

Ek-10

1000 TON VEYA DAHA FAZLA MİKTARDA İMAL EDİLEN VEYA İTHAL EDİLEN MADDELER İÇİN STANDART BİLGİ GEREKLERİ

Bu ek seviyesinde, kayıt ettiren 13 üncü maddenin birinci fıkrasının (d) bendine göre bu ekin bilgi gereklerini karşılamak için teklif ve zaman çizelgesi sunulmalıdır.

Bu ekin birinci sütunu, 13 üncü maddenin birinci fıkrasının (d) bendine göre 1000 ton ya da daha fazla miktarlarda üretilen ya da ithal edilen tüm maddeler için istenilen standart bilgileri oluşturmaktadır. Bu yüzden, bu ekin birinci sütununda istenen bilgiler ek-7, ek-8 ve ek-9'un birinci sütunlarında istenen bilgilere ilavedir. Mevcut olan diğer tüm ilgili fizikokimyasal, toksikolojik ve ekotoksikolojik bilgiler sağlanacaktır. Bu ekin ikinci sütunu, istenilen standart bilgilerin çıkarılabileceği, başka bilgilerle değiştirilebileceği, başka aşamada sağlanabileceği veya başka yolla uyarlanabileceğini özel kuralları listelemektedir. Bu ekin ikinci sütunu kapsamında uyarlamalara izin verilen koşullar karşılanır ise, kayıt ettiren, kayıt dosyasındaki uygun başlıklar altında bu durumu ve her bir uyarlamanın nedenlerini açıkça ifade edecektir.

Bu özel kurallara ilave olarak, kayıt ettiren, bu ekin birinci sütununda ortaya konulan gerekli standart bilgileri, ek-11'de yer alan genel kurallara göre uyarlayabilir. Bu durumda da, kayıt ettiren, ek-11 ya da ikinci sütundaki uygun özel kural(lar)a atıfta bulunarak, kayıt dosyasındaki uygun başlıklar altında standart bilgileri uyarlama yönünde alınan tüm kararların nedenlerini açıkça ifade edecektir.

Bu ekte listelenmiş olan özellikleri belirlemek için yeni testler yapılmadan önce, mevcut tüm *in vitro* veriler, *in vivo* veriler, mevcut insan verileri, geçerli (Q)SAR'lardan gelen veriler ve yapısal olarak ilişkili maddelerden gelen veriler (çapraz okuma yaklaşımı) ilk önce değerlendirilecektir. Aşınmaya neden olan konsantrasyon/doz seviyelerindeki aşındırıcı maddeler ile yapılan *in vivo* testlerden kaçınılmalıdır. Test yapılmadan önce, bu eke ilave olarak test stratejilerine ilişkin daha fazla rehberliğe başvurulmalıdır.

Belirli sonlanma noktaları için bu ekin ikinci sütununda ya da ek-11'de bahsedilen nedenlerden farklı nedenlere bağlı olarak bilgi temin edilmediği durumlarda, bu durum ve nedenleri de açıkça ifade edilir.

8. TOKSİKOLOJİK BİLGİLER	
SÜTUN 1 GEREKLİ STANDART BİLGİLER	SÜTUN 2 SÜTUN 1'DEN UYARLAMA YAPILMASI İÇİN BELİRLİ KURALLAR

	<p>8.4. Ek-7 ya da ek-8'de belirtilen <i>in vitro</i> genotoksisite çalışmalarının herhangi birinden pozitif sonuç elde edilmişse, mevcut tüm verilerin nitelikleri ve ilgilerine bağlı olarak ikinci bir <i>in vivo</i> somatik hücre testi yapılması gerekli olabilir.</p> <p>Mevcut bir <i>in vivo</i> somatik hücre çalışmasından elde edilen pozitif sonuç bulunuyorsa, eşey hücre mutajenite potansiyeli, toksikokinetik bulgular da dahil olmak üzere tüm mevcut veriler esas alınarak değerlendirilir.</p> <p>Eşey hücre mutajenitesi konusunda kesin sonuca varılamazsa, ilaveten araştırmalar yapılması gerekebilir.</p>
	<p>8.6.3. İnsanın maruz kalmasının sıklığı ya da süresi, daha uzun süreli çalışmanın uygun olduğunu gösterirse ve aşağıdaki koşullardan birisi yerine getirilirse, uzun süreli tekrarlı toksisite çalışması yapılması (≥ 12 ay) kayıt ettiren tarafından teklif edilebilir veya Madde 36 veya 37 uyarınca Bakanlık tarafından talep edilebilir:</p> <ul style="list-style-type: none">— mevcut verilerin toksikolojik değerlendirme ya da risk tanımlaması için yetersiz olduğu 90 ya da 28 günlük çalışmalarda belirli bir endişeye konu olan ciddi toksisite etkileri gözlemlenmişse, veya— üzerinde çalışılan madde ile yapısal olarak benzerlik taşıyan maddelerde görülen etkiler, 28 ya da 90 günlük çalışmalarda tespit edilmemişse veya,— maddenin, 90 günlük çalışma ile tespit edilmeyen bir zararlılık özelliği bulunuyorsa.
	<p>8.6.4.</p>

