkında bilgi sağlar.

- *Genel olarak, sadece bir uygulama yolu gerekli olup, oral yol tercih edilmektedir. Bununla birlikte, bazı durumlarda birden fazla maruziyet yolunun değerlendirilmesi gerekli olabilir.*

- *Tüketicilerin güvenliğinin, besin veya yemlerde bulunabilecek aktif maddeler kapsamında değerlendirilmesi ile ilgili olarak oral yolla gerçekleştirilen toksisite çalışmalarının yapılması gerekmektedir.*

Oral yolun başka bir önemli yolla değiştirilmesi veya oral yola ek olarak test yapılması zorunluluğuna dair gerekçenin sunulması gerekir.

- *Omurgalılar üzerinde gerçekleştirilen testleri ve özellikle bağımsız, tek sonlanma noktası çalışmalarına olan ihtiyacı azaltmak için, yinelenen doz toksisite çalışmalarının tasarımı, birkaç parametreyi keşfetme olasılığını göz önünde bulundurmalıdır.*

(örneğin kinetik veri oluşturma, mikronükleus oluşumu, nörotoksisite, immünotoksisite).

Yinelenen doz toksisite çalışmasının, (28 veya 90 gün) aşağıdaki durumlarda gerçekleştirilmesine gerek yoktur:

- *bir madde anında parçalanır ve sistemik ve lokal etkilere yönelik bölünme ürünleri hakkında yeterli veri vardır ve hiçbir sinerjik etki beklenmez ya da*

- *ilgili insan maruziyeti, Ek IV 3. kısıma uygun olarak hariç tutulabilir*

2.1.9.1 Kısa dönem yinelenen doz toksisite çalışması (28 gün), tercih edilen tür faredir

1. ve 2. Adım ve bilgilerin toplanarak değerlendirilmesi

Mevcut bilgilerin değerlendirilmesiyle ilgili daha fazla bilgiyi (insan dışı deneklerden elde edilen veriler: fizikokimyasal özellikler, gruplama, (Q)SAR'lar ve uzman sistemler, *in vitro*veriler; insan verileri ve hayvan verileri), *CLP kriterlerinin uygulanmasına ilişkin kılavuz* ve *BPR Cilt III İnsan Sağlığı B + C Bölümlerinde* bulabilirsiniz.

Kısa dönem toksisite çalışmasının (28 gün), bu kılavuzun 2.1.9 nolu kısmında açıklanan yinelenen doz toksisite çalışmalarına yönelik feragat seçeneğine ek olarak, aşağıdaki durumlarda gerçekleştirilmesine gerek yoktur:

- *en uygun tür, doz, çözücü ve uygulama yolunun kullanılması şartıyla güvenli bir subkronik (90 gün) çalışmanın mevcut olması,*
- *insan maruziyetinin sıklığı ve süresi, daha uzun dönem bir çalışmanın uygun olduğunu ve aşağıdaki koşullardan birinin karşılandığını göstermesi,*
  - *mevcut diğer veriler, maddenin kısa dönem bir toksisite çalışması ile tespit edilemeyecek tehlikeli bir özelliğe sahip olabileceğini belirtir veya uygun şekilde tasarlanmış toksikokinetik çalışmalar, kısa dönem bir toksisite çalışmasında muhtemelen tespit edilemeyecek, ancak uzun dönem maruziyet sonrasında olumsuz etkilere neden olabilecek belirli doku veya organlarda bulunan maddenin veya metabolitlerinin birikimini ortaya koyması.*

Prensip olarak, 90 günlük tekrarlanan doz toksisitesi çalışmasının yapılmasını gerektiren maddeler için, 28 günlük ek bir yinelenen doz toksisite çalışması gerekli olmayacaktır.

28 günlük yinelenen doz toksisitesinin gerçekleştirilmesi gerekirse, bu kılavuzun 2.1.9.2 nolu kısmında yeni test verilerinin oluşturulmasıyla ilgili olarak açıklanan hususların da dikkate alınması gerekir.

3. Adım Yeni test verilerinin oluşturulması

Yukarıdaki 1. ve 2. adımlardaki analizlerden sonra, yinelenen doz toksisitesini değerlendirmek için başka bir teste ihtiyaç duyulursa, aşağıdaki test yöntemleri kullanılabilir. Aşağıda açıklanan test yöntemlerine ek olarak, yinelenen doz toksisitesi ile ilgili yeni OECD onaylı testler mevcut olduğunda, test stratejisini belirlerken göz önünde bulundurulmalıdır. Herhangi bir güncelleme için, OECD Test Yönergesi programının yanı sıra ECVAM tarafından sağlanan validasyona tabi olan hayvan dışı test yöntemlerine düzenli olarak başvurulmalıdır.

Tekrarlanan Doz toksisitesi (Oral)

Oral yol vasıtasıyla yinelenen doz toksisitesi ile ilgili test yöntemleri:

- EC yöntemi B.7 Tekrarlanan doz (28 gün) toksisite (oral).
- OECD Test Yönergesi 407: Kemirgenlerde tekrarlanan doz 28 günlük oral toksisite çalışması.

Diğer yollar:

Yinelenen Doz toksisitesi (dermal)

Deri yoluyla gerçekleştirilen test aşağıdaki durumlarda gerçekleştirilir:

- *üretim ve/veya kullanımda cilt teması olasıdır;*
- *maddenin inhalasyonu olası değildir ve*
- *aşağıdaki koşullardan biri karşılanmıştır:*

(i) bir akut dermal toksisite testinde oral toksisite testine kıyasla daha düşük dozlarda toksisite gözlenir veya

(ii) bilgiler veya test verileri, dermal absorbsiyonun oral absorbsiyon ile kıyaslanabilir veya daha yüksek olduğunu gösterir ya da

(iii) yapısal olarak söz konusu maddelerle ilgili dermal toksisite kabul edilir ve örneğin, oral toksisite testinde olduğundan daha düşük dozlarda gözlenir veya dermal absorbsiyon, oral absorbsiyonla kıyaslanılır veya daha yüksektir.

Bunun yanı sıra, maddenin ciddi bir irrite edici veya aşındırıcı olması durumunda, irritasyona veya aşınmaya neden olmayan dozlarda gerçekleştirilemediği ve bu tür dozların toksikolojik olarak hala uygun olmadığı ve sonuç risk değerlendirmesinde kullanılamadığı sürece, dermal yolla gerçekleştirilen testten kaçınılmalıdır.

Deri yoluyla yinelenen doz toksisitesi için aşağıdaki test yöntemleri kullanılmalıdır:

- EC yöntemi B.9 Yinelenen doz (28 gün) toksisite (dermal)
- OECD Test Yönergesi 410: Yinelenen doz dermal toksisite: 21/28 günlük çalışma.

Yinelenen Doz toksisitesi (inhalasyon)

İnhalasyon yoluyla yapılan test, aşağıdaki durumlarda dikkate alınacaktır:

- *İnsanların inhalasyon yoluyla maruziyeti, maddenin buhar basıncını muhtemelen göz önünde bulundurur (uçucu maddeler ve gazlar, 20 °C'de> 1 x 10-2 Pa buhar basıncına sahiptir) ve/veya*
- *aerosollere, partiküllere veya damlacıklara inhale edilebilir boyutta (MMAD <50 mikrometre) maruziyet olasılığı vardır.*

İnhalasyon yoluyla yinelenen doz toksisitesi için aşağıdaki test yöntemleri kullanılmalıdır:

- EC yöntemi B.8 Yinelenen doz (28 gün) toksisitesi (inhalasyon)
- OECD Test Yönergesi 412: Subakut inhalasyon toksisitesi: 28 günlük çalışma

2.1.9.2 Subkronik yinelenen doz toksisite çalışması (90 günlük), tercih edilen bir tür sıçandır

1. ve 2. Adım ve bilgilerin toplanarak değerlendirilmesi

Mevcut bilgilerin değerlendirilmesiyle ilgili daha fazla bilgiyi (insan dışı deneklerden elde edilen veriler: fizikokimyasal özellikler, gruplama, (Q)SAR'lar ve uzman sistemler, *in vitro* veriler; insan verileri ve hayvan verileri), *CLP kriterlerinin uygulanmasına ilişkin kılavuz* ve *BPR Cilt III İnsan Sağlığı B + C Bölümlerinde* bulabilirsiniz.

Subkronik toksisite çalışmasının (90 gün), bu kılavuzun 2.1.9 nolu kısmında açıklanan yinelenen doz toksisite çalışmalarına yönelik feragat seçeneğine ek olarak, aşağıdaki durumlarda gerçekleştirilmesine gerek yoktur:

- *Maddeyi, H372 ve H373 (Yönetmelik (EC) No 1272/2008) olarak sınıflandırmak için kriterlere göre şiddetli toksisite etkileri gösteren güvenilir bir kısa dönem toksisite çalışması (28 gün) mevcuttur ve uygun bir belirsizlik faktörünün uygulanmasıyla birlikte gözlemlenen 28 günlük NOAEL, aynı maruziyet yolu ile ilgili olarak 90 günlük NOAEL ile ilgili ekstrapolasyona izin verir.*

- *Güvenilir bir kronik toksisite çalışması, uygun bir tür ve uygulama yolunun kullanılması şartıyla mevcuttur ya da*

- *Madde, reaktif değildir, çözülmez, biyoakümülatif değildir ve inhale edilemez ve özellikle de böyle bir model sınırlı insan maruziyeti ile birleştirilirse 28 günlük bir "sınır testinde" absorbsiyona ve toksisiteye dair bir kanıt yoktur.*

3. Adım. Yeni test verilerinin oluşturulması

Yukarıdaki 1. ve 2. adımlardaki analizlerden sonra, yinelenen doz toksisitesini değerlendirmek için başka bir teste ihtiyaç duyulursa, aşağıdaki test yöntemleri kullanılabilir. Aşağıda açıklanan test yöntemlerine ek olarak, yinelenen doz toksisitesi ile ilgili yeni OECD onaylı testler mevcut olduğunda, test stratejisini belirlerken göz önünde bulundurulmalıdır. Herhangi bir güncelleme için, OECD Test Yönergesi programının yanı sıra ECVAM tarafından sağlanan validasyona tabi olan hayvan dışı test yöntemlerine düzenli olarak başvurulmalıdır.

Yinelenen doz subkronik toksisite çalışmalarının tasarımına ilişkin dikkat edilmesi gereken hususlar

Çalışma tek bir kemirgen türünde, tercihen sıçan üzerinde gerçekleştirilecektir. Diğer yollardan birinin, en ilgili insan maruziyet yoluna veya maddenin fiziko-kimyasal özelliklerine dayalı olarak daha uygun olmadığı sürece oral yol kullanılacaktır. Diğer yollar, özellikle yollar arası ekstrapolasyonun uygun olmaması ve dermal ve/veya inhalasyon yoluyla baskın insan maruziyetinin meydana gelmesi durumunda düşünülebilir. 90 günlük bir çalışmada, potansiyel nörotoksik ve immünotoksik etkiler (ayrıca bu kılavuzun 2.1.13.2 + 2.1.13.4 nolu kısımlarına bakınız), mikronüklei oluşumuyla meydana gelen genotoksisite ve hormonal sistemdeki değişikliklerle potansiyel ilişkilere sahip etkilerin (ayrıca bu kılavuzun 2.1.13.3 nolu kısmına bakınız), testin gerçekleştirilmesi ve raporlanması sırasında göz önünde bulundurulması ve spesifik etkileri araştırmaya yönelik test protokollerinin değiştirilmesi sırasında olası sınırlamaların dikkate alınması gerekir.

Yinelenen doz toksisite testlerinin tasarlanması sırasında yapısal olarak benzer maddelerden elde edilen etki şekilleri hakkındaki bilgiler de göz önünde bulundurulmalıdır.

Yinelenen doz toksisite çalışmaları, çalışma koşulları altında yan etkiler olmadan tolere edilebilen aktif madde miktarı hakkında bilgi sağlamak için ve daha yüksek doz seviyelerinde meydana gelen sağlık tehlikelerini açıklamak için tasarlanmalıdır. Bu tür çalışmalar, diğer muhtemel maruz kalan grupların yanı sıra, aktif maddeyi içeren biyosidal ürünleri işleyen ve kullanan kişilerin sahip olduğu riskler hakkında yararlı veriler sağlar. Yinelenen doz toksisite çalışmaları, özellikle aktif maddenin olası yinelenen eylemleri ve insanların maruz kalabileceği riskler hakkında fikir verir. Bunun yanı sıra, yinelenen doz toksisite çalışmaları, kronik toksisite çalışmalarının tasarlanmasına dair faydalı bilgiler sağlar.

Sağlanacak ve değerlendirilecek çalışmalar, veriler ve bilgilerin, aktif maddeye tekrar maruziyet sonrasındaki etkilerinin tanımlanmasına imkan vermek ve özellikle aşağıdaki hususlar hakkında bilgi sağlamak için yeterli olması gerekir:

Sağlanacak ve değerlendirilecek çalışmalar, veriler ve bilgilerin, aktif maddeye tekrar maruziyet sonrasında etkilerin tanımlanmasına imkan vermek ve özellikle aşağıdaki hususları hakkında bilgi sağlamak veya belirtmek için yeterli olması gerekir:

(a) doz ve yan etkiler arasındaki ilişki;

(b) mümkün olan durumlarda, herhangi bir yan etki gözlenmeyen doz (NOAEL) dahil olmak üzere aktif maddenin toksisitesi;

(c) ilgili olan durumlarda hedef organlar (bağışıklık, sinir ve endokrin sistemleri dahil);

(d) yan etkilerin süresi ve özelliklerinin yanı sıra ölüm sonrası davranış değişiklikleri ve olası patolojik bulgulara dair bütün ayrıntılar;

(e) spesifik yan etkiler ve meydana gelen patolojik değişiklikler;

(f) ilgili olan durumlarda, doz uygulamasının kesilmesinin ardından gözlemlenen bazı yan etkilerin kalıcılığı ve tersine çevrilebilirliği;

(g) mümkün olan durumlarda, toksik etki modu;

(h) farklı maruziyet yollarıyla ilişkili göreli tehlike;

(i) gerekli olan durumlarda, uygun zaman noktalarındaki referans değerlerin belirlenmesi ile ilgili kritik sonlanma noktaları.

Toksikinetik verilerin (yani aktif maddenin ve/veya ana metabolitlerin kan konsantrasyonu), gerekli olmadıklarını açıklayan bir gerekçe sunulmadığı takdirde yinelenen doz toksisite çalışmalarına dahil edilmesi gerekir. Veriler, artan hayvan kullanımını engellemek için aralık bulma çalışmalarından elde edilebilir.

Sinir sistemi, bağışıklık sistemi veya endokrin sistemin, önemli miktarda toksisite üretmeyen doz seviyelerindeki yinelenen doz toksisite çalışmalarının spesifik hedefleri olması durumunda, fonksiyonel testler dahil olmak üzere tamamlayıcı çalışmaların dikkate alınması gerekir.

