

Ek-9

100 TON VEYA DAHA FAZLA MİKTARLARDA İMAL EDİLEN YA DA İTHAL EDİLEN MADDELER İÇİN STANDART BİLGİ GEREKLERİ

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

Bu Ekin birinci sütunu, 13 üncü maddenin birinci fıkrasının (ç) bendine göre 100 ton ya da daha fazla miktarlarda imal edilen ya da ithal edilen tüm maddeler için istenilen standart bilgileri oluşturmaktadır. Bu yüzden, bu Ekin birinci sütununda istenen bilgiler Ek-7 ve Ek-8'in birinci sütunlarında istenen bilgilere ilavedir. Mevcut olan diğer tüm ilgili fiziko-kimyasal, toksikolojik ve ekotoksikolojik bilgiler sağlanacaktır. Bu Ekin ikinci sütunu, istenilen standart bilgilerin çıkarılabileceği, başka bilgilerle değiştirilebileceği, başka aşamada sağlanabileceği veya başka yolla uyarlanabileceği 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 yapılmasından 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.

7. MADDENİN FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLERİNE İLİŞKİN BİLGİ	
SÜTUN 1 GEREKLİ STANDART BİLGİ	SÜTUN 2 SÜTUN 1'DEN UYARLAMA YAPILMASI İÇİN ÖZEL KURALLAR
7.15. Organik çözücülerde kararlılık ve ilgili bozunma ürünleri Yalnızca maddenin kararlılığının kritik olduğu düşünülüyorsa gerekir.	7.15. Maddenin inorganik olması halinde çalışmanın gerçekleştirilmesi gerekmez.

7.16. Ayrışma katsayısı	7.16. Aşağıdaki koşullarda çalışmanın gerçekleştirilmesi gerekmez: - Madde suda kararsız ise (12 saatten az yarı ömür) ya da hazır olarak suda oksidize olabiliyorsa, - Bilimsel olarak testin yapılması imkânsız ise, örneğin analitik yöntem yeterince duyarlı değil ise.
7.17. Viskozite	
8. TOKSİKOLOJİK BİLGİ	
SÜTUN 1 GEREKLİ STANDART BİLGİ	SÜTUN 2 SÜTUN 1'DEN UYARLAMA YAPILMASI İÇİN ÖZEL KURALLAR
	8.4. Ek-7 ya da Ek-8'de verilen <i>in vitro</i> genotoksisite çalışmalarının herhangi birinden olumlu sonuç elde edilmişse ve <i>in vivo</i> çalışmadan henüz sonuç alınamamışsa, uygun <i>in vivo</i> somatik hücre genotoksisite çalışması teklif edilebilir. Mevcut <i>in vivo</i> somatik hücre çalışmasından elde edilen olumlu sonuç bulunuyorsa, toksikokinetik kanıtlar da dâhil olmak üzere mevcut veriler esas alınarak eşey hücre mutajenite potansiyeli göz önünde bulundurulur.
8.6. Tekrarlı doz toksisitesi 8.6.1. Kısa süreli tekrarlı doz toksisitesi çalışması (28 gün) -tek tür-erkek ve dişi, en uygun uygulama yolu, insanda maruz kalmanın olası yolu ile ilgili olarak. Ek-8 gereği olarak temin edilmemişse ya da bu Ekin 8.6.2 numaralı alt bölümü doğrultusundaki testler teklif edilmişse. Bu durumda Ek-11 Bölüm 3 geçerli olmayacaktır.	

8.6.2. Subkronik çalışma (90 günlük) -tek tür-kemirgen, erkek ve dişi, en uygun uygulama yolu, insanda maruz kalmanın olası yoluyla ilgili olarak.

8.6.2. Aşağıdaki koşullar altında (90 günlük) subkronik çalışmanın gerçekleştirilmesi gerekmez:

- Gözlemlenen NOAEL'in 28 gün olduğu, uygun bir belirsizlik faktörüyle birlikte aynı maruz kalma yolu için NOAEL-90 gün değerlendirmesi sağlayan güvenilir bir kısa dönem toksisite çalışması (28 gün) bulunuyor ve bu çalışma maddenin uzun süreli maruz kalmada sağlığa ciddi hasar tehlikesi olarak sınıflandırılmasına yönelik kriterlere göre ciddi toksisite etkileri gösteriyorsa veya,

- Uygun bir türün ve uygun uygulama yolunun kullanılmış olması kaydıyla, güvenilir bir kronik toksisite çalışması bulunuyorsa veya,

- Madde çabuk bozunuyorsa ve ayrılma ürünleri ile ilgili yeterli seviyede bilgi bulunuyorsa (sistemik etkiler ve alım bölgesindeki etkiler için), veya

- Madde reaktif değil ise, çözünebilir değilse, solunabilir değilse, emilime ilişkin kanıt bulunmuyorsa ve 28 günlük 'sınır testinde' toksisite bulgusu görülüyorsa, özellikle de bu gibi bir örüntü insanda kısıtlı maruz kalmaya eşlik ediyorsa.