<p>8.7. Üreme sistemine toksisite</p>	<p>Aşağıdaki durumlarda, ilave çalışmalar kayıt ettiren tarafından teklif edilebilir veya Madde 36 veya 37 uyarınca Bakanlık tarafından talep edilebilir:</p> <ul style="list-style-type: none">— belirli bir endişe yaratan toksisite (örneğin ciddi/ağır etkiler), veya— mevcut bulguların toksikolojik ve/veya risk tanımlama için yetersiz kaldığı bir etkinin varlığının belirlenmesi durumunda, bu etkilerin araştırılmasına yönelik olarak belirli toksikolojik çalışmaların yapılması uygun olabilir (örneğin immünotoksikoloji, nörotoksikoloji), veya— maruz kalma ile ilgili özel bir endişenin bulunması (örneğin, insanlarda toksisitenin görülmesinin beklendiği dozlara yakın maruz kalma seviyelerine yol açabilecek tüketici ürünlerinde kullanım). <p>8.7. Aşağıdaki koşullar altında çalışmanın gerçekleştirilmesi gerekmez:</p> <ul style="list-style-type: none">—maddenin genotoksik bir kanserojen olduğu biliniyor ve uygun risk yönetim tedbirleri uygulanıyorsa,—maddenin bir eşey hücre mutajeni olduğu biliniyor ve uygun risk yönetim tedbirleri uygulanıyorsa,—maddenin toksikolojik aktivite oranı düşükse (mevcut testlerin hiçbirisinde toksisiteye ilişkin bulgu elde edilemiyorsa), toksikokinetik verilere bakılarak ilgili maruz kalma yolları aracılığıyla hiçbir sistemik emilim meydana gelmemişse (örneğin duyarlı bir yöntem kullanıldığında plazma/kan değişimi gözlenebilme sınırının altında ve madde ile madde metabolitleri idrarda, safrada ya da dışarı bırakılan nefeste görülüyor) ve
---------------------------------------	--

	<p>önemli derecede insanda maruz kalma görülmediği kanıtlanabiliyorsa.</p> <p>Madde üreme sistemine toksik Kategori 1A veya 1B: Üremeye zarar verebilir (H360F) sınıflandırmasına girmesi için gerekli kriterlere uygun olacak biçimde üreme üzerinde olumsuz etkiye sahipse ve mevcut veriler kapsamlı risk değerlendirmesi yapılmasını sağlıyorsa, üremeye yönelik olarak daha fazla test yapılması gerek yoktur. Ancak gelişimsel toksisiteye yönelik testler göz önünde bulundurulur.</p> <p>Madde üreme sistemine toksik Kategori 1A veya 1B: Doğmamış çocukta hasara yol açabilir (H360D) sınıflandırmasına girmesi için gerekli kriterlere uygun biçimde gelişimsel toksisiteye sebep oluyor ve mevcut veriler kapsamlı risk değerlendirmesi yapılmasını sağlıyorsa, gelişimsel toksisiteye yönelik olarak daha fazla test yapılmasına gerek yoktur. Ancak üremeye yönelik testler dikkate alınır.</p> <p>8.7.3 Eğer aşağıdaki şartlar karşılanırsa, Madde 36 veya 37 kapsamında kayıt ettiren tarafından teklif edilebilecek veya Bakanlık tarafından talep edilebilecek F2 neslini dahil edecek şekilde uzatılmış 1B kohortları içeren Uzatılmış Tek-nesil üreme sistemi toksisitesi çalışması:</p>
--	--

8.7.2. Gelişimsel toksisite çalışması- tek tür- en uygun uygulama yolu, insanın olası maruz kalma yoluyla ilgili olarak (OECD 414).