Yinelenen Doz Toksisitesi (Oral yol)

Aşağıdaki test yöntemleri kullanılmalıdır.

Oral yolla uygulanan subkronik tekrarlı doz toksisitesi ile ilgili test yöntemleri:

- EC yöntemi B.26 Subkronik oral toksisite testi. Kemirgenlerde 90 günlük oral tekrarlanan doz toksisite çalışması.

- EC yöntemi B.27 Subkronik oral toksisite testi. Kemirgen dışı hayvanlarda 90 günlük oral tekrarlanan doz toksisite çalışması.
- OECD Test Yönergesi 408: Kemirgenlerde 90 günlük oral tekrarlanan doz toksisite çalışması.
- OECD Test Yönergesi 409: Kemirgen dışı hayvanlarda 90 günlük oral tekrarlanan doz toksisite çalışması.

Diğer yollar

Tekrarlanan Doz Toksisitesi (deri yolu)

Deri yoluyla gerçekleştirilen test, aşağıdaki durumlarda gerçekleştirilir:

- *üretim ve/veya kullanımda cilt teması olasıdır;*
- *maddenin inhalasyonu olası değildir ve*
- *aşağıdaki koşullardan biri karşılanmıştır:*

(i) bir akut dermal toksisite testinde oral toksisite testine kıyasla daha düşük dozlarda toksisite gözlenir veya

(ii) bilgiler veya test verileri, dermal absorbsiyonun oral absorbsiyon ile kıyaslanabilir veya daha yüksek olduğunu gösterir ya da

(iii) yapısal olarak ilgili maddelere yönelik dermal toksisite kabul edilir ve örneğin, oral toksisite testinde olduğundan daha düşük dozlarda gözlenir veya dermal absorbsiyon, oral absorbsiyonla kıyaslanılır veya daha yüksektir.

Bunun yanı sıra, maddenin ciddi bir irrite edici veya aşındırıcı olması durumunda, irritasyona veya aşınmaya neden olmayan dozlarda gerçekleştirilemediği ve bu tür dozlar hala toksikolojik olarak uygun olmadığı ve sonuç risk değerlendirmesinde kullanılamadığı sürece, dermal yolla gerçekleştirilen testten kaçınılmalıdır.

Deri yoluyla uygulanan subkronik yinelenen doz toksisitesi için aşağıdaki test yöntemleri kullanılmalıdır:

- EC yöntemi B.28 Sub-kronik dermal toksisite çalışması: Kemirgen türleri kullanılarak gerçekleştirilen 90 günlük tekrarlanan dermal dozu çalışması.

- OECD Test Yönergesi 411: Subkronik dermal toksisite testi: 90 günlük çalışma.

2.1.9.3 Uzun dönem tekrarlanan doz toksisitesi (≥ 12 ay)

Herhangi bir yeni uzun dönem toksisite çalışması ve bir kanserojenlik çalışmasının (bu kılavuzun 2.1.11 nolu kısmı) birleştirilmesi gerekir. Bu kısım, hem uzun dönem yinelenen doz toksisitesini hem de karsinojenite çalışması hakkında bilgi sağlar.

Test, bir kemirgen için gerekli olup tercih edilen tür faredir. İstisnai durumlarda ve elde edilen sonuçlara bağlı olarak, başka bir memeli türü (kemirgen veya kemirgen olmayan, kemirgen olmayan türler üzerinde uygulanan testler için bu kılavuzun 2.1.9.4 nolu kısmına bakınız) üzerinde test yapmak düşünülebilir.

1. ve 2. Adım ve bilgilerin toplanarak değerlendirilmesi

Mevcut bilgilerin değerlendirilmesiyle ilgili daha fazla bilgiyi (insan dışı deneklerden elde edilen veriler: fizikokimyasal özellikler, gruplama, (Q)SAR'lar ve uzman sistemler, *in vitro* veriler; insan verileri ve hayvan verileri), *CLP kriterlerinin uygulanmasına ilişkin kılavuz*ve *BPR Cilt III İnsan Sağlığı B + C Bölümlerinde* bulabilirsiniz.

Uzun dönem toksisite çalışmasının (≥12 ay) aşağıdaki durumlarda yapılması gerekmez:

- *uzun dönem maruziyet kapsam dışı bırakılabilir ve 90 günlük çalışma boyunca sınır dozda hiçbir etki görülmemiştir veya*
- *kombine bir uzun dönem yinelenen doz/karsinojenite çalışması (8.11.1) yürütülmektedir.*

Bunun yanı sıra, kombine uzun dönem karsinojenite çalışması yürütülürken, BPR Ek II'de (8.11) belirtildiği üzere karsinojeniteye uyum sağlamak için spesifik kurallar geçerlidir:

Bir karsinojenite çalışmasının, aşağıdaki durumlarda da yapılmasına gerek yoktur:

- *madde, mutajen kategori 1A veya 1B olarak sınıflandırılır. Karsinojenite ile ilgili olarak genotoksik bir mekanizmanın olası olduğu varsayımı vardır. Bu durumlarda, normal şartlarda bir Karsinojenite testinin gerçekleştirimesi gerekli değildir.*

3. Adım. Yeni test verilerinin oluşturulması

Yukarıdaki 1. ve 2. adımlardakiadımda gerçekleştirilen analizlerden sonra, uzun dönem yinelenen doz toksisitesini değerlendirmek için başka bir teste ihtiyaç duyulursa, aşağıdaki test yöntemleri kullanılabilir. Aşağıda açıklanan test yöntemlerine ek olarak, yinelenen doz toksisitesi ile ilgili yeni OECD onaylı testler mevcut olduğunda,, hazır oldukları zaman test stratejisini belirlemek için göz önünde bulundurulmalıdır. Herhangi bir güncelleme için, OECD Test Yönergesi programının yanı sıra ECVAM tarafından sağlanan validasyona tabi olan hayvan dışı test yöntemlerine düzenli olarak başvurulmalıdır.

Aktif madde ile ilgili diğer ilişkili veri ve bilgilerle birlikte yürütülen ve raporlanan uzun dönem çalışmaların sonuçlarının, aktif maddeye tekrar maruz kaldıktan sonraki etkilerinin saptanması için özellikle aşağıdaki hususlar olmak üzere yeterli olması gerekmektedir:

- aktif maddeye uzun süre maruziyet nedeniyle ortaya çıkan yan etkileri belirlemek;
- ilgili olan durumlarda, hedef organları belirlemek;
- doz-yanıt ilişkisini ve etki şeklini saptamak;
- NOAEL'i ve gerekirse diğer uygun referans noktalarını belirlemek.

Buna bağlı olarak, aktif maddeye ilişkin diğer ilgili veri ve bilgilerle birlikte alınan kanserojenite çalışmalarına ait sonuçların, aktif maddeye tekrar maruz kaldıktan sonra, özellikle aşağıdaki hususlar olmak üzere insanlarla ilgili tehlikelerin değerlendirilmesine izin vermesi gerekmektedir:

(a) aktif maddeye uzun süre maruziyet nedeniyle ortaya çıkan kanserojen etkilerin belirlenmesi;

(b) uyarılan tümörlerin türlerini, cinsiyetini ve organ özgünlüğünü saptamak;

(c) doz-yanıt ilişkisini ve etki şeklini tayin etmek;

(d) mümkün olan durumlarda, kanserojen etki yaratmayan maksimum dozu belirlemek;

(e) mümkün olan durumlarda, belirlenen herhangi bir kanserojen tepkinin etki şeklini ve insanlarla ilişkisini saptamak.

Kıyaslamalı metabolizma verilerinin, sıçan veya farenin insan kanser risk değerlendirmesi için uygun olmayan bir model olduğunu göstermesi durumunda, alternatif bir tür düşünülmelidir.

Deneysel verilerin, muhtemel eylem şekilleri ve insanlarla ilgilerinin açıklanması dahil olmak üzere, etki şeklinin karsinojenite ile ilgili olarak genotoksik olmadığı kabul edilen durumlarda açıklanması gerekir. Uygun etki şekli (MOA) çalışmaları, genotoksik olmayan MOA'nın insanlarla ilgili olmadığını doğrulamak kapsamında düşünülebilir.

Kombine uzun dönem toksisite çalışması kapsamında oluşturulan toksikokinetik parametrelerin araştırılması, kısa dönem toksisite çalışmaları ile ilgili olarak bu kılavuzun 2.1.9.2 kısmında açıklandığı şekilde dikkate alınmalıdır.

Aşağıdaki test yöntemleri kullanılmalıdır.

Uzun dönem yinelenen doz toksisitesi ile ilgili test yöntemleri:

- EC yöntemi B.30 Kronik toksisite testi.
- EC yöntemi B.33 Kombine kronik toksisite/kanserojenite testi.
- OECD Test Yönergesi 452: Kronik Toksisite Çalışmaları.
- OECD Test Yönergesi 453: Kombine Kronik Toksisite/Kanserojenite Çalışmaları.

2.1.9.4 Diğer tekrarlanan doz çalışmaları (ADS)

Mevcut verilerin, tehlike karakterizasyonu ve risk değerlendirmesi için yetersiz olmaması durumunda, ikinci bir tür (kemirgen olmayan) üzerinde yapılan testler, halihazırda mevcut olan çalışmalardan daha uzun dönem çalışmalar veya farklı bir uygulama yolu ile yapılan çalışmalar dahil olmak üzere daha ileri yinelenen doz çalışmaları yapılmalıdır. Bununla birlikte, değerlendirmeyi gerçekleştiren yetkili merci, daha ileri testin gerekli olduğunu belirtmedikçe testlere başlanmaması gerekir. Daha ileri testlerin gerçekleştirilmesi kararı, uzman görüşüne dayalı olarak ve ilgili durumun koşullarına göre alınmalıdır.

Daha ileri yinelenen doz toksisite çalışmalarının gerektiği durumlar

İkinci bir tür (kemirgen olmayan) üzerinde yapılan testler, halihazırda mevcut olan çalışmalardan daha uzun dönem çalışmalar veya farklı bir uygulama yolu ile yapılan çalışmalar dahil olmak üzere daha ileri yinelenen doz çalışmalarının aşağıdaki durumlarda yapılması gerekir:

- *ikinci bir tür (kemirgen olmayan) ile ilgili olarak toksisite hakkında başka bilgi mevcut değildir,*

Bütün toksikolojik verilerin kemirgen türleri ile ilgili olduğu durumlarda, verilerin, başka bir türle yapılacak testlerin ek bilgi sağlayıp sağlamayacağını anlamak için değerlendirilmesi gerekir (örneğin, farklı türler içerisinde yer alan farklı etki şekli potansiyeli).

veya

- *Herhangi bir yan etki gözlenmeyen düzeyin (NOAEL), sebebinin sınır dozda herhangi bir etki gözlenmemesi olan durumlarda, 28 veya 90 günlük bir çalışmada tespit edilememesi.*

Sınır dozda herhangi bir etki görülmemesi durumunda, bu tetikleyici durum söz konusu değildir. Bunun yanı sıra, NOAEL'in saptanamaması sonucunda, ek çalışmaların yapılması gerekmez. Sağlam bir tehlike değerlendirmesi ile Sınıflandırma ve Etiketleme ile ilgili yeterli veri olması halinde, LOAEL, başlangıç noktası olarak kullanılabilir.

veya

- *sıçan veya farenin uygun olmayan veya amaca hizmet etmeyen bir model olduğu etkiler için pozitif yapısal uyarılar taşıyan maddeler,*

Güvenilir bir şekilde, daha uygun bir hayvan türü üzerinde gerçekleştirilebilecek bir çalışma protokolü belirlenecektir. Bununla birlikte, yapısal uyarının insanlara özgü bir etki ile ilgili olduğu ve/veya bu spesifik etki üzerinde çalışmak için hiçbir hayvan modelinin uygun olmadığı sonucuna varmak mümkündür. Bu durumda, literatür ve insana dair veriler dahil olmak üzere bütün mevcut bilgiler, insana yönelik risklerin tespit edilip edilemeyeceğine karar verme hususunda dikkate alınacaktır. İnsanla ilgili veriler, çalışan kayıtları, tüketici deneyimleri, durum raporları, tüketici testleri ve epidemiyolojik çalışmaları içerebilir. Daha ileri testlerin gerekip gerekmediği, ilgili duruma göre ortaya çıkan uzman görüşüne bağlı olacaktır.

veya

- *özel endişeye neden olan toksisite (örn. ciddi/şiddetli etkiler),*

Belirli bir toksisiteye karşı endişe duyuluyorsa, madde buna göre sınıflandırılacak ve uygun risk yönetimi tedbirleri, uygulanacak ve bu nedenle başka testlere gerek kalmayacaktır.

veya

- *Mevcut verilerin, toksikolojik ve/veya risk karakterizasyonu için yetersiz olduğu bir etkiye dair göstergeler. Bu gibi durumlarda, bu etkileri araştırmak için tasarlanan spesifik toksikolojik çalışmaları yürütmek daha uygun olabilir (örneğin immünotoksisite, nörotoksisite, hormonal aktivite),*

Bazı durumlarda, diğer sonlanma noktaları için tasarlana protokoller tarafından oluşturulan veriler, örneğin, OECD Test Yönergesi 443 (Genişletilmiş Tek Jenerasyon Üreme Toksisitesi Çalışması), immünotoksisite, nörotoksisite veya endokrin bozunması gibi spesifik etkiler hakkında değerli bilgiler sağlayabilir. Bunun yanı sıra, protokolde spesifik ihtiyaçların dahil edilmesi amacıyla bir değişikilik ihtiyacı duyulursa, bu işlem, değerlendirmeyi yapan yetkili merciye danışılarak yapılacaktır. Standart dışı protokoller, yalnızca istisnai durumlarda kullanılabilir, zira bu sonuçların bilimsel değeri, sorgulamaya açıktır.

veya

- *Bir risk karakterizasyonunun yollar arasındaki ekstrapolasyon yoluyla gerçekleştirilemediği yerel etkilerle ilgili endişe,*

Yerel etkilerle ilgili kantitatif risk karakterizasyonu gerçekleştirmek amacını güden bir yinelene doz toksisite çalışması, aynı zamanda insanlarla da ilgili olan eşik seviyelerinin elde edilmesindeki güçlük nedeniyle otomatik olarak gerçekleştirilemez. Bu amaçla oluşturulacak ek verilerden elde edilecek yarar, kalitatif risk karakterizasyonunun etkililiğine karş güvenli kullanımı temin etmenin başka bir seçeneği olarak düşünülmelidir.

veya

- *Maruziyetle ilgili özel endişe (örn. toksikolojik olarak ilgili doz seviyelerine yakın maruziyet seviyelerine neden olan biyosidal ürünlerde kullanım),*

Biyosidal ürünün, örnek olarak, bir ya da daha fazla tüketim malında kullanılması ve (kombine) maruziyet seviyelerinin, insanlar üzerindeki etkilerin ilgili zaman dilimi içerisinde beklenebileceği, toksikolojik olarak ilgili doz seviyelerine yakın olan durumlarda, daha ileri çalışmaların yapılması gerekebilir. Maruziyet nedeniyle önerilen veya gerekli olan çalışmaların, durum bazında değerlendirilmesi gerekir.

veya

- *moleküler yapıda üzerinde çalışılan maddeyle açık bir ilişkiye sahip olan maddelerdeki etkiler, 28 veya 90 günlük bir çalışmada tespit edilememiştir,*

Etkilerin başka bir maddede görüldüğü çalışma protokolü ve koşullar, üzerinde çalışılan maddede meydana gelmesi beklenen koşulların tespit edilebilmesi için ayrıntılı bir şekilde incelenecektir. Çalışma protokolü, etkinin gözlemlendiği koşulları tekrarlamak ve muhtemelen genişletmek için seçilecektir.