Uygun yol aşağıdaki esaslar çerçevesinde seçilir:

Aşağıdaki koşullarda cilt yollarına (dermal yollara) ilişkin test yapılması uygundur:

	<p>1) üretimde ve/veya kullanımda ciltle temas olasılığı bulunuyorsa ve</p> <p>2) fizikokimyasal özellikler, cilt yoluyla önemli oranda emilim potansiyeline işaret ediyorsa ve</p> <p>3) aşağıdaki koşullardan en az birisi mevcut bulunuyorsa:</p> <ul style="list-style-type: none">- Akut cilt toksisitesi testinde gözlemlenen toksisite, ağız yolu ile toksisite testinde görülenden daha az dozdaysa,- Ciltte ve/veya göz tahriş edicilik çalışmalarında sistemik etkiler veya diğer emilim bulguları gözlemleniyorsa,- <i>In vitro</i> testlerde önemli ölçüde cilt yoluyla (dermal yolla) emilim gözlemleniyorsa, ya da- Yapısal olarak ilgili maddelerde önemli ölçüde cilt toksisitesi veya deriye nüfuz gözlemleniyorsa. <p>Aşağıdaki koşullar altında solunum yoluna ilişkin test yapılması uygundur:</p> <ul style="list-style-type: none">- Maddenin buhar basıncı ve/veya aerosol, partikül veya solunabilir büyüklükteki damlaların bulunma olasılığı göz önünde bulundurulduğunda, solunum yoluyla insanda maruz kalma olasılığı bulunuyorsa. <p>Aşağıdaki durumlarda, kayıt ettiren tarafından daha fazla çalışma yapılması teklif edilebilir veya Bakanlık tarafından 36 ncı ve 37 nci maddelere göre talep edilebilir:</p>
--	--

	<ul style="list-style-type: none">- 90 günlük çalışmada bir NOAEL belirlenememesi (olumsuz toksik etkilerin bulunmadığı durumlar hariç),- Belirli bir endişeye konu olan toksisitenin söz konusu olması (örneğin ciddi/ağır etkiler),- Mevcut bulguların toksikolojik ve/veya risk özellikleri belirlemek için yetersiz olduğu etkinin belirtilerinin görülmesi. Bu gibi durumlarda ayrıca bu tür etkilerin araştırılması amacıyla belirli toksikolojik çalışmaların gerçekleştirilmesi uygun olabilir (örneğin immünotoksisite, nörotoksisite) veya,- Maruz kalmaya ilişkin olarak belirli bir endişenin bulunması (örneğin insanlarda toksisitenin görülmesinin beklendiği seviyelere yakın dozlardaki maruz kalma seviyelerinin tüketici ürünlerinde kullanımdan kaynaklanması).
8.7. Üreme sistemi toksisitesi	<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 gelmediği (örneğin duyarlı bir yöntem kullanıldığında plazma/kan derişimi gözlenebilme sınırının altında ve madde ile madde metabolitleri idrarda, safrada ya da dışarı bırakılan nefeste

görülmüyor) ve önemli derecede insanda maruz kalma görülmediği kanıtlanabiliyorsa.

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 güvenilir risk değerlendirmesi yapılmasını sağlıyorsa, üremeye yönelik olarak daha fazla test yapılması gerek yoktur. Ancak gelişimsel toksisiteye yönelik testler göz önünde bulundurulur.

Madde üreme sistemine toksik Kategori 1A veya 1B: Doğmamış çocukta hasara yol açabilir (H360D) sınıflandırmasına girmesi için gerekli kriterlere uygun olacak biçimde gelişimsel toksisiteye sebep oluyorsa ve mevcut veriler güvenilir risk değerlendirmesi yapılmasını sağlıyorsa, gelişimsel toksisiteye yönelik olarak daha fazla test yapılmasına gerek yoktur. Ancak üremeye yönelik testler göz önünde bulundurulur.

8.7.2. Çalışma ilk olarak tek tür üzerinde gerçekleştirilir. Bir çalışmanın bu tonaj seviyesinde ya da yeni bir çalışmanın ikinci bir tür üzerinde gerçekleştirilmesine yönelik kararlar, ilk yapılan testin sonuçları ve diğer mevcut bilgiler esas alınarak verilir.