8.7.3. Uzatılmış Tek-Nesil Üreme Sistemine Toksikite Çalışması (Madde 14(3)'te belirtilen test yöntemleri yönetmeliğindeki B.56 veya OECD443), temel test tasarımı (F2 neslini içermeyen, uzatılmamış 1A ve 1B kohortları), tek tür, en uygun uygulama yolu, insanın olası maruz kalma yoluyla ilgili olarak, ek-9 gereklerinin parçası olarak temin edilmemişse

(a) Tüketicinin eşyalar vasıtasıyla maruz kalması dahil olmak üzere, maddenin kullanım şekilleri tüketicilerin veya profesyonellerin önemli derecede maruz kalmasına yol açıyorsa ve

(b) aşağıdaki şartlardan herhangi biri karşılanıyorsa:

— madde, in vivo somatik hücre mutajenite testlerinde, Mutajen Kategori 2 olarak sınıflandırılmasına yol açabilecek genotoksik özellikler gösteriyor veya

— madde ve/veya metabolitlerinden herhangi birisinin iç dozunun sadece uzatılmış maruz kalmadan sonra bile test hayvanlarında sabit bir seviyeye erişeceğine dair göstergeler varsa veya

— mevcut in vivo çalışmalardan veya hayvansız yaklaşımlardan endokrin bozucu olmasına ilişkin etki şekillerinin bulunduğu dair göstergeler bulunuyorsa

Özellikle (gelişimsel) nörotoksisite veya (gelişimsel) immunitoksikite endişeleri durumunda ve eğer aşağıdakilerden herhangi birisiyle gerekçelendirildiğinde, Madde 36 veya 37 kapsamında kayıt ettiren tarafından teklif edilebilecek veya Bakanlık tarafından talep edilebilecek 2A/2B kohortları (gelişimsel nörotoksikite) ve/veya kohort 3 (gelişimsel immunitoksikite) içeren Uzatılmış Tek-nesil üreme sistemi toksisitesi çalışması:

— ilgili mevcut in vivo veya hayvansız çalışmalardan türetilen maddenin kendisi hakkındaki mevcut bilgi (ör. CNS'nin anormallikleri, yetişkin hayvanlardaki veya prenatal maruz kalan hayvanlardaki çalışmalarda sinir veya immün sistem üzerine olumsuz etkiler) veya

— maddenin, (gelişimsel) nörotoksikite veya (gelişimsel) immunitoksikite ile ilişkili spesifik mekanizmalar/etki şekilleri (ör.

	<p>olumsuz etkilerle ilişkilendirilen kolinesteraz inhibisyonu veya tiroit hormon seviyeleri veya</p> <p>— çalışılan maddeye yapısal analog maddelerce sebep olunan etkiler hakkındaki mevcut bilgi. Dolayısıyla benzer mekanizmalar/etki şekilleri bulunabilir.</p> <p>Kayıt ettiren, gelişimsel toksisite endişelerini açığa çıkarmak için 2A/2B kohortları (gelişimsel nörotoksosite) ve/veya kohort 3 (gelişimsel immunotoksosite) içeren Uzatılmış Tek-nesil üreme sistemi toksisitesi çalışması yerine diğer gelişimsel nörotoksosite ve/veya gelişimsel immunotoksosite çalışmalarını teklif edebilir.</p> <p>Bu standart bilgi gerekliliğini yerine getirmek için, 13 Mart 2015'ten önce başlatılan İki-nesil üreme sistemine toksisite çalışmaları (B.35, OECD TG 416) uygun kabul edilir.</p> <p>Çalışma tek tür üzerinde gerçekleştirilir. Bu veya sonraki tonaj seviyesinde ikinci bir ırk veya tür üzerinde bir çalışma gerçekleştirme ihtiyacı düşünülmelidir ve bu karar ilk testin ve diğer tüm mevcut verinin çıktısına dayandırılmalıdır.</p>
8.9.1. Kanserojenite çalışması	<p>8.9.1. Aşağıdaki durumlarda, ilave çalışmalar kayıt ettiren tarafından Madde 36 veya 37 uyarınca teklif edilebilir veya Bakanlık tarafından talep edilebilir:</p> <p>—madde yaygın kullanıma sahipse ya da insanın uzun süreli veya sık maruz kalmaya yönelik kanıt mevcut ise,</p> <p>—madde eşey hücre mutajenitesi Kategori 2 olarak sınıflandırılmışsa ya da tekrarlı doz çalışmalarında, maddenin hiperlezi ve/veya</p>