Bununla birlikte, ilgili maddenin spesifik mekanizmasını inceleyen mekanik *in vitro* çalışmalar, uygun olan durumlarda, daha ileri hayvan çalışmalarına karşı tercih edilmelidir.

veya

- *başlangıç yinelenen doz çalışmasında kullanılan uygulama yolu, beklenen insan maruziyeti yolu kapsamında uygun değildi ve yollar arası ekstrapolasyon sağlanamadı.* Yollar arası ekstrapolasyon olasılığının, mevcut toksikokinetik bilgiler ve modelleme yaklaşımlarının kullanımını göz önünde bulundurularak uygun olmadıklarına karar vermeden önce dikkatli bir şekilde ele alınması gerekir.

2.1.10 Reprodüktif toksisite

BPR Ek II Madde 8.10*, tüketicilerin güvenliğinin, besin veya yemlerde bulunabilecek aktif maddeler kapsamında değerlendirilmesi ile ilgili olarak oral yolla gerçekleştirilen toksisite çalışmaların yapılması gerekmektiğini belirtir.*

Üreme fizyolojisi ve döl gelişimi üzerindeki olası etkiler, araştırılmalı ve aşağıdaki hususlar çerçevesinde raporlanmalıdır:

- Örnek vermek gerekirse, implantasyon dahil olmak üzere döllenme kapasitesine, döllenmeye veya döllenmiş yumurtanın gelişimine müdahale eden östrus siklusu, cinsel davranış, spermatogenez veya oogenezin herhangi bir boyutu veya hormonal aktivite veya fizyolojik yanıt üzerindeki etkilerden kaynaklanan erkek ve dişi üreme fonksiyonları veya kapasitesindeki bozunma.

- Doğum öncesi ve sonrasındaki normal gelişime müdahale eden her türlü etki gibi nesil üzerindeki olumsuz etkiler. Bu durum, anogenital indeksteki değişiklikler, meme ucu retansiyonu ve fonksiyonel bozukluklar (üreme ve nörolojik etkiler gibi) gibi morfolojik anormallikleri içerir.

Nesiller boyunca vurgulanan etkiler rapor edilmelidir.

1. ve 2. Adım ve bilgilerin toplanması ve değerlendirilmesi

Mevcut bilgilerin değerlendirilmesiyle ilgili daha fazla bilgiyi (insan dışı deneklerden elde edilen veriler: fizikokimyasal özellikler, gruplama, (Q)SAR'lar ve uzman sistemler, *in vitro* veriler; insan verileri ve hayvan verileri), *CLP kriterlerinin uygulanmasına ilişkin kılavuz*ve *BPR Cilt III İnsan Sağlığı B + C Bölümlerinde* bulabilirsiniz.

Çalışmaların, aşağıdaki durumlarda gerçekleştirilmesi gerekmez:

- *maddenin genotoksik kanserojen olduğu bilinir ve reprodüktif toksisite ile ilgili tedbirler dahil olmak üzere uygun risk yönetimi tedbirleri alınmıştır veya*
- *madde germ hücre mutajeni olarak bilinir ve reprodüktif toksisite ile ilgili tedbirler dahil olmak üzere uygun risk yönetimi tedbirleri alınmıştır veya*
- *madde, düşük toksikolojik aktiviteye sahiptir (veri setinin yeterince kapsamlı ve bilgilendirici olması koşuluyla, mevcut testlerin hiçbirinde toksisite kanıtı görülmez), toksikokinetik verilerden, hassas bir yöntem kullanılarak elde edilen tespit sınır değerinin altındaki plazma/kan, konsantrasyonları, idrar, safra veya inhale edilmiş havada maddenin ve metabolitlerinin yokluğu gibi ilgili maruziyet yolları yoluyla sistemik absorbsiyonun meydana gelmediği kanıtlanabilir ve kullanım şekli, herhangi bir önemli insan maruziyetinin olmadığını gösterir.*
- *Üreme üzerinde olumsuz etkisi olduğu bilinen, sınıflandırma kriterlerini reprodüktif toksisite Cat 1A veya 1B olarak karşılayan bir madde, üremeye zarar verebilir ve mevcut veriler sağlam bir risk değerlendirmesini desteklemek için yeterlidir, bu durumda üreme için başka testler gerekli olmayacaktır. Bununla birlikte, toksisite gelişmesi ile ilgili test yapılması düşünülmelidir*

- *Gelişimsel toksisiteye neden olduğu bilinen, sınıflandırma kriterlerini reprodüktif toksisite Cat 1A veya 1B olarak karşılayan bir madde, doğmamış bebeğe (H360D) zarar verebilir ve mevcut veriler sağlam bir risk değerlendirmesini desteklemek için yeterlidir, bu durumda gelişimsel toksisite için başka testler gerekli olmayacaktır. Bununla birlikte, üreme ile ilgili test yapılması göz önünde bulundurulmalıdır*

3. Adım Yeni test verilerinin oluşturulması

Yukarıdaki 1. ve 2. adımlardakiadımda gerçekleştirilen analizlerden sonra, reprodüktif toksisitesini değerlendirmek için başka bir teste ihtiyaç duyulursa, aşağıdaki test yöntemleri kullanılabilir (bu kılavuzun 2.1.10 nolu kısmına bakınız). Aşağıda açıklanan test yöntemlerine ek olarak, reprodüktif toksisitesi ile ilgili yeni OECD onaylı testler mevcut olduğunda, hazır oldukları zaman test stratejisini belirlemek için göz önünde bulundurulmalıdır. Herhangi bir güncelleme için, OECD Test Yönergesi programının yanı sıra ECVAM tarafından sağlanan validasyona tabi olan hayvan dışı test yöntemlerine düzenli olarak başvurulmalıdır.

2.1.10.1 Doğum öncesi gelişimsel toksisite çalışması, tercih edilen tür tavşan; oral uygulama yolu tercih edilen yoldur

BPR Ek II Madde 8.10.1*, çalışmanın öncelikle tek bir tür üzerine yapılmasını belirtir.*

Aktif madde ile ilgili diğer ilişkili veri ve bilgilerle birlikte raporlanan ve elde edilen gelişimsel toksisite çalışmalarının, aktif maddeye tekrar maruz kaldıktan sonra embriyonik ve fetal gelişim üzerindeki etkilerin değerlendirilmesi için yeterli olması gerekmekte olup, özellikle aşağıdaki hususlarda yeterli olmalıdır:

(a) aktif maddeye maruziyet sonucunda ortaya çıkan embriyonik ve fetal gelişim etkilerinin, doğrudan ve dolaylı olarak tespit edilmesi;

(b) herhangi bir maternal toksisiteyi tanımlamak;

(c) hem dam hem de yavruda gözlemlenen tepkiler ve doz arasında ilişki kurmak;

(d) maternal toksisite ve yavru gelişimi için NOAEL'ler oluşturmak;

(e) hamile olmayan dişilere kıyasla hamilelerdeki olumsuz etkiler hakkında ek bilgi sağlamak;

(f) hamile hayvanlardaki genel toksik etkilerin artışı hakkında ek bilgi sağlamak.

Gelişimsel toksisite, tavşanlarda oral yol ile tespit edilmelidir. Teste tabi tutulacak türlere dair verilecek karar, öncelikle test edilecek maddenin türü dahil olmak üzere mevcut bütün bilgilere bağlıdır.

Malformasyonlar ve varyasyonlar ve dış iskelet ve viseral anomalilerinin, bireysel fetüslerin karakteristik modellerinde meydana geldiği gözlemlenen veya aynı tip değişikliğin farklı şiddet derecelerini temsil ettiği düşünülebilecek tüm ilgili değişikliklerin kısa bir şekilde rapor edildiği ayrı ayrı ve kombine şekilde bildirilmesi gerekir.

Malformasyonlar ve varyasyonlara ait tanı kriterlerinin raporda bildirilmesi gerekir. Terminoloji, OECD Rehber Dokümanı 43 Ek I (OECD, 2008b) ve DevTox projesinde (http://www.devtox.org) bulunan kriterlere uygun olmalıdır.

Geçmiş kontrol verilerine dair koşullar hakkında daha fazla bilgiyi, OECD Rehber Dokümanı 43'te (OECD, 2008b) bulabilirsiniz.

Diğer çalışmalardaki gözlemler veya test maddesinin etki şekli vasıtasıyla belirtilmesi durumunda, gelişimsel nörotoksisite gibi doğum sonrası etkilerin belirtileri hakkında bilgi sağlaması için ek çalışmalar veya bilgiler gerekebilir.

Doğum öncesi ortaya çıkan gelişimsel toksisite için aşağıdaki test yöntemleri kullanılmalıdır:

- EC yöntemi B.31 doğum öncesi gelişimsel toksisite çalışması.
- OECD Test Yönergesi 414: Doğum öncesi gelişimsel toksisite çalışması.
- OECD Test Yönergesi 426: Gelişimsel toksisite çalışması.

2.1.10.2 İki jenerasyon reprodüktif toksisite çalışmasının, fareler üzerinde oral yolla gerçekleştirimesi tercih edilir.

BPR Ek II Madde 8.10.2*, başka bir reprodüktif toksisite testinin kullanılıp kullanılmadığına dair bir gerekçe sunması gerektiğini bildirir. OECD seviyesine uyarlanan genişletilmiş bir nesil reprodüktif toksisite çalışması, birden fazla nesil çalışması yaklaşımına alternatif olarak düşünülebilir.*

İlgili parametrelerin (semen analizi, östrus siklusu, üreme organı histopatolojisi gibi) dahil olması durumunda, araştırmaların, genel toksisite çalışmalarının sonuçları dahil olmak üzere mevcut ve ilgili bütün verileri ve aktif maddenin yapısal analogları ile ilgili bilgileri dikkate alması gerekir.

İlgili etkilerin yavruda gözlemlendiği veya beklendiği durumlarda (örneğin bir aralık bulma çalışmasından), aktif madde ve ilgili metabolitlerinin, ikinci kademe bir araştırma olarak OECD test yönergesinde gerekli olmamasına karşın sütte ölçülmesi gerekir. Potansiyel nörotoksik, immünotoksik etkiler ve hormonal sistemdeki değişikliklerle potansiyel ilişkisi olan etkiler, göz önünde bulundurulmalı ve rapor edilmelidir.

Gelişimsel toksisite çalışmalarının tasarlanması ve yorumlanmasına dair faydalı bilgiler sağlamak için, ebeveynlerde ve fetüste/yavrularda buluna aktif maddenin kan konsantrasyonu ile ilgili bilgiler daha yüksek kademeli çalışmalara dahil edilebilir ve raporlanabilir.

Aktif madde ile ilgili diğer ilişkili veri ve bilgilerle birlikte raporlanan ve elde edilen reprodüktif toksisite çalışmalarının, aktif maddeye tekrar maruz kaldıktan sonra üremeye dair etkilerin değerlendirilmesi için yeterli olması gerekmekte olup, özellikle aşağıdaki hususlarda yeterli olmalıdır:

(a) aktif maddeye maruziyet sonucunda ortaya çıkan üremeye dair etkilerin, doğrudan ve dolaylı olarak tespit edilmesi;

(b) kısa dönem ve kronik toksisite testlerine göre daha düşük dozlarda meydana gelen üremeyle ilgili olmayan yan etkilerin belirlenmesi;

(c) Ebeveyn toksisitesi, üreme sonucu ve yavru gelişimi ile ilgili NOAEL'lerin tesis edilmesi.

OECD genişletilmiş tek jenerasyon üreme toksisitesi çalışması (OECD TG 443), birden fazla nesil çalışması yaklaşımına alternatif olarak düşünülebilir. OECD TG 443, modüler esnek bir çalıma tasarımıdır, bu nedenle çalışma tasarımı ve araştırma detaylarının, ilgili boyutların dikkate alındığından emin olmak adına değerlendirmeyi yapan yetkili merci ile tanımlanması ve üzerinde uzlaşılması gerekmektedir.

F1B hayvanlarının, genişletilmiş tek nesil üreme toksisitesi çalışması kapsamında F2 üremesi için çiftleşip çiftleşmemesine dair kararın, maddeye özgü özellikler, F1B hayvanlarının çiftleşmemesi sonucu ortaya çıkan belirsizlik ve tehlike saptama ve karakterizasyonu üzerinde etkisi olabilecek F2 yavrularının üretimi dikkate alınarak duruma özgü şekilde alınması gerekir.

Benzer maddelerden elde edilen bilgiler, madde kullanımı ve maruziyet koşulları, F1 hayvanlarının üreme performansı ve F2 neslindeki etkilerinin değerlendirilmesine dair karar verme sürecini destekleyebilir.

Benzer şekilde, gelişimsel nörotoksisite ve gelişimsel immünotoksisite kohortlarının OECD genişletilmiş tek nesil üreme toksisitesi testine dahil edilmesine ilişkin kararın, nörotoksisite ve immünotoksisite ile ilgili mevcut bütün veriler, (örn. madde veya benzer maddelerle yapılan yinelenen doz toksisite çalışmaları), test dışı veriler (örneğin, uzman sistemler tarafından yapılan yapısal uyarılar) göz önünde bulundurularak alınması gerekir. Herhangi bir mevcut bilgi veya uyarının olmaması durumunda, geride kalan belirsizliği hesaba katmak için, iki kohortun test içinde gerçekleştirilmesi tercih edilir. Bunun yanı sıra, maddenin kullanım şekli ve maruz

kalma koşulları, (gelişimsel) nörotoksisite ve/veya (gelişimsel) immünotoksisite ile ilgili potansiyel tetikleyicileri tespit etme belirsizliğini azaltmak için bu kohortlardan birinin mi yoksa her ikisinin mi gerçekleştirilmesine dair kararı destekleyebilir.

Üreme üzerindeki etkilerin gerektiğinde daha iyi yorumlanması ve bu bilginin henüz mevcut olmadığı durumlarda, etkilenen cinsiyet ve olası mekanizmalar hakkında bilgi sağlamak için ek çalışmalar gerekebilir.