8.7.2. Doğum öncesi gelişimsel toksisite çalışması-tek tür-en uygun görülen uygulama yolu, olası insan maruz kalma yoluyla ilgili olarak (Maddelerin ve Karışımların Fiziko-kimyasal, Toksikolojik ve Ekotoksikolojik Özelliklerinin Belirlenmesinde Uygulanacak Test Yöntemleri Hakkında Yönetmelikte yer alan B.31 no'lu test veya OECD 414).

8.7.3.Uzatılmış Tek-nesil üreme sistemi toksisitesi çalışması (Maddelerin ve Karışımların Fiziko-kimyasal, Toksikolojik ve Ekotoksikolojik Özelliklerinin Belirlenmesinde Uygulanacak Test Yöntemleri Hakkında Yönetmelikte yer alan B.56 testi veya OECD 443), temel test tasarımı (F2 neslini dâhil edecek şekilde uzatılmadan 1A ve 1B kohortları), tek tür, en uygun uygulama yolu, olası insan maruz kalma yoluyla ilgili olarak, eğer mevcut tekrarlı doz toksisite çalışmaları (28 günlük ya da 90 günlük çalışma, OECD 421 veya 422 tarama çalışmaları) üreme organları ya da dokuları üzerinde olumsuz etkiler görüldüğünü gösteriyorsa.

8.7.3. Eğer aşağıdaki şartlar karşılanırsa, 36 ncı ve 37 nci maddeler kapsamında kayıt ettiren tarafından teklif edilebilecek veya Bakanlık tarafından talep edilebilecek F2 neslini dâhil edecek şekilde uzatılmış 1B kohortları içeren Uzatılmış Tek-nesil üreme sistemi toksisitesi çalışması:

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

b) Aşağıdaki şartlardan herhangi biri karşılanıyorsa:

- İn vivo somatik hücre mutajenite testlerinde, madde, Mutajen Kategori 2 olarak sınıflandırılmasına yol açabilecek genotoksik özellikler gösteriyor

- 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 bulunduğuna dair göstergeler bulunuyorsa

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

- İlgili 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) nörotoksisite veya (gelişimsel) immunotoksisite ile ilişkili spesifik mekanizmalar/etki şekilleri (ör. olumsuz etkilerle ilişkilendirilen kolinesteraz inhibisyonu veya tiroit hormon seviyeleri) veya,

- Çalışılan maddeye yapısal analog maddelerce sebep olunan etkiler hakkındaki mevcut bilgi. Dolayısıyla benzer mekanizmalar/etki şekilleri bulunabilir.

Kayıt ettiren, gelişimsel toksisite endişelerini açığa çıkarmak için 2A/2B kohortları (gelişimsel nörotoksisite) ve/veya kohort 3 (gelişimsel immunotoksisite) içeren Uzatılmış Tek-nesil üreme sistemi toksisitesi çalışması yerine diğer gelişimsel nörotoksisite ve/veya gelişimsel immunotoksisite çalışmalarını teklif edebilir.

Bu standart bilgi gerekliliğini yerine getirmek için, 13/3/2015'ten önce başlatılan İki-nesil üreme sistemine toksisite çalışmaları (B.35, OECD TG 416) uygun kabul edilir.

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.

9. EKOTOKSİKOLOJİK BİLGİ	
<p>9.1. Sucul toksisite.</p> <p>9.1.5. Omurgasızlar üzerinde uzun süreli toksisite testi (tercih edilen tür <i>Daphnia</i>'dır), (Ek-7 gereklerinin parçası olarak hâlihazırda temin edilmişse).</p> <p>9.1.6. Balıklar üzerinde uzun süreli toksisite testi, (Ek-8 gereklerinin parçası olarak hâlihazırda temin edilmişse)</p> <p>Bilgiler bu Ekin 9.1.6.1, 9.1.6.2 ya da 9.1.6.3 numaralı alt bölümleri için temin edilecektir.</p> <p>9.1.6.1. Balıklarda erken yaşam evresi (FELS) toksisite testi</p> <p>9.1.6.2. Balıklar için embriyo ve erken larva evreleri üzerinde kısa süreli toksisite testi</p> <p>9.1.6.3. Olgunlaşmamış balıklarda büyüme testi</p>	<p>9.1. Ek-1'e göre hazırlanan kimyasal güvenlik değerlendirmesi sucul organizmalar üzerinde etkiler hakkında ilave araştırmalar gerekliliğini gösteriyorsa uzun dönem toksisite testi kayıt eden tarafından teklif edilir. Uygun testin seçimi kimyasal güvenlik değerlendirmesi sonucuna bağlıdır.</p>
<p>9.2. Bozunma</p>	<p>9.2. Ek 1'e göre hazırlanan kimyasal güvenlik değerlendirmesi maddenin bozunması ve bozunma ürünleri hakkında ilave araştırmalar gerekliliğini gösteriyorsa biyotik bozunma testi</p>