	<p>pre-neoplastik lezyonlar başlatabileceği yönünde bulgu elde edilmişse.</p> <p>_ madde eşey hücre mutajenitesi Kategori 1A veya 1B olarak sınıflandırılmışsa, öngörülen kanserojenite özelliği için genotoksik mekanizmanın bulunma olasılığı göz önünde bulundurulur ve kanserojenite testi yapılması gerekmez.</p>
--	--

9. EKOTOKSİKOLOJİK BİLGİ

9.2. Bozunma

9.2. Ek 1'e göre hazırlanan kimyasal güvenlik değerlendirmesi maddenin bozunması ve bozunma ürünleri hakkında ilave araştırmalar gerekliliğini gösteriyorsa biyotik bozunma testi kayıt ettiren tarafından teklif edilir. Uygun testin seçimi kimyasal güvenlik değerlendirmesi sonucuna bağlıdır ve uygun ortamda (su, çökelti veya toprak) simulasyon testini de kapsayabilir.

9.2.1. Biyotik

9.3. Çevresel davranış	
9.3.4. Maddenin ve/veya bozunma ürünlerinin çevresel davranışlarına ilişkin daha fazla bilgi	9.3.4. Ek 1'e göre hazırlanan kimyasal güvenlik değerlendirmesine göre maddenin davranışı hakkında ilave araştırmalar gerekliliğini gösteriyorsa kayıt eden tarafından Madde 36 veya 37 uyarınca ilave test teklif edilebilir veya Bakanlık tarafından talep edilebilir. Uygun testlerin seçimi kimyasal güvenlik değerlendirmesi sonucuna bağlıdır.
9.4. Karada yaşayan organizmalar üzerindeki etkiler	9.4. Ek 1'e göre hazırlanan kimyasal güvenlik değerlendirmesi maddenin ve bozunma ürünlerinin karada yaşayan organizmalar üzerine etkisinin daha fazla araştırma gerekliliğini gösteriyorsa uzun dönem toksisite testi kayıt eden tarafından teklif edilir. Uygun testin seçimi kimyasal güvenlik değerlendirmesi sonucuna bağlıdır.
9.4.4. Ek 9'un gereği olarak temin edilmemişse, omurgasızlar üzerinde uzun süreli toksisite testi.	Toprağın doğrudan ya da dolaylı maruz kalma olasılığı bulunmuyorsa, bu çalışmaların gerçekleştirilmesi gerekmez.
9.4.6. Ek 9'un gereği olarak temin edilmemişse, bitkiler üzerinde uzun süreli toksisite testi.	
9.5.1. Çökelti organizmaları için uzun süreli toksisite	9.5.1 Kimyasal güvenlik değerlendirmesinin sonuçları maddenin ve bozunma ürünlerinin çökeltide yaşayan organizmalar üzerine etkisinin daha fazla araştırma gerekliliğini gösteriyorsa uzun dönem toksisite testi kayıt eden tarafından teklif edilir. Uygun testin seçimi kimyasal güvenlik değerlendirmesi sonucuna bağlıdır.
9.6.1. Kuşlar için uzun süreli toksisite ya da üreme sistemine toksisite.	9.6.1. Test yapılmasına yönelik tüm ihtiyaçlar, bu tonaj seviyesinde genelde mevcut olan "büyük memeli veri seti" göz önünde bulundurulur ele alınır.

10. TESPİT VE ANALİZ YÖNTEMLERİ

İlgili analitik yöntem kullanılarak çalışmaların gerçekleştirildiği ortamlar için, talep edildiğinde analitik yöntemlerin açıklamaları verilir. Analitik yöntem bulunmuyorsa, bu durum gerekçelendirilir.