Nesil üreme toksisitesi ile ilgili olarak aşağıdaki test yöntemlerinin dikkate alınması gerekir:

- EC yöntemi B.35 İki nesil üreme toksisitesi çalışması.
- OECD Test Yönergesi 416: İki Nesil Üreme Toksisitesi.
- OECD Test Yönergesi 443: Genişletilmiş Tek Nesil Üreme Toksisitesi.

2.1.10.3 Daha ileri doğum öncesi gelişimsel toksisite çalışması için tercih edilen tür fare ve oral uygulama yoludur (ADS)

BPR Ek II Madde 8.10.3, *ikinci bir tür veya mekanik çalışmalar ile ilgili olarak ek çalışmalar yapılması ihtiyacına dair kararın, ilk testin sonucu (8.10.1) ve diğer bütün mevcut verilerine (özellikle kemirgen reprotoks çalışmaları) dayalı olması gerekir.*

Bu sonlanma noktasının değerlendirilmesi, EC yöntem B.31 veya Doğum öncesi gelişimsel toksisite çalışması ile ilgili OECD Test Yönergesi 414'e göre gerçekleştirilmesi gerekir Daha fazla bilgiyi, OECD Rehber Dokümanı 43 (OECD, 2008b) ve CLP Kriterlerinin (ECHA) Uygulanmasına İlişkin Kılavuzda bulabilirsiniz.

İkinci bir tür (fare) veya mekanik çalışmalar ile ilgili olarak ek çalışmalar yapılması ihtiyacına dair kararın, ilk testin sonucu (bu kılavuzun 2.1.10.1 nolu kısmı) ve diğer bütün ilgili verilere dayalı olması gerekir. Teste tabi tutulacak türlere dair verilecek karar, öncelikle test edilecek maddenin türü dahil olmak üzere mevcut bütün bilgilere bağlıdır. Doğum öncesi gelişimsel toksisite çalışmasından elde edilen sonuçların yanı sıra, yinelenen doz toksisite çalışmalarının (28 günlük ve/veya 90 günlük çalışmalar) belirtileri, ADME, birden çok nesil gelişimsel nörotoksisite dahil diğer tüm ilgili ve mevcut veriler veya genişletilmiş tek nesil çalışma, diğer nörotoksisite çalışmaları, mümkün olması durumunda test maddesinin etki şeklinin, ikinci bir tür üzerinde ek bir doğum öncesi gelişimsel toksisite çalışmasına karar verme sürecinde dikkate

alınması gerekir. Aktif madde ile ilgili yapısal analoglara dair bilgilerin de, değerlendirmeye dahil edilmesi gerekir. İlk tür üzerinde yapılan çalışmada herhangi bir doğum öncesi gelişimsel etkinin gözlenmemesi durumunda, başka bir tür (fare) üzerinde gerçekleştirilecek ikinci bir doğum öncesi gelişimsel toksisite çalışmasının gerçekleştirilmesine gerek yoktur.

Tek veya çoklu nesil üreme toksisitesi çalışmasında (fareler üzerinde gerçekleştirilen) doğum öncesi ve/veya doğum sonrası gelişimsel toksisite belirtisinin gözlenmemesi halinde, test edilen en yüksek dozda gözlenmez.

Janer ve diğerleri (Janer ve diğerleri, 2008), fare ve tavşanın, gelişimsel toksisitenin tespit edilmesi kapsamında benzer hassasiyet gösterdiğini belirtir.

Spesifik durumlarda, gelişimsel toksisite üzerinde daha fazla inceleme yapmak gerekir. Bu işlemin, ilk tür (tavşan) üzerinde gerçekleştirilen testin yanı sıra, maddenin etki şeklini ve insanlara dair etkilerle olan ilgisinin açıklanmasında odaklanarak yapılması gerekir. Bu tür araştırmaların, yeni bir doğum öncesi gelişimsel toksisite testinden ziyade mekanik çalışmalar gerektirmesi daha muhtemeldir.

2.1.11 Karsinojenite

Karsinojenisite çalışması, insanlara yönelik potansiyel risklerin kestirilmesini kolaylaştırmak için laboratuvar hayvanlarındaki maddenin potansiyel karsinojenisitesini tespit eder. Çalışmaların, uyarılan türün özgüllüğü ve tümörlerin organ özgüllüğünü belirlemek ve doz-yanıt ilişkisini kurmak ve genotoksik olmayan karsinojenler için hiçbir yan etkiye neden olmayan dozları belirlemek (eşik doz) için yeterli olmalıdır.

Yeni çalışma gereksinimleri için 8.11.1'e bakınız

1. ve 2. Adımlar

Mevcut bilgilerin değerlendirilmesiyle ilgili daha fazla bilgiyi (insan dışı deneklerden elde edilen veriler: fizikokimyasal özellikler, gruplama, (Q)SAR'lar ve uzman sistemler, *in vitro* veriler; insan verileri ve hayvan verileri), *CLP kriterlerinin uygulanmasına ilişkin kılavuz*ve *BPR Cilt III İnsan Sağlığı B + C Bölümlerinde* bulabilirsiniz.

Bir karsinojenite çalışmasının, aşağıdaki durumlarda yapılmasına gerek yoktur

- *madde, mutajen kategori 1A veya 1B olarak sınıflandırılır. Karsinojenite ile ilgili olarak genotoksik bir mekanizmanın olası olduğu varsayımı vardır. Bu durumlarda, normal şartlarda bir Karsinojenite testinin gerçekleştirimesi gerekli değildir.*

Ayrıca, çalışmanın aşağıdaki durumlarda da yürütülmesine gerek yoktur:

- *Genotoksisite testlerde insanlar ile ilgili herhangi bir genotoksik potansiyel tespit edilmemiştir ve*
- *Subkronik toksisite çalışmalarında gözlemlenen potansiyel toksikolojik etki mekanizmaları, herhangi bir genotoksik olmayan karsinojenite belirtisi göstermez ve karsinojeniteye dair hiçbir yapısal uyarı yoktur ve*
- *Kemirgenler ve/veya kemirgen olmayan hayvanlar üzerinde yürütülen subkronik çalışmalar, sınır doz düzeyinde maddeyle ilgili olumsuz etkilere dair herhangi bir belirti göstermez.*

2.1.11.1 Kombine kanserojenite çalışması ve uzun dönem yinelenen doz toksisitesi

BPR Ek II Madde 8.11.1, *fareler üzerinde oral yolla bir çalışmanın tercih edildiğini ifade eder. Alternatif bir yolun teklif edilmesi durumunda, buna dair bir gerekçe sağlanmalıdır.*

Bu kılavuzun 2.1.9.3 nolu kısmına bakınız.

2.1.11.2 İkinci bir türde karsinojenisite testi

BPR Ek II Madde 8.11.2'de şunlar belirtilir:

- *İkinci bir karsinojenite çalışmasının, normal şartlarda farenin test türü olarak kullanılmasıyla gerçekleştirilmesi gerekir.*
- *Tüketicilerin güvenliğinin, besin veya yemlerde bulunabilecek aktif maddeler ile ilgili olarak oral yolla gerçekleştirilen toksisite çalışmalarının yapılması gerekmektedir.*

Sıçan ve fare, genellikle kanserojen potansiyelini test etmek için kullanılan türlerken, sıçan ise kombine bir kronik toksisite/kanserojenite testi için kullanılır.

8.11'de belirtilen koşulların yerine getirilmesi durumunda, çalışma yapmaya gerek yoktur. Billington ve diğerlerine göre (Billington, et al., 2010), fare kanserojenite çalışması, sıçan ve farelerle gerçekleştirilen karsinojenisite çalışmalarından elde edilen sonuçlar kıyaslandığı zaman ek bilgi sağlamadığı için, prensip olarak, başka bir kemirgen türünde yapılan ikinci bir çalışmanın ek bilgi sağlaması mümkün değildir.

Kombine kronik toksisite çalışmasına dair sonuçların elde edilmesi sonrasında etki şeklini ve insan ile olan ilişkisini açıklamak amacıyla kanserojenliğe dair daha fazla araştırma yapılması gerekirse, mekanik çalışmaların gerçekleştirilmesine öncelik verilerek durum bazında harekete geçilmelidir.

2.1.12 İlgili sağlık verileri, gözlemler ve tedaviler

BPR Ek II Madde 8.12*, herhangi bir verinin olmadığı durumlarda, bir gerekçenin bildirilmesi gerektiğini belirtir.*

Halihazırda herhangi bir insan çalışması/verisi olmaması halinde, yeni insan çalışmaları yürütülemez.

İnsan maruziyetinin etkilerine ilişkin veriler ve bilgiler, sağlanan ekstrapolasyonların ve hayvan verilerinden elde edilen sonuçların geçerliliği ile insanlara özgü beklenmedik yan etkilerin tespit edilmesine dair faydalı bilgiler sağlayabilir.

Rastlantısal veya mesleki maruziyetten sonrasına dair yeterli kalitede veri ve bilgilerin sunulması gerekir.

2.1.12.1 Üretim tesisi personeli hakkında tıbbi denetim verileri

Raporların, programın tasarımı ve aktif maddeye ve diğer kimyasal maddelere maruziyet hakkında ayrıntılı bilgiler içermesi gerekir.

Maddenin etki mekanizmasına ilişkin verilerin de mümkün olduğunca dahil edilmesi gerekir. Veriler arasında yayınlanmış makaleler ve yayınlanmamış tıbbi araştırmalar yer alabilir.

2.1.12.2 Doğrudan gözlem, örn. klinik durumlar, zehirlenme olayları

Zehirlenme semptomlarının tespit edilmesi, ilk yardımın etkililiği ve tedavi önlemleri ile ilgili uygulamalı veriler ve bilgiler de dahil edilmelidir.

Raporların, maruziyet durumu, gözlemlenen klinik semptomlar ve terapötik önlemlerin tam bir açıklamasını içermesi gerekir.

Herhangi bir takip çalışmasına ait raporlarında eklenmesi gerekir.

2.1.12.3 Hem endüstriden hem de diğer mevcut kaynaklardan elde edilen sağlık tescilleri

2.1.12.4 Genel popülasyon hakkında epidemiyolojik çalışmalar

Rastlantısal veya diğer maruziyet türleri ile ilgili bilgilere aşağıdaki üç kaynak vasıtasıyla ulaşılır: durum raporları, tanımlayıcı epidemiyolojik çalışmalar ve analiz epidemiyolojik çalışmalar, durum kontrolü veya kohort çalışmaları.

Verilerin, mümkün olan durumlarda, maruziyet seviyeleri ve süresine ilişkin verilerle desteklenmesi gerekir.

2.1.12.5 Spesifik zehirlenme belirtileri dahil olmak üzere zehirlenme tanısı ve klinik testler

Klinik belirtilerin detaylı bir açıklaması ve tanısal amaçlı klinik testlerin detaylarının da (biyo-gözlem) dahil edilmesi gerekir.

Bütün maruziyet yolları ile ilgili sürelerin ayrıntılarını içeren zehirlenme semptomları açıklanmalıdır.

2.1.12.6 Sensitizasyon/alerjenlik gözlemleri

Çalışanların ve maruz kalan diğer kişilerin hassasiyeti/alerjenliği hakkında bilgiler temin edilmeli ve ilgili olduğu durumlarda, herhangi bir aşırı duyarlılık insidansı dahil edilmelidir.

Raporlar, sıklık, seviye, süres, gözlenen semptomlar, maruz kalan popülasyon büyüklüğü ve diğer ilgili verilere dair detayları içermelidir.

Maddenin spesifik aşırı inhale duyarlılığına yol açtığına dair kanıtlar, genellikle insan deneylerine ait verilere dayalı olacaktır. Hem tıbbi hem de mesleki geçmişi içeren klinik geçmiş veriler ve maddeye maruziyetle ilgili olarak uygun akciğer fonksiyonları testlerinden elde edilen raporlar, mevcut olmaları durumunda sunulmalıdır. Aşağıdaki örnekleri belirtildiği şekilde, diğer destekleyici kanıtlara ait raporların da sunulması gerekir:

(a) aşırı inhale duyarlılığına neden olduğu bilinen maddelerle ilgili bir kimyasal yapı,

(b) *in vivo* immünolojik testler,

(c) *in vitro* immünolojik testler,

(d) diğer spesifik ancak immünolojik olmayan etki mekanizmalarını gösteren çalışmalar veya

(e) pozitif bir bronşiyal uyarım testinden elde edilen veriler.

2.1.12.7 Kaza veya zehirlenme durumunda spesifik tedavi: ilk yardım önlemleri, panzehirler ve bilinmesi halinde tıbbi tedavi

Zehirlenme ve göz kontaminasyonu durumunda ilk yardım tedbirleri sağlanmalıdır.

Tedavi rejimleri ve panzehirlerin kullanımı açıklanmalıdır. Alternatif tedavi rejimlerinin etkililiği ile ilgili olarak, mevcut olan durumlarda uygulamalı deneyime dair bilgiler, diğer durumlarda ise teorik temellere dayalı bilgilerin sağlanması gerekir. Bilhassa 'genel tıbbi problemlerle' ilgili olan spesifik rejimlere ilişkin kontraendikasyonların ve koşullarının açıklanması gerekir.

~~2.1.12.8 Zehirlenme sonrası prognoz~~

Bu etkilerin beklenen etkileri ve süresi, zehirlenme sonrasında açıklanmalıdır.

2.1.13 Ek çalışmalar (ADS)

BPR Ek II Madde 8.13, *aktif maddenin özellikleri ve kullanım amacına bağlı olarak gerekli olabilecek ek verilerin sağlanması gerektiğini belirtir.*

Diğer mevcut veriler: Toksisite yoluna dayalı risk değerlendirmesi, in vitro ve 'omik' (genomik, proteomik, metabolomik vb.) çalışmalar, sistem biyolojisi, bilgisayarlı toksikoloji, biyoinformatik ve yüksek hacimli tarama dahil olmak üzere gelişmekte olan yöntem ve modellerden elde edilen veriler, paralel şekilde sunulmalıdır

Metabolitlere dair toksisite çalışmaları

Aktif madde dışındaki maddelerle ilgisi olan ek çalışmalar, rutin bir gereksinim değildir. Ek çalışmalara ihtiyaç duyulduğuna dair kararlar, ilgili durumlara göre verilmelidir.

Metabolizma veya diğer süreçlerin bir sonucu olarak bitkilerden veya hayvansal ürünlerden, topraktan, yeraltı suyundan, açık havadan elde edilen metabolitlerin, toksikoloji çalışmaları için kullanılan hayvanlarda bulunanlardan farklı olduğu veya hayvanlarda düşük oranlarda tespit edildiği durumlarda, metabolitin miktarı ve metabolitin kimyasal yapısı ebeveyne kıyasla göz önünde bulundurularak, durum bazında daha ileri testler yapılmalıdır.