<p>9.2.1. Biyotik</p> <p>9.2.1.2. Yüzey suyunda bozunmaya ilişkin simülasyon testi</p> <p>9.2.1.3. Toprak simülasyon testi (toprağa ileri derecede tutunma potansiyeli bulunan maddeler için)</p> <p>9.2.1.4. Çökelti simülasyon testi (Çökeltiye ileri derecede tutunma potansiyeli bulunan maddeler için)</p> <p>9.2.3. Bozunma ürünlerinin tanımlanması</p>	<p>kayıt eden tarafından teklif edilir. Uygun testin seçimi kimyasal güvenlik değerlendirmesi sonucuna bağlıdır ve uygun ortamda (su, çökelti veya toprak) simülasyon testini de kapsayabilir.</p> <p>9.2.1.2. Aşağıdaki koşullar altında çalışmanın gerçekleştirilmesi gerekmez:</p> <ul style="list-style-type: none">- Maddeler suda çözünürlük göstermiyorsa ya da,- Madde kolay biyobozunabilir özellikte ise. <p>9.2.1.3. Aşağıdaki durumlarda çalışmanın gerçekleştirilmesi gerekmez:</p> <ul style="list-style-type: none">- Madde kolay biyobozunabilir özellikte ise veya- Doğrudan veya dolaylı toprağın maruz kalma olasılığı bulunmuyorsa. <p>9.2.1.4. Aşağıdaki durumlarda çalışmanın gerçekleştirilmesi gerekmez:</p> <ul style="list-style-type: none">- Madde kolay biyobozunabilir özellikte ise ya da,- Doğrudan veya dolaylı çökeltinin maruz kalma olasılığı bulunmuyorsa. <p>9.2.3. Madde kolay biyobozunabilir özellikte değil ise.</p>
9.3. Çevresel davranış	

<p>9.3.2. Sucul türlerde, tercihen balıklarda biyobirikim</p> <p>9.3.3. Ek-8 uyarınca gerekli görülen çalışmanın sonuçlarına bağlı olarak yüzeye tutunmaya/yüzeyden ayrılmaya ilişkin daha fazla bilgi</p>	<p>9.3.2. Aşağıdaki koşullar altında çalışmanın gerçekleştirilmesi gerekmez:</p> <ul style="list-style-type: none">- Maddenin biyobirikim potansiyeli düşükse (örneğin $\log Kow \leq 3$) ve/veya biyolojik membranlardan geçme potansiyeli düşükse ya da,- Sucul ortamın doğrudan ya da dolaylı maruz kalma olasılığı bulunmuyorsa. <p>9.3.3. Aşağıdaki koşullar altında çalışmanın gerçekleştirilmesi gerekmez:</p> <ul style="list-style-type: none">- Fizikokimyasal özellikler esas alındığında, maddenin tutunma potansiyelinin düşük olması bekleniyorsa (örneğin maddenin oktanol su dağılım katsayısı düşükse),- Madde ve bozunma ürünleri hızlı ayrışıyorsa.
<p>9.4. Karada yaşayan organizmalar üzerindeki etkiler</p>	<p>9.4. Toprağın dolaylı ya da doğrudan maruz kalma olasılığı bulunmuyorsa, bu çalışmaların gerçekleştirilmesi gerekmez.</p> <p>Toprak organizmaları için toksisite verilerinin bulunmadığı hallerde, toprak organizmalarına yönelik riskin değerlendirilmesi için uygun bir denge dağılım yöntemi uygulanabilir. Uygun testlerin seçimi kimyasal güvenlik değerlendirmesinin sonucuna bağlıdır.</p> <p>Özellikle toprağa tutunma potansiyeli yüksek olan veya çok kalıcı olan maddeler için, kaydettiren kısa dönem yerine uzun dönemli bir toksisite testi yapılabilir.</p>

9.4.1. Omurgasızlarda kısa süreli toksisite	
9.4.2. Toprak mikro organizmaları üzerindeki etkiler	
9.4.3. Bitkilerde kısa süreli toksisite	

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