Aktif maddeyle ilgili ek çalışmalar

Ek çalışmalar, gözlemlenen etkilerin, mevcut toksikolojik ve metabolizma çalışmalarının sonuçları ile en önemli maruziyet yolları göz önünde bulundurularak açıklanması gereken durumlarda gerçekleştirilmelidir. Bu tür çalışmalar, aşağıdaki hususları içerebilir:

(a) ikinci tür üzerinde gerçekleştirilen absorbsiyon, dağılım, ekskresyon ve metabolizma ile ilgili çalışmalar;

(b) immünotoksikolojik potansiyel üzerine çalışmalar;

(c) uygun akut referans değerlerini (ARfD, AEL) elde etmeye hizmet eden hedeflenen tek dozlu bir çalışma;

(d) diğer uygulama yollarıyla ilgili çalışmalar;

(e) kanserojen potansiyele ilişkin çalışmalar;

(f) karışım etkileri üzerine çalışmalar.

Gerekli çalışmaların, araştırılacak parametreler ve ulaşılması amaçlanan hedefler göz önünde bulundurularak ayrı ayrı tasarlanması gerekir.

2.1.13.1 Fototoksisite - ek çalışma (ADS)

Çalışmanın, sistemsel maruziyetten ve cilde dağılımdan sonra örnek vermek gerekirse fototoksik olan *in vivo*aktif maddeler ile cilde yapılan dermal uygulamadan sonra foto-irritanlar/fotosensitize ediciler olarak işlev gören aktif maddeler ile birlikte sitotoksisiteyi uyarmak için belirli aktif maddelerin potansiyeli hakkında bilgi sağlaması gerekir. Potansiyel insan maruziyeti değerlendirilirken pozitif bir sonucun dikkate alınması gerekir. Foto mutajenite için ayrıca bu kılavuzun 2.1.6 kısmına bakınız. *in vitro* çalışmasının, yalnızca aktif maddenin 290-700 nm aralığında elektromanyetik radyasyonu absorbe ettiği ve gözlere veya cildin ışığa maruz kalan bölgelerine doğrudan temas yoluyla ya da sistemsel dağılma yoluyla ulaşma ihtimali olduğu durumlarda yapılması gerekir.

Aktif maddenin ultraviyole/görünür molar / sönüm/absorbsiyon katsayısı 10L x mol-1 x cm-1'den az ise, toksisite testi gerekli değildir.

Aşağıdaki test yöntemleri kullanılmalıdır. Fototoksisite ile ilgili test yöntemleri:

- EC yönetmi B.41.
- OECD Test Yönergesi 432: *In vitro* 3T3 NRU fototoksisite testi.

2.1.13.2 Gelişimsel nörotoksisite (ADS) dahil olmak üzere nörotoksisite

BPR Ek II Madde 8.13.2'de aşağıdaki hususlar belirtilir:

- *Başka bir test türü daha uygun olarak gerekçelendirilmedikçe tercih edilen test türü faredir*
- *Gecikmiş nörotoksisite testleri için tercih edilen tür yetişkin tavuk olacaktır*
- *Antikolinesteraz aktivitesi tespit edilirse, yeniden aktive edici maddelere yanıt ile ilgili bir test düşünülmelidir.*

Aktif madde, bir organofosfor bileşik ise veya aktif maddenin, nörotoksik veya gelişimsel nörotoksik özelliklere sahip olabileceğine dair etki mekanizması bilgisi veya yinelenen doz çalışmaları varsa, ek bilgiler veya spesifik çalışmalar gerekecektir.

Tüketicilerin güvenliğinin, besin veya yemlerde bulunabilecek aktif maddeler ile ilgili olarak oral yolla gerçekleştirilen toksisite çalışmalarının yapılması gerekmektedir.

Bu tür çalışmalar, nörotoksisiteyi uyarma kapasitesine sahip yapıdaki ve belirgin genel toksisite ile ilişkili olmayan doz seviyelerinde gerçekleştirilen toksisite çalışmalarındaki potansiyel nörotoksisite, nörolojik belirtiler veya nöropatolojik lezyonlara dair spesifik belirtilere neden olan aktif maddeler için yapılmalıdır. Bu tür çalışmalar, nörotoksik etki tarzına sahip maddeler için de gerçekleştirilebilir. Nörotoksisite çalışmaları, merkezi ve çevresel sinir sistemlerindeki fonksiyonel değişiklikleri ve/veya yapısal ve biyokimyasal değişiklikleri tespit eder. Bu değişiklikler, morfolojik, fizyolojik (örneğin elektroensefalografik değişiklikler) veya davranışsal türde olabilir veya biyokimyasal parametrelerdeki değişiklikler de olabilirler (örneğin, nörotransmiter seviyeleri).

Nörotoksisite belirtileri, standart sistemsel toksisite çalışmalarından elde edilebilir. Standart yinelenen doz toksisite testlerini (28 ve 90 günlük yinelenen doz toksisite çalışmaları veya genişletilmiş tek nesil testi gibi), spesifik nörotoksisite önlemleri ile birlikte kullanarak daha ileri araştırma yapmak mümkündür.

Kemirgenler üzerinde yapılan nörotoksisite çalışmaları, aktif maddenin potansiyel nörotoksisitesini tek ve yinelenen maruziyetler sonrasında değerlendirmek için yeterli veri sağlamalıdır.

1. ve 2. Adım ve bilgilerin toplanması ve değerlendirilmesi

Mevcut bilgilerin değerlendirilmesiyle ilgili daha fazla bilgiyi (insan dışı deneklerden elde edilen veriler: fizikokimyasal özellikler, gruplama, (Q)SAR'lar ve uzman sistemler, *in vitro* veriler; insan verileri ve hayvan verileri), *CLP kriterlerinin uygulanmasına ilişkin kılavuz*ve *BPR Cilt III İnsan Sağlığı B + C Bölümlerinde* bulabilirsiniz.

3. Adım Yeni test verilerinin oluşturulması

Spesifik organ/sistem toksisitesini araştırmak için bir çalışma yapılmasının gerekli görülmesi durumunda, çalışma tasarımının, çalışmaya başlamadan önce kullanılacak protokole özellikle dikkat ederek yüklenici/laboratuvar ve değerlendirici tarafından tartışılması önem arz etmektedir. Canlı hayvanların kullanıldığı çalışmalara duyulan ihtiyaç (ve kapsamı/boyutu), özellikle dikkatli bir şekilde ele alınması gerekir.

Sonraki standart olan 28 veya 90 günlük çalışmaların gerçekleştirilecek olması durumunda, bir dizi sinir sistemi sonlanma noktaları incelenecektir. Bu sonlanma noktalarının, uygulama youndan bağımsız olarak testlerde yer alması gerekir. Ek parametrelere sahip standart bir çalışma düşünülebilir. Bazı durumlarda, olası bir uydu grubunun etkilerin tersine çevrilebilirliğinin değerlendirilmesi açısından sürece dahil edilmesi ile birlikte OECD Test Yönergesi 424 (Kemirgenlerde Nörotoksisite Çalışması) veya ilgili EC yöntemi B.43 (Kemirgenlerde Nörotoksisite Çalışması) kullanılarak bir nörotoksisite testi gibi spesifik bir çalışma gerçekleştirmek gerekebilir. OECD Test Yönergesi 424, önceki çalışmalarda tespit edilmiş olan potansiyel nörotoksisitenin teyit edilmesi veya daha ileri karakterizasyonunu amaçlar. OECD Test Yönergesi, halihazırda standart test sırasında incelenmiş olanları kopyalayan basit sonlanma noktası sayısı en aza indirilebilen ve daha spesifik testlerin dahil edilmesiyle birlikte daha spesifik sonlanma noktalarının derinlemesine araştırılması için daha fazla çaba harcandığı esnek bir yaklaşım sağlar. Doz seviyelerinin, genel toksisite ile karıştırılmaması için ayarlanması düşünülmelidir.

Standart toksisite çalışmalarından elde edilen veriler, sistemik toksisiteden daha düşük doz seviyelerinde meydana gelen nörotoksisite gibi spesifik nörotoksisiteyi açık bir şekide gösteriyorsa, genel toksisite çalışmalarından elde edilen bulguları doğrulamak ve genişletmek ve nörotoksisite için bir NOAEL oluşturmak için daha fazla spesifik nörotoksisite testi gereklidir. Yine de, nörotoksisite testi, OECD Test Yönergesi 424'e göre bu durum için uygun kabul edilmektedir.

Standart maruziyet koşulları, nörotoksisite çalışmaları için her zaman yeterli olmayabilir. Bir havyan deneyindeki spesifik nörotoksisite etkileri uyarmak için gerekli olan maruziyet süresi, altta yatan etki mekanizmasına bağlı olacaktır. Kısa dönem pik maruziyetler, belirli madde/etki türleri için önemli olabilir. Test bileşiğinin, intravenöz, subkütanöz veya oral yoldan bir bolus olarak uygulanması durumunda, zaman-etki seyrini belirlemek ve tercihen en yüksek etki anında nörotoksisite parametrelerinin ölçümlerini gerçekleştirmek önem arz etmektedir.

Örneğin, bazı uçucu organik çözücülere kısa dönem maruziyet ile ilişkili nörotoksisite, özellikle mesleki maruziyet olmak üzere büyük ölçüde insan maruziyeti sonrasında tespit edilmiştir. Beklenen etkileri tespit etmek için tasarlanan protokollerin kullanıldığı akut inhalasyon çalışmaları, bu gibi maddeler/etkiler için idealdir. Bazı nörotoksik maddelerdeki nörotoksisitenin ortaya çıkarılması için uzun bir maruziyet süresi gereklidir.

Bunun yanı sıra, ilgili tetikleyiciler mevcut olduğu istisnai durumlarda, gelişimsel nörotoksisite etkilerinin test edilmesi düşünülmelidir. İlgili tetikleyiciler, maddenin aşağıdaki durumlara neden olmasıyla ortaya çıkabilir: (1) merkezi sinir sisteminde yapısal anormalliklerine neden olmak, (2) yinelenen doz toksisite çalışmaları gibi yetişkinler üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda, açık bir şekilde sinir sistemi tutulumuna ait davranışsal veya işlevsel olumsuz etki belirtilerine neden olur veya (3) kolinesteraz inhibisyonu veya tiroid etkileri gibi nörotoksik veya gelişimsel nörotoksisite etkileri yakından ilişkili olan etki şekillerine sahiptir. Bununla birlikte, (3) gelişmekte olan hayvanlardaki spesifik etki şekline yönelik hedeflenen testler, düzenleyici amaçlar için yeterli bilgi sağlayabilir.

DNT test protokolü (OECD TG 426, gelişimsel nörotoksisite), bağımsız bir çalışma olarak gerçekleştirilmek üzere tasarlanmıştır. Ancak, protokolde açıklanan gözlemler ve ölçümler, nesil üreme çalışmasına eklenebilir.
Bununla birlikte, gelişimsel nörotoksisite çalışması başka bir çalışmaya dahil edildiği veya eklendiği takdirde, her iki çalışma türünün bütünlüğünü korumak zorunludur. Gelişimsel nörotoksisite araştırmalarını başka çalışmalara dahil ederek, OECD TG 426 gibi bağımsız bir çalışma ile kıyaslandığı zaman benzer istatistiksel güce sahip çok sayıda parametreyi araştırmanı mümkün olmayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Nörotoksisiteye dair daha fazla araştırma yapılması ile ilgili en uygun yöntemlere, standart sistemsel toksisite testlerinde ve/veya SAR tabanlı tahminlerde görülen etkiler dikkate alınarak ilgili duruma göre karar verilmelidir. Kullanılabilecek yöntemlerin kapsamlı bir açıklamasıd(OECD, 2004b), (WHO, 1986) ve (ECETOC, 1992) 'de verilmiş olup, bunlardan bazıları aşağıda görülen Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 4 Nörotoksisite araştırma yöntemleri

Etki	Mevcut yöntemler	Referanslar*
Morfolojik değişiklikler	Nöropatoloji. Genel anatomik teknikler. İmmünsitokimya. Spesifik boyalar.	Krinke, 1989; O'Donoghue, 1989; Mattsson ve diğerleri, 1990

Etki	Mevcut yöntemler	Referanslar*
Fizyolojik değişiklikler	Elektrofizyoloji (örn. Sinir iletim hızı (NCV), Elektroensefalogram (EEG), uyarılmış potansiyeller).	Fox ve diğerleri, 1982; Rebert, 1983; Mattsson and Albee, 1988
Davranış değişiklikleri	İşlevsel gözlemler. Duyusal fonksiyon testleri. Motor fonksiyon testleri (örn. Lokomotor aktivite). Kognitif fonksiyon testleri.	Robbins, 1977; Tilson ve diğerleri, 1980; Cabe ve Eckerman, 1982; Pryor ve diğerleri, 1983; Moser ve McPhail, 1990; Moser, 1995
Biyokimyasal değişiklikler	Nörotransmiter analizleri. Enzim/protein aktivitesi. Hücre bütünlüğü ölçüleri.	Dewar ve Moffett, 1977; Damstra ve Bondy, 1982; Cooper ve diğerleri, 1986; Costa, 1998

* Kaynakçadaki ECETOC (1992), WHO (1986) veya Mitchell (1982) kaynaklarında tam olarak verilmiştir.

Önemli derecede asetilkolin esteraz inhibisyonu tespit edilmesi durumunda, reaktive edici maddelere yanıt vermek bir test düşünülmelidir. JMPR'den elde edilen pestisitler ile ilgili akut referans dozunun (ARfD) ayarlanması çerçevesinde mevcut kılavuzun da dikkate alınması gerekir.

Aktif madde, bir organofosfor bileşik ise veya aktif maddenin, nörotoksik veya gelişimsel nörotoksik özelliklere sahip olabileceğine dair etki mekanizması bilgisi veya yinelenen doz çalışmaları varsa, ek bilgiler veya spesifik çalışmalar gerekecektir.

Gecikmiş polinöropati çalışmaları

Gecikmiş polinöropati çalışmaları, aktif maddenin akut ve yinelenen maruziyet sonrasında gecikmiş polinöropatiye neden olup olmayacağını değerlendirmek için yeterli veri sağlamalıdır. Bileşiğin biriktiğine ve nöropati hedef esterazın önemli ölçüde inhibe edildiğine veya gecikmiş polinöropatinin klinik/histopatolojik işaretlerinin, tek doz testinde belirlendiği üzere, LD50 civarında ortaya çıktığına dair göstergeler olmadıkça, yinelenen maruziyet çalışmasından feragat edilebilir.

Bu çalışmaların, organofosfor bileşikleri gibi gecikmiş polinöropatiyi uyarabilen benzer veya ilgili yapılara sahip olan aktif maddeler için gerçekleştirilmesi gerekir.

Organofosfor bileşikleri ve karbamatlar için ise, gecikmiş nörotoksisite testleri, akut ve yinelenen maruziyetten sonra yumurta tavuğu üzerinde (OECD TG 418 ve OECD TG 419) yapılmalıdır.

Gecikmiş nöropati ile ilgili test yöntemleri:

- EC yöntemi B.43 Kemirgenlerde nörotoksisite çalışması
- OECD Test Yönergesi 424: Kemirgenlerde nörotoksisite çalışması. EC yöntemi B.37 Organofosforlu maddelerin akut maruziyetten sonrası gecikmiş nörotoksisitesi
- EC yöntemi B.38 Organofosforlu maddelerin gecikmiş nörotoksisitesi 28 günlük yinelenen doz çalışması
- OECD Test Yönergesi 419: Organofosforlu maddelerin gecikmiş nörotoksisitesi 28 günlük yinelenen doz çalışması
- OECD Test Yönergesi 418: Organofosforlu Maddelerin Akut Maruziyet Sonrası Gecikmiş Nörotoksisitesi Gelişimsel nörotoksisite
- OECD Test Yönergesi 426: Gelişimsel Nörotoksisite çalışması
- OECD Test Yönergesi 443: Genişletilmiş tek nesil üreme çalışması

2.1.13.3 Endokrin bozunması (ADS)

BPR Ek II Madde 8.13.3*, in vitro, yinelenen doz veya üreme toksisitesi çalışmalarında aktif maddenin endokrin bozucu özelliklere sahip olabileceğine dair kanıtlar olması durumunda, aşağıdaki amaçlar doğrultusunda ek bilgi veya spesifik çalışmaların gerekli olacağı ifade edilir:*

- *Etki şekli/mekanizmasını açıklamak*
- *ilgili yan etkilere dair yeterli kanıt sağlamak*

Tüketicilerin güvenliğinin, besin veya yemlerde bulunabilecek aktif maddeler ile ilgili olarak oral yolla gerçekleştirilen toksisite çalışmalarının yapılması gerekmektedir.

Endokrin etki şeklini açıklamak için sağlanacak bilgilerin, bir aktif maddenin endokrin özelliklerine bağlı spesifik parametrelerin, *in vivo* hayvan testleri gerçekleştirildiği sırada araştırılmasını sağlamak için *in vivo* toksisite çalışmalarının tasarımını (yinelenen doz toksisitesi, genişletilmiş tek nesil toksisite çalışması) dikkate alması gerekir. Buna ek olarak, bilinen endokrin bozucularla yapısal olarak benzer olan uzman sistemlerin kullanımından elde edilen bilgilerin, ek test ihtiyacına karar verilmesi sırasında göz önünde bulundurulması gerekir.

Gerekli çalışmaların, araştırılacak spesifik parametreler ve ulaşılması amaçlanan hedefler ışığında ve Birlik tarafından kabul edilen veya uluslararası kabul görmüş yönergeleri göz önünde bulundurularak ayrı ayrı tasarlanması gerekir. Ek testler gerçekleştirmeye ihtiyaç olup olmadığına ve mevcut bilgilerin, maddenin endokrin bozucu olarak nitelenmesi için kullanılıp kullanılamayacağına dair karar için uzman görüşü gereklidir.

Aktif maddeler ile ilgili endokrin bozunma potansiyelini inceleyecek testlerin tasarımına karar verme konusunda OECD Test Yönergesi protokolleri ile bu konu hakkında Komisyon ve OECD tarafından düzenlenen kılavuzun dikkate alınması gerekir.

2.1.13.4 Gelişimsel immünotoksisite (ADS) dahil olmak üzere immünotoksisite

BPR Ek II Madde 8.13.4, *cilt hassasiyeti, yinelenen doz veya üreme toksisitesi çalışmalarında aktif maddenin immünotoksik özelliklere sahip olabileceğine dair kanıtlar olması durumunda, aşağıdaki amaçlar doğrultusunda ek bilgi veya spesifik çalışmaların gerekli olacağını belirtir:*

- *Etki şekli/mekanizmasını açıklamak*
- *insanlardaki olumsuz etkiler ile ilgili yeterli kanıt sağlamak*

Tüketicilerin güvenliğinin, besin veya yemlerde bulunabilecek aktif maddeler ile ilgili olarak oral yolla gerçekleştirilen toksisite çalışmalarının yapılması gerekmektedir.

İmmünotoksisiteyi araştırmanın amaçları aşağıdaki hususları araştırmaktır:

- *ilgili maddenin bağışıklık sistemini ilgilendiren olumsuz etkilere neden olma potansiyeline sahip olup olmadığı; duyarlı ve savunmasız gruplar arasındaki olumsuz immünotoksik sonuca özel dikkat gösterilmelidir;*
- *maddeye maruziyet sonucunda ortaya çıkan yan etkiler (iltihap, immünosupresyon; artan alerjik hastalık eğilimi; kimyasalın kendisine yönelik aşırı duyarlılık reaksiyonları; otoimmün hastalık riskinde artış;*

doku veya organ hasarı veya işlev bozukluğu sonucunda ortaya çıkan işlevsiz tepkiler; gelişen bağışıklık sistemi üzerindeki etki);

1. ve 2. Adım ve bilgilerin toplanması ve değerlendirilmesi

Mevcut bilgilerin değerlendirilmesiyle ilgili daha fazla bilgiyi (insan dışı deneklerden elde edilen veriler: fizikokimyasal özellikler, gruplama, (Q)SAR'lar ve uzman sistemler, *in vitro*veriler; insan verileri ve hayvan verileri), *CLP kriterlerinin uygulanmasına ilişkin kılavuz* ve *BPR Cilt III İnsan Sağlığı B + C Bölümlerinde* bulabilirsiniz.

Mevcut bütün bilgilerin, yeni testler yapılmadan önce değerlendirilmesine yönelik kılavuz, *BPR Cilt III B+C İnsan sağlığı bölümlerinde* mevcut olup, daha çok Risk Değerlendirmesi ile ilgili İmmünotoksisite hakkında WHO/IPCS Kılavuzuna (WHO, 2012) dayanmaktadır.

Ayrca, mevcut hayvan çalışmalarının, immünotoksik potansiyelin değerlendirilmesinde potansiyel tuzaklara sahip olan, tartışmasız bir bağışıklık sisteminden elde edilen bilgileri sunduğuna dikkat edilmelidir.

3. Adım Yeni test verilerinin oluşturulması

İmmünotoksisite potansiyelinin tespit edilmesi durumunda, daha spesifik doğrulayıcı çalışmalar veya derinlemesine mekanik çalışmalardan oluşan testler, sonlanma noktasını teyit etmek ve daha fazla karakterize etmek için gerçekleştirilir. İmmün fonksiyonu araştırmak için gerçekleştirilecek sonraki çalışmaların, bu gibi çalışmaların sonuçlarının ilgili maddenin risk değerlendirmesi kapsamında yorumlanabilecek olması halinde gerçekleştirilmesi gerektiğine değinmekte fayda vardır. Bunun yanı sıra, immünotoksisite endişesinin etkilerini karakterize etmeye yönelik daha fazla test yapma ihtiyacının, ilgili duruma göre değerlendirilmesi gerekir.

Yinelene doz toksisite testleri ve üreme toksisite testlerinin gerçekleştirilmesinin, immünotoksisite potansiyelinin değerlendirilmesine izin verecek şekilde olmasına dikkat edilmelidir (örneğin, immünotoksisite ile ilgili parametreler dahil olmak üzere US EPA OPPTS 870.7800'e göre yinelenen doz toksisitesi (Sağlık Etkileri Test Yönergeleri İmmünotoksisite) ve OECD TG 443 - genişletilmiş teknesil toksisite testi - immünotoksisite kohortu ile yapılabilir).

Sonraki immünotoksisite çalışmalarında kullanılacak test yöntemleri, kanıtların ağırılığı analizinin 1. ve 2. adımlarından elde edilen tetikleyicilere de bağlı olacaktır. İmmün baskılama, immün stimülasyon ve otoimmünitenin yanı sıra gelişimsel immünotoksisiteyi değerlendirmek için farklı test yöntemleri kullanılabilir.

İmmünotoksisite ile ilgili ilke ve yöntemlere dair incelemeler, WHO/IPCS'den edinilebilir:

- WHO/IPCS Çevre Sağlığı Kriterleri (EHC) 180, Kimyasallara Maruziyet ile İlişkili Doğrudan İmmünotoksisite Değerlendirme İlkeleri ve Yöntemleri (WHO, 1996)
- WHO/IPCS Çevre Sağlığı Kriterleri (EHC) 212, Kimyasallara Maruziyet ile İlgili Alerjik Hipersensitizasyonun Değerlendirilmesine Yönelik İlkeler ve Yöntemler (WHO, 1999)
- WHO/IPCS Çevre Sağlığı Kriterleri (EHC) 236, Kimyasal Maddelere Maruziyet ile İlgili Otoimmüniteyi Değerlendirme İlkeleri ve Yöntemleri (WHO, 2007)
- Kimyasal maddelerle ilgili immünotoksisite risk değerlendirmesine yönelik WHO/IPCS Kılavuzu, Uyum projesi dokümanı No 10 (WHO, 2012)

İmmünotoksisite testleri ile ilgili değerlendirilebilecek ileri test yöntemlerini aşağıda bulabilirsiniz. Bu liste kapsamlı olmamakla birlikte, duruma göre ele alınacak metodolojik boyutlar hakkında bilgi verir.

İmmun Baskılama

- US EPA OPPTS 870.7800 Sağlık Etkileri Test Yönergesi İmmünotoksisite
- **Aşırı duyarlılık (cilt ve inhale hassasiyeti) dahil olmak üzere aşağıdaki** Ek İmmünotoksisite Çalışmaları kapsamında açıklanan fonksiyonel çalışmalar
- LLNA testi (hassaslık kısmına bakınız)
- Aşağıdaki Ek İmmünotoksisite Çalışmaları kapsamında açıklanan fonksiyonel çalışmalar

Otoimmunite

- Aşağıdaki Ek İmmünotoksisite Çalışmaları kapsamında açıklanan fonksiyonel çalışmalar

Gelişimsel İmmünotoksisite

- OECD Test Yönergesi443: Genişletilmiş Tek Nesil Üreme Toksisitesi Çalışması

Ek İmmünotoksisite Çalışmaları (ICH S8'den uyarlanmıştır)

- T-hücre Bağımlı Antikor Yanıtı (TDAR)
- İmmün fenotipleme
- Doğal Letal Hücre Aktivitesi Testleri
- Konukçu Dayanıklılığı Çalışmaları
- Makrofaj/Nötrofil Fonksiyonu
- Hücre Aracılı İmmüniteyi Ölçmeye dair Testler

2.1.13.5 Mekanik veriler - toksisite çalışmalarında (ADS) bildirilen etkileri açıklamak için gerekli büğtün çalışmalar

Bu veriler, bir maddenin toksikolojik özellikleri kapsamında ilgili olabilir ve kimyasal maddenin etki şeklini açıklayabilir. Bunun yanı sıra, karışımların değerlendirme sürecindeki düzenleme için bilgi sağlayabilir.

Toksisite mekanizmaları/etki şekli çalışmaları, aktif maddenin örneğin, karsinojenite ile ilgili genotoksik olmayan mekanizma, türe özgü etkiler, üreme üzerindeki olumsuz etkiler, immünotoksisite veya hormonla ilgili etkilere sahip olduğuna dair belirtiler olması durumunda gerekli olabilir. Bu gibi çalışmalar, deneysel hayvanlarda gözlemlenen etkilerin insanlar üzerinde sınırlı veya herhangi bir etkiye sahip olmayabileceğini teyit etmesi açısından önemlidir.

2.1.14 İnsanların aktif maddeye (ADS) maruziyetiyle ilgili çalışmalar

İnsan maruziyeti ile ilgili bozunma ürünlerinin, yan ürünlerin ve reaksiyon ürünlerinin toksisitesi.

Biyosidal ürünün normal kullanımında, memeli metabolitleri dışında bir aktif maddeden üretilen maddelerin toksik etkileri hakkında bilgi gereklidir.

Bu verilerin gerekli olduğuna dair karar, uzman görüşüne istinaden ilgili duruma göre verilmesi gerekir. İnsan maruziyetinin önemli olduğu durumlarda, toksisite tesi gerekli olabilir.

Bu veriler, birçok ürün tipi için geçerli olabilir, örneğin: 1. ve 2. ürün türleri (madde, insan hijyeni amacıyla kullanıldığı zaman sulu reaksiyon ürünleri veya yüzme sularının arıtılması için kullanıldığında sulu reaksiyon ürünleri veya suda ya da havada açığa çıkan diğer maddeler), 5. ürün tipi (içme suyu ile reaksiyon halinde üretilen

maddeler), 6.,7., 9. ve 10. ürün türleri, (işlenmiş eşyalardaki kalıntılar), 8. ürün tipi (Metal tuzları gibi işlenmiş ahşabın yüzeyinde oluşan kimyasal bileşiklerin irrite edici ve hassaslaştırıcı etkileri) ve 19. ürün tipi (gaz çıkışı sırasında sulu zararlı maddeler ortaya çıkaran ürünler).

2.1.15 Çiftlik hayvanları ve evcil hayvanlar üzerindeki toksik etkiler (ADS)

Toksik etkiler ve maruziyet hakkında farklı maruziyet yolları vasıtasıyla yapılan tahmin (örn. inhalasyon, yalama, cilt teması ve zehirli yemlerin yenmesi) ile ilgili ancak istisnai durumlarda, çiftlik hayvanları ve evcil hayvanlarda toksisite testi yapılması gerekir. Çiftlik hayvanları ve evcil hayvanlarla ilgili toksik etkilerin, maddenin hayvanların barındığı, muhafaz edildiği veya taşındığı ya da içme suyu veya yemlerle maruziyetin mümkün olduğu durumlarda, tahmin edilmesi veya üzerinde çalışılması gerekir. Farklı türler ile ilgili letal dozlar, zehirlenme semptomları, zehirlenme durumunda zamana dair ayrıntılar ve varsa panzehirler hakkındaki bilgilerin de sunulması gerekir.

Bu veriler, aşağıdaki veri türleriyle ilgili olabilir: 3. tür ürün (veteriner hijyeni amacıyla kullanılan maddeler), 4. tür ürün (yüzeyler ve ekipmanın dezenfeksiyonu), 5. tür ürün (içme suyu) 8. ve 10. tür ürün (Hayvanların barındırıldığı, muhafaza edildiği veya taşındığı alanlardaki işlenmiş eşyalar),14., 15., ve 23. tür ürün (yemlerin yenmesi), 16. ve 17. ürün türleri (kirli içme suyu), 18. ve 19 ürün türleri (veteriner hijyeni amaçlı kullanılacak kovucular, ev içi kullanımı).

2.1.16 Gıda üreten hayvanlar ve ürünleri (süt, yumurta ve bal) dahil olmak üzere gıda ve yem maddeleri ile ilgili çalışmalar (ADS)

BPR Ek II Madde 8.16*insanların biyosidal ürünlerde bulunan aktif maddeye maruziyetiyle ilgili ek bilgiler.*

Gıda ve yemdeki kalıntılar hakkında biyosidal kullanımlar vasıtasıyla gerçekleştirilen değerlendirme, BPR Ek II'de bulunan bu sonlanma noktası altında listelenen veri gereksinimleri(ve BPR Ek III'te yer alan 8.10 nolu sonlanma noktası) kapsamındaki kalıntıların mahiyeti ve miktarını hakkında bilgi gerektirir.

Besin Kaynaklı Riskin Değerlendirilmesi (DRA), her bir adımı gıdalarda bulunan kalıntı miktarlarının daha gerçekçi bir şekilde tahmin edilmesine yol açan adımlardan oluşan bir yaklaşımı takip eder. Düşük seviyedeki adımlar genellikle, daha yüksek kademelerde bulunan ek verileri içerme olasılığı ile birinci kademedeki varsayılan değerlere sahip olan hesaplama modellerini kapsar. Bazı istisnalarla birlikte, besin içeren, ürün ve kullanıma özgü kalıntı çalışmaları, yalnızca daha aşağı kademelerin tüketici riskini ortadan kaldıramaması durumunda gereklidir. Bunun yanı sıra,

gıdalarda belirtilen eşik miktarları aşıldığı zaman, Maksimum Kalıntı Sınırlarının (MRL) belirlenmesi gerekir.

DRA ile ilgili temel kullanım kategorileri şu şekildedir: "hayvancılık", "Biyosidal ürünler -gıda teması (profesyonel kullanım)" ve " Biyosidal ürünler-gıda teması (profesyonel olmayan kullanım)". Kullanım kategorisine bağlı olarak, farklı hesaplama modelleri ve kalıntı çalışması tasarımları geçerlidir. Hayvancılıkta metabolizma ve gıda işleme sırasında meydana gelen bozunma bazı gerekli bilgiler, aktif maddenin kendisiyle ilgiliyken, diğer veriler, ilgili biyosidal ürünün kullanım amacı ile ilişkilidir (örneğin, denetimden geçmiş kalıntı örnekleri). Birincisi, aktif madde onayı için değerlendirme aşamasında sunulabilirken, ikincisi ürün yetkilendirme aşamasında oluşturulmalıdır.

Besinsel risk değerlendirmesi hakkındaki kılavuzun (hazırlanmakta) takip edilmesi gerekir.

2.1.16.1 Teklif edilen kabul edilebilir kalıntı seviyeleri, yani maksimum kalıntı sınırları (MRL) ve kabul edilebilirlik gerekçeleri (ADS)

5. tür ürün için, içme suyunda bulunan kabul edilebilir veya kabul edilemez kalıntılarla ilgili bütün yönetmeliklerin, gerekçelendirmede dikkate alınması gerekir.

21. ürün tipi için, yiyecek veya yem olarak kullanılması amaçlanan balık ve kabuklu deniz hayvanlarında bulunan kalıntılarla ilgili olarak Toplum veya ulusal düzeyde geçerli olan herhangi bir direktif veya kısıtlamanın gerekçelendirmede dikkate alınması gerekir.

2.1.16.2 Aktif madde kalıntısının, bozunma ürünlerinin ve ilgili olduğu durumlarda kaybolma kinetiği (ADS) dahil olmak üzere işlenmiş veya kirlenmiş gıda veya yemlerle ilgili metabolitlerinin davranışı

İlgili olan durumlarda, kalıntı tanımlarının sağlanması gerekir. Toksisite çalışmalarında bulunan kalıntıların, gıda üreten hayvanlar, bunların ürünleri, besin ve yemlerinde oluşan kalıntılarla kıyaslanması da önem arz etmektedir.

2.1.16.3 Aktif madde genel materyal dengesi (ADS)

BPR Ek II Madde 8.16.3, *gıda üreten türler ve ürünleri ile kalıntıların muhtemelen önerilen kullanımdan kaynaklandığını gösteren gıda ve yemler hakkındaki denetimden geçmiş örneklerden elde edilen yeterli miktardaki kalıntı verileri, insan veya hayvan sağlığı için endişe teşkil etmez.*

2.1.16.4 Aktif maddenin, insanlara besin ve diğer yollarla (ADS) olası veya fiili maruziyetine dair tahmin

Farklı gıda türleri ve içme suyunun ortalama tüketimi dikkate alınarak besin yoluyla ortaya çıkan beklenen maruziyet hakkında çalışma yapılması gerekir.

2.1.16.5 Kayda değer bir süre younca yemlerin üzerinde kalan yemlerde bulunan aktif madde kalıntıları veya gıda üreten hayvanlar (ADS) üzerindeki işlemden sonra hayvansal gıdalarda bulunan kalıntılar

BPR Ek II Madde 8.16.5, *(örneğin, hayvanlara doğrudan temizlenmesi veya hayvan barınakları veya çevresinde dolaylı temizlik) bunu takiben, hayvancılıkta yemleme ve metabolizma çalışmaları, hayvansal gıdalardaki kalıntıların değerlendirilmesine izin vermek için gerekli olacaktır.*

2.1.16.6 Endüstriyel işlemenin ve/veya evsel hazırlığın, aktif madde kalıntılarının niteliği ve büyüklüğü üzerindeki etkileri

Başlığın gerektirdiği bilgileri sağlayın.

2.1.16.7 İlgili olan diğer mevcut bilgiler (ADS)

BPR Ek II 8.16.3 nolu madde, *özellikle gıdayla temas eden materyallerin işlenmesi durumunda, gıdaya geçişle ilgili bilgileri dahil etmenin uygun olabileceğini belirtir*

Örneğin, diğer kimyasal programlardan ADI, MRL vey ilgili kalıntılar hakkında elde edilen bilgiler

2.1.16.8 8.16.1. ila 8.16.7. arasında sunulan verilerin özeti ve değerlendirmesi (ADS).

BPR Ek II 8.16.8 nolu madde, *gıdada (hayvansal veya bitkisel) bulunan metabolitlerin toksik çalışmalarda test edilenlerle aynı olduğunu belirlemenin önemli olduğunu ifade eder. Aksi takdirde, risk değerlendirmesi ile ilgili bilgiler (örn, ADI), tespit edilen kalıntılar için geçerli olmaz*

Bu kılavuzun 2.1.28 nolu kısmında yer alan rehberi takip ediniz.

2.1.17 Aktif madde, algler dahil olmak üzere bitkilere karşı ürünlerde kullanılacaksa ve işlenmiş bitkilerde bulunan metabolitlerin hayvanlarda tanımlananlardan farklı olması durumunda, bunların toksik etkilerini değerlendirmek için testler gerekli olacaktır (ADS)

Bitkilere karşı girişilen bu aksiyon hakkında (EC) 1107/2009 (PPPR) Nolu Yönetmelikte yeteri kadar bilgi mevcuttur.

2.1.18 Memeli toksikolojisi özeti

Bütün toksikolojik veriler ve NOAEL dahil olmak üzere aktif maddeler ile ilgili diğer bilgilere dair değerlendirme ve sonucu bildirin.

3 BÖLÜM A: Biyosidal Ürünler için Dosya Gereksinimleri

BPR Ek III, Başlık 1, 8 İnsanlar ve hayvanlara yönelik toksikolojik profil

> **Okuyucu için NOT:**
>
> Aşağıdaki kısım başlıkları, çapraz referans kolaylığı için BPR Ekindeki ilgili kısım/maddeye referans içerir.

3.1 İnsanlar ve hayvanlara yönelik toksikolojik profil

Bu kısım, insanlar ve hayvanlar ile ilgili toksikolojik profilin değerlendirilmesi kapsamında biyosidal ürünlere ilişkin gerekli bilgileri açıklar.

3.1.1 Cilt korozyonu veya cilt irritasyonu

BPR Ek II 8.1 nolu madde, *bu sonlanma noktasının, Test Yönergesi B.4 Ekinde belirtilen dermal irritasyon ve korozyon ile ilgili olarak ardışık test stratejisine göre yürütülmesi gerektiğini belirtir. Akut Toksisite - Dermal İrritasyon/Korozyon (440/2008 Sayılı Yönetmelik (EC) Ek B.4.).*

Aşağıdaki durumlarda, ürün/karışım hakkında test yapılmasına gerek yoktur;

- *Karışımdaki bileşenlerin her biri hakkında karışımın, Direktif 1999/45/EC ve 1272/2008 (CLP) sayılı Yönetmelik (EC)'de belirtilen kurallara göre sınıflandırılmasına imkan tanıyacak şekilde geçerli bilgi mevcuttur ve bileşenlerin herhangi biri arasında sinerjik etkiler beklenmemektedir.*

Lüften bu kılavuzun 2.1.1 nolu kısmında yer alan rehberi takip ediniz.

3.1.2 Göz irritasyonu

BPR Ek II 8.2. nolu madde, *bu sonlanma noktasının değerlendirmesinin, Test Yönergesi B.5 Akut Toksisite: Göz İrritasyonu/ Korozyonu (440/2008 Sayılı Yönetmeliğin (EC) Ek B.5'i) nolu Ekinde belirtilen göz irritasyonu ve korozyonu ile ilgili olarak ardışık test stratejisine göre yürütülmesi gerektiğini belirtir.*

Aşağıdaki durumlarda, ürün/karışım üzerinde test yapılmasına gerek yoktur:

- *Karışımdaki bileşenlerin her biri hakkında karışımın, Direktif 1999/45/EC ve 1272/2008 (CLP) sayılı Yönetmelik (EC)'de belirtilen kurallara göre sınıflandırılmasına imkan tanıyacak şekilde geçerli bilgi mevcuttur ve bileşenlerin herhangi biri arasında sinerjik etkiler beklenmemektedir.*

Lüften bu kılavuzun 2.1.2 nolu kısmında yer alan rehberi takip ediniz.

3.1.3 Cilt hassasiyeti

BPR Ek II 8.3 nolu madde, *bu sonlanma noktasının değerlendirilmesinin, aşağıdaki ardışık adımları içerdiğini belirtir:*

1. *mevcut insan, hayvan ve alternatif verilere dair bir değerlendirme*
2. *in vivo testi*

Murin Lokal Lenf Düğümü Testi (LLNA) ve uygun olan durumlarda testin indirgenmiş versiyonu, in vivo testi için ilk seçenektir. Başka bir cilt hassasiyeti testinin kullanılması durumunda, bu duruma dair bir gerekçelendirme bildirilir.

Aşağıdaki durumlarda, ürün/karışım üzerinde test yapılmasına gerek yoktur:

- *Karışımdaki bileşenlerin her biri hakkında karışımın, 1999/45/EC sayılı Direktif ve 1272/2008 (CLP) sayılı Yönetmelik (EC)'de belirtilen kurallara göre sınıflandırılmasına imkan tanıyacak şekilde geçerli bilgi mevcuttur ve bileşenlerin herhangi biri arasında sinerjik etkiler beklenmemektedir;*
- *mevcut bilgiler, ürünün cilt hassasiyeti veya korozyonu açısından sınıflandırılması gerektiğini belirtir;*
- *madde, güçlü bir asit (pH <2.0) veya bazdır (pH> 11.5)*

Lüften bu kılavuzun 2.1.3 nolu kısmında yer alan rehberi takip ediniz.

CLP Kriterlerinin (ECHA) Uygulanmasına İlişkin Kılavuzda hassaslaştırma potansiyeline sahip aşındırıcı konsantrasyonların ele alınmasıyla ilgili olarak belirtilen toplanırlık yöntemine dair herhangi bir kısıtmanın dikkate alınması gerekir (bu kılavuzun 2.1.3 nolu kısmına bakınız).

3.1.4 İnhale hassasiyeti

BPR Ek II 8.4 nolu madde, *ürün/karışım üzerinde aşağıdaki durumlarda test yapılmasına gerek olmadığını belirtir:*

- *Karışımdaki bileşenlerin her biri hakkında karışımın, Direktif 1999/45/EC ve 1272/2008 (CLP) sayılı Yönetmelik (EC)'de belirtilen kurallara göre sınıflandırılmasına imkan tanıyacak şekilde geçerli bilgi mevcuttur ve bileşenlerin herhangi biri arasında sinerjik etkiler beklenmemektedir.*

Lüften bu kılavuzun 2.1.4 nolu kısmında yer alan rehberi takip ediniz.

3.1.5 Akut toksisite

BPR Ek II 8.5 nolu madde,

- *1272/2008 Sayılı Yönetmelikte (EC) bulunan akut toksisite ile ilgili karışımların sınıflandırılması için kademeli yaklaşım kullanılan yaklaşım varsayılan yaklaşımdı*

Aşağıdaki durumlarda, ürün/karışım üzerinde test yapılmasına gerek yoktur:

- *Karışımdaki bileşenlerin her biri hakkında karışımın, Direktif 1999/45/EC ve 1272/2008 (CLP) sayılı Yönetmelik (EC)'de belirtilen kurallara göre sınıflandırılmasına imkan tanıyacak şekilde geçerli bilgi mevcuttur ve bileşenlerin herhangi biri arasında sinerjik etkiler beklenmemektedir.*

3.1.5.1 Oral yoldan

Lüften bu kılavuzun 2.1.7.1 nolu kısmında yer alan rehberi takip ediniz.

3.1.5.2 İnhale yoluyla

Lüften bu kılavuzun 2.1.7.2 nolu kısmında yer alan rehberi takip ediniz.

3.1.5.3 Deri yoluyla

Lüften bu kılavuzun 2.1.7.3 nolu kısmında yer alan rehberi takip ediniz.

3.1.5.4 Diğer biyosidal ürünlerle birlikte kullanım kapsamında ruhsatlandırılan biyosidal ürünler için,

BPR Ek II 8.5.4 nolu madde, *bu ürün kombinasyonlarının kullanımından ileri gelen insan sağlığı, hayvan sağlığı ve çevre ile ilgili risklerin değerlendirilmesi gerektiğini belirtir. Akut toksisite çalışmalarına alternatif olarak, hesaplamalar kullanılabilir. Bazı durumlarda, örneğin, 3. kolonda belirtilen türde geçerli veri bulunmadığı durumlarda, ürün kombinasyonları kullanılarak sınırlı sayıda akut toksisite çalışmasının gerçekleştirilmesi gerekebilir*

Ürün karışımları ile ilgili testin aşağıdaki durumlarda yapılmasına gerek yoktur:

- *Karışımdaki bileşenlerin her biri hakkında karışımın, Direktif 1999/45/EC ve 1272/2008 (CLP) sayılı Yönetmelik (EC)'de belirtilen kurallara göre sınıflandırılmasına imkan tanıyacak şekilde geçerli bilgi mevcuttur ve bileşenlerin herhangi biri arasında sinerjik etkiler beklenmemektedir.*

3.1.6 Dermal absorbsiyona dair bilgi

BPR Ek II 8.6 nolu madde, *biyosidal ürüne maruz kalınması durumunda, dermal absorbsiyona dair bilgi sağlar. Bu sonlanma noktasının değerlendirilmesi, kademeli bir yaklaşım kullanılarak devam eder*

Her zaman deneysel veri sunmak gerekmez. Bu tür verilerin mevcut olmaması halinde, öncelikle varsayılan değerler ((aktif maddenin fizikokimyasal özelliklerine bağlı olarak) kullanılabilir (*BPR Cilt III İnsan sağlığı Bölümleri B + C, kıms 1.3 Toksikokinetikte ek rehberi bulabilirsiniz.* Perkütan absorbsiyon/ penetrasyona ilişkin OECD Rehber Dokümanı (OECD, 2004a) ve Dermal Absorbsiyon hakkında EFSA Kılavuz Dokümanı (EFSA, 2012), uygun olan durumlarda hem aktif madde hem de biyosidal ürünle ilgili dermal absorbsiyon tahmini kapsamında (bu kılavuzun 2.1.8 nolu kısmı) takip edilmelidir.

Deri absorbsiyonu çalışmalarının gerçekleştirilmesinde dair aşağıdaki Test Yönergeleri mevcuttur:

- EC yöntemi B.45 Cilt Absorbsiyonu: *In Vitro* Yöntemi.
- OECD Test Yönergesi 428: Cilt Absorbsiyonu: *In Vitro* Yöntemi.
- EC yöntemi B.44 Cilt Absorbsiyonu: *In Vivo* Yöntemi.
- OECD Test Yönergesi 427: Cilt Absorbsiyonu: *In Vivo* Yöntemi.

Muhtemel dermal biyoyararlanım büyüklüğünü ve oranını değerlendirmek amacıyla test yapılması gerekirse, ilk olarak *in vitro* cilt absorbsiyonu ile ilgili OECD Test Yönergesi 428 dikkate alınmalıdır.

Dermal absorbsiyon, diğer kaynaklardan elde edilen mevcut bilgilere dayalı olarak tahmin edilebilir. Bu, çoğunlukla benzer bir formülasyonla elde edilen deneysel verilerin ekstrapolasyonu olacaktır ancak bu durumda, başka bir formülasyon veya ürünün ne zaman benzer kabul edilebileceği konusunda katı ve şeffaf kurallara uyulması gerekir. Bu gibi durumlarda uzman görüşünün yanı sıra QSAR'ların uygulanması gibi daha az sıklıkla kullanılan yaklaşımlara dair gerekçe veya oral ve dermal toksisite çalışmalarında elde edilen sonuçların kıyaslanması gerekecektir.

Yen çalışmalara başlamadan önce, uygun varsayılan değerin uygulanması durumunda, kullanım amacının güvenlikli olup olmadığı kontrol edilmelidir. Herhangi bir deneysel veri olmaması durumunda, benzer formülasyonlara sahip çalışmalar hakkında araştırma yapılmalı veya en azından kaba bir tahmin ortaya koyacak daha fazla bilgi kullanılmalıdır. Aynı formülasyona sahip, ruhsat verilecek çalışmaların gerçekleştirilmesi durumunda, bu çalışmaların sonuçları, insan derisi hakkında yapılan *in vitro* çalışmalara tercih edilmeli ve kullanılmalıdır.

Dermal absorbsiyon *in vitro* ve/veya *in vivo* olarak ölçülebilir. Üzerinde düzenleme yapılacak formülasyona sahip geçerli çalışmaların olması durumunda, bu çalışmaların sonuçları, doğrudan risk değerlendirmesi için kullanılmalıdır. Bununla birlikte, OECD TG 427 ve OECD TG 428'den sapmalar, sapmanın etkisine dair bir değerlendirme ile birlikte gerekçe sunulmasını gerektirir. Kabul edilebilir çalışmaların, OECD Test Yönergesi 427 (*in vivo*) veya 428'e (*in vitro*) tam oalrak uygun olmalı ya da en azından uzman görüşüne dayalı olarak temel açılardan benzerlik göstermelidir. Başvuru sahibi, çalışma raporuna bant yerleştirme gibi gerekli olan bilgileri eklediğinden emin olmalıdır:

Her iki yönergenin de çalışma tasarımını değiştirmek için belirli bir serbestlik sağladığı kabul edilmelidir. "Üçlü ambalaj" olarak adlandırılan *in vivo* (fare) ve *in vitro* kombinasyonundan oluşan (insan ve sıçan derisindeki geçirgenliğin kıyaslanması) veriler, insanda bulunan dermal absorbsiyona dair en güvenilir öngörüyü ortaya koyacaktır, insan cildi hakkında yapılan *in vitro* çalışmaların, yeterli öngörüyü sağladığı kabul edilir. Bu nedenle, insan cildi ile ilgili olarak elde edilen *in vitro* sonuçlarının, normal şartlarda risk değerlendirmesi için kullanılması gerekmekte olup, canlı hayvanlarda test dahil olmak üzere tam bir "üçlü ambalaj" gerekli olmayacaktır. Bununla birlikte, mevcut üçlü ambalaj verileri, değerlendirmenin düzenlenmesi için kullanılabilir. Aynı şekilde, fareler üzerine yapılan *in vivo* çalışmaları ya da fare cildi hakkında gerçekleştirilen in vitro çalışmaları tek bilgi kaynağı olarak kullanılabilir ancak bunun, durumların büyük çoğunluğunda insanlarda ortaya çıkan dermal absorbsiyonun açık bir şekilde fazla tahmin edilmesi sonucunu doğuracaktır.

Diğer tür çalışmalar (örn, gönüllü insan denekler), istisnai durumlarda değerlendirmeye alınabilir ancak bunların kullanımı tavsiye edilmez.

3.1.7 Aşağıdakilerle ilgili mevcut toksikolojik veriler:

- *aktif olmayan madde (ler) (örn, endişe konusu madde (ler)) veya*
- *ilgili bir maddenin (maddelerin) bileşeni olduğu bir karışım*

Aktif olmayan bir madde ile ilgili yeterli veri olmaması ve çapraz okuma ya da diğer kabul edilen test dışı yaklaşımlarla herhangi bir sonuca varılamaması durumunda, Ek II'de açıklanan hedef test(ler), şüpheli maddeler veya ilgili bir maddenin (maddelerin) bir bileşeni olduğu bir karışım kapsamında gerçekleştirilir.

Aşağıdaki durumlarda, ürün/karışım üzerinde test yapılmasına gerek yoktur:

- *Karışımdaki bileşenlerin her biri hakkında karışımın, Direktif 1999/45/EC ve 1272/2008 (CLP) sayılı Yönetmelik (EC)'de belirtilen kurallara göre sınıflandırılmasına imkan tanıyacak şekilde geçerli bilgi mevcuttur ve bileşenlerin herhangi biri arasında sinerjik etkiler beklenmemektedir.*

3.1.8 Gıda ve hayvan yemi çalışmaları (ADS)

3.1.8.1 Biyodisal ürün kalıntıları, hayvan yemi üzerinde dikkate değer bir süre boyunca kalırsa, çiftlik hayvanları üzerinde gerçekleştirilen yem ve metabolizma çalışmalarında, hayvansal gıdalarda bulunan kalıntıların değerlendirilmesine izin verilmesi gerekir (ADS)

Lüften bu kılavuzun 2.1.16 nolu kısmında yer alan rehberi takip ediniz.

3.1.9 Endüstriyel işleme ve/veya evsel hazırlığın biyodisal ürün kalıntılarının niteliği ve büyüklüğü üzerindeki etkileri (ADS)

Bu çalışmaların amacı, yıkım veya reaksiyon ürünlerinin ayrı bir risk değerlendirmesi gerektirebilecek işleme sırasında ham ürünlerdeki kalıntılardan kaynaklanıp kaynaklanmadığını tespit etmektir.

Bir grup temsili hidroliz durumunun (ilgili işleme işlemleri simüle ederek), ham maddede bulunan kalıntının seviyesi ve kimyasal yapısına bağlı olarak, uygun olan durumlarda araştırılması gerekir. Aktif madde veya metabolitlerin özelliklerinin, bu işlemlerin bir sonucu olarak toksikolojik olarak şüpheli bozunma ürünlerinin meydana gelebileceğini gösterdiği durumlarda hidroliz dışındaki işlemin etkilerinin de araştırılması gerekebilir. Çalışmalar, normal şartlarda aktif maddenin radyoaktif işaretli bir formu ile birlikte gerçekleştirilir.

Lüften bu kılavuzun 2.1.16 nolu kısmında yer alan rehberi takip ediniz.

3.1.10 İnsanların maruziyetiyle ilgili diğer testler (ADS)

BPR Ek II 8.10 nolu madde, *biyosidal ürün için uygun test(ler) ve gerekçeli bir durumun gerekeceğini belirtir.*

Bunun yanı sıra, doğrudan veya çiftlik hayvanlarının etrafına (atlar dahil) uygulanan bazı biyosidal ürünler için kalıntı çalışmaları gerekebilir.

Lüften bu kılavuzun 2.1.16 nolu kısmında yer alan rehberi takip ediniz.

REFERANSLAR VE TEMEL DOKÜMANLAR

Billington, R., Lewis, W. R., Mehta, M. J., Dewhurst, I., _, , et al. (2010). Fare kanserojenliği çalışması, artık pestisitlerin güvenlik değerlendirmesi için bilimsel olarak gerekçelendirilebilir bir temel veri gereksinimi değildir. *Toksikolojide Eleştirel İncelemeler, 40(1)*, 35–49.

Bronaugh, R. L., & Maibach, H. I. (1987). İn vitro perkütan absorbsiyon. F. N. Marzulli, & H. I. Maibach, *Dermatotoksikoloji* (pp. 121-34). Washington DC: Hemishere Publishing.

ECETOC. (1992). *Kimyasalların nörotoksik potansiyelinin değerlendirilmesi. Monograf No 18,*
. Brüksel.

ECETOC. (1993). *Perkütan Absorbsiyon. Monograf 20.* Brüksel: ECETOC. ECHA. (n.d.). *Ara ürünler hakkında kılavuz.*
EFSA. (2012). Dermal Absorbsiyon Kılavuzu *EFSA Journal 10(4)*, 2665-2695.

EU. (2003). *Yeni bildirilmiş maddeler için Risk Değerlendirmesine ilişkin 93/67/EEC sayılı Komisyon Direktifi, mevcut maddeler için Risk Değerlendirmesine ilişkin (EC) 1488/94 sayılı Komisyon Yönetmeliği ve 98/8/EC sayılı Direktif'i destekleyen Risk Değerlendirmesine ilişkin Teknik Rehber Dokümanı (TGD) EU.*

(2008a). *Biyosidal ürünlerin piyasaya arz edilmesine ilişkin 98/8/EC Direktifini destekleyen Teknik Rehber Doküman. Aktif maddeler ve biyosidal ürünler için Veri Gereksinimleri Kılavuzu Kısa başlık: TNsG Veri Gereksinimleri*

EU. (2008b). *Biyosidal Ürünlerin Piyasaya Arz Edilmesine İlişkin 98/8/EC sayılı Direktif uyarınca çalışma özetlerinin hazırlanması ve değerlendirilmesini içeren Dosya hazırlamaya ilişkin Kılavuz Belge için Teknik Notlar. Kısa başlık: Dosyaların Hazırlanmasına ilişkin TNsG*

EU. (2011a). *Biyosidal ürünler konulu Teknik Toplantısı Teknik Anlaşmalar El Kitabı (MOTA). Sürüm 4.*

EU. (2012a). *Teknik Notlar Kılavuzu Biyosidal Ürünlerin Ruhsatlandırılması için AB Değerlendirme El Kitabı. Kısa başlık: Değerlendirme el kitabı.*

FAO. (2010). *Pestisitler için FAO ve WHO Spesifikasyonlarının Geliştirilmesi ve Kullanımı Kılavuzu, ikinci revizyon.*

Howes, D., Guy, R. H., Hadgraft, J., Heylings, J., Hoeck, U., Kemper, F., et al. (1996). *Perkütan absorbsiyonu değerlendirme yöntemi - ECVAM Çalıştayı Raporu ve Önerileri 13. ATLA, 24, 81-106.*

Janer, G., Slob, W., Hakkert, C. B., Vermeire, T., Piersman, H. A., _, et al. (2008). Sıçan ve tavşanda gelişimsel toksisite çalışmalarının geriye dönük analizi: Ek bir test türü olarak tavşanın katma değeri nedir? *Mevzuata İlişkin Toksikoloji ve Farmakoloji 50*, 206-217.

OECD. (2000a). *Zor Maddelerin ve Karışımların Sucul Toksisite Testine İlişkin Rehber Doküman. Test ve Değerlendirmeye ilişkin Seri, No 23.*

OECD. (2004a). *Deri absorbsiyon çalışmalarının yürütülmesi için Rehber Doküman, 28 numaralı Test ve Değerlendirme Serisi. ENV/JM/MONO(2004)2.*

OECD. (2004b). *Nörotoksisite Testi için Rehber Doküman. Test ve Değerlendirme Serisi No 20, Paris. NV/JM/MONO(2004)25.*

OECD. (2008b). *Memeli üreme toksisitesi testi ve değerlendirmesine ilişkin Rehber Dokümanlar. Test ve Değerlendirme Serisi No 43. ENV/JM/MONO(2008)16.*

Rozman, K. K. (1986). Toksik maddelerin dışkı yoluyla atılması. K. K. Rozman, & O. Hanninen, *Gastrointestinal Toksikoloji.* Amsterdam: Elsevier.

UN. (2009). *Tehlikeli Maddelerin Taşınmasına İlişkin Öneriler. Testler ve Kriterler El Kitabı. ST/SG/AC.10/11/Rev.5. (UN-MTC).* New York ve Cenevre.

US EPA. (1992). *Deri maruziyet değerlendirmesi: İlkeler ve Uygulamalar. EPA/600/8-91.001B.* Washigton DC.

WHO. (1986). *WHO/IPCS Çevre Sağlığı Kriterleri (EHC) 60. Kimyasallara Maruziyet ile İlişkili Nörotoksisitenin Değerlendirilmesine İlişkin İlkeler ve Test Yöntemleri.*

WHO. (1996). *WHO / IPCS Çevre Sağlığı Kriterleri (EHC) 180, Kimyasallara Maruziyet ile İlişkili Doğrudan İmmünotoksisiteyi Değerlendirme İlkeleri ve Yöntemleri.*

WHO. (1999). *WHO/IPCS Çevre Sağlığı Kriterleri (EHC) 212, Kimyasallara Maruziyet ile İlgili Alerjik Hipersensitizasyonun Değerlendirilmesine Yönelik İlkeler ve Yöntemler*

WHO. (2007). *WHO/IPCS Çevre Sağlığı Kriterleri (EHC) 236, Kimyasal Maddelere Maruziyet ile İlgili Otoimmüniteyi Değerlendirme İlkeleri ve Yöntemleri*

WHO. (2012). *Kimyasallar için immünotoksisite risk değerlendirmesi için kılavuz, Uyumlaştırma Projesi Dokümanı No. 10.*

AVRUPA KİMYASALLAR AJANSI

ANNANKATU 18, P.O. BOX 400,

FI-00121 HELSİNKİ, FİNLANDİYA

ECHA.EUROPA.EU