

## RICHTLINIE 94/79/EG DER KOMMISSION

vom 21. Dezember 1994

## zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln

DIE KOMMISSION DER EUROPÄISCHEN  
GEMEINSCHAFTEN —

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Gemeinschaft,

gestützt auf die Richtlinie 91/414/EWG des Rates vom 15. Juli 1991 über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln<sup>(1)</sup>, zuletzt geändert durch die Richtlinie 94/43/EG<sup>(2)</sup>, insbesondere auf Artikel 18 Absatz 2.

in Erwägung nachstehender Gründe:

Die Anhänge II und III der Richtlinie 91/414/EWG enthalten die Anforderungen an die Unterlagen zum Antrag auf Aufnahme eines Wirkstoffs in Anhang I bzw. zum Antrag auf Zulassung eines Pflanzenschutzmittels.

Es ist notwendig, den Antragstellern in den Anhängen II und III so genau wie möglich alle Einzelheiten der erforderlichen Angaben vorzugeben, wie z. B. Umstände, Bedingungen und Prüfmethode, unter denen bestimmte Daten erstellt werden müssen. Diese Bestimmungen sollen sobald wie möglich eingeführt werden, damit die Antragsteller diese bei der Erstellung ihrer Unterlagen anwenden können.

Zu den Daten hinsichtlich der toxikologischen und Metabolismus-Untersuchungen des Wirkstoffs gemäß Anhang II Teil A Nummer 5 können mittlerweile eingehendere Anforderungen gestellt werden.

Auch zu den Daten hinsichtlich der toxikologischen Prüfungen des Pflanzenschutzmittels gemäß Anhang III Teil A Nummer 7 können mittlerweile eingehendere Anforderungen gestellt werden.

Die in dieser Richtlinie vorgesehenen Maßnahmen entsprechen der Stellungnahme des Ständigen Ausschusses für Pflanzenschutz —

HAT FOLGENDE RICHTLINIE ERLASSEN:

*Artikel 1*

Die Richtlinie 91/414/EWG wird wie folgt geändert:

1. In Anhang II Teil A erhält Nummer 5 „Toxikologische und Metabolismus-Untersuchungen des Wirkstoffs“ die Fassung des Anhangs I dieser Richtlinie.
2. In Anhang III Teil A erhält Nummer 7 „Toxikologische Untersuchungen“ die Fassung des Anhangs II dieser Richtlinie.

3. Nummer 1.2 der Einleitung der Anhänge II und III erhält folgende Fassung:

„1.2. Sie sind gegebenenfalls gemäß den in diesem Anhang genannten oder beschriebenen Prüfrichtlinien in der jeweils neuesten Fassung gewonnen worden. Bei Untersuchungen, die vor Inkrafttreten der Änderung dieses Anhangs begonnen wurden, müssen die Angaben gemäß geeigneter Prüfrichtlinien erarbeitet werden, die auf internationaler oder nationaler Ebene validiert wurden, oder sie müssen in deren Ermangelung gemäß den von der zuständigen Behörde akzeptierten Prüfrichtlinien erarbeitet werden.“

4. In Nummer 1.3 der Einleitung der Anhänge II und III wird folgender Satz angefügt:

„Insbesondere können die Mitgliedstaaten, wenn in diesem Anhang auf eine EWG-Methode, die einer Umsetzung einer von einer internationalen Organisation (z. B. OECD) entwickelten Methode entspricht, verwiesen wird, zulassen, daß die geforderten Angaben gemäß der neuesten Fassung dieser Methode erarbeitet werden, sofern zum Zeitpunkt des Beginns der Untersuchungen die EG-Methode noch nicht aktualisiert worden ist.“

*Artikel 2*

Die Mitgliedstaaten setzen die erforderlichen Rechts- und Verwaltungsvorschriften in Kraft, um dieser Richtlinie bis spätestens am 31. Januar 1996 nachzukommen. Sie unterrichten die Kommission unverzüglich davon.

Wenn die Mitgliedstaaten die Vorschriften nach Absatz 1 erlassen, nehmen sie in diesen selbst oder durch einen Hinweis bei der amtlichen Veröffentlichung auf diese Richtlinie Bezug. Sie regeln die Einzelheiten dieser Bezugnahme.

*Artikel 3*

Diese Richtlinie tritt am 1. Februar 1995 in Kraft.

*Artikel 4*

Diese Richtlinie ist an alle Mitgliedstaaten gerichtet.

Brüssel, den 21. Dezember 1994.

*Für die Kommission*

René STEICHEN

*Mitglied der Kommission*

(1) ABl. Nr. L 230 vom 19. 8. 1991, S. 1.

(2) ABl. Nr. L 227 vom 1. 9. 1994, S. 31.

## ANHANG I

## „5. TOXIKOLOGISCHE UND METABOLISMUS-UNTERSUCHUNGEN DES WIRKSTOFFS

## Einleitung

- i) Die vorgelegten Angaben zusammen mit den Angaben, die eine oder mehrere wirkstoffhaltige Zubereitungen betreffen, müssen hinreichend sein, um eine Bewertung des Risikos von Personen, die das betreffende wirkstoffhaltige Pflanzenschutzmittel anwenden oder damit umgehen, sowie über das Risiko für den Menschen durch Rückstände in Nahrung und Wasser zu ermöglichen. Darüber hinaus müssen die Angaben ausreichen, um
  - zu entscheiden, ob der Wirkstoff in Anhang I aufgenommen werden kann oder nicht;
  - geeignete Bedingungen oder Beschränkungen hinsichtlich einer Aufnahme in Anhang I festzulegen;
  - den Wirkstoff hinsichtlich der Gefahr einzustufen;
  - einen entsprechenden ADI (Acceptable Daily Intake) für den Menschen festzusetzen;
  - AOEL-Werte (Acceptable Operator Exposure Level) festzusetzen;
  - die auf Verpackungen (Behältnissen) zu verwendenden Gefahrensymbole und Gefahrenzeichnungen sowie Gefahrenhinweise und Sicherheitsratschläge zum Schutz von Mensch, Tier und Umwelt festzulegen;
  - geeignete Erste-Hilfe-Maßnahmen sowie diagnostische und therapeutische Maßnahmen festzulegen, die nach einer Vergiftung von Menschen durchzuführen sind, und
  - Art und Ausmaß des Risikos für Menschen und Tiere (normalerweise vom Menschen gefütterte, gehaltene oder verzehrte Tierarten) sowie für andere Wirbeltierarten, die keine Zielarten sind, bewerten zu können.
- ii) Es ist notwendig, sämtliche bei den routinemäßigen toxikologischen Prüfungen festgestellten potentiellen Schädwirkungen (auch auf Organe und spezielle Systeme, wie im Falle der Immuntoxizität und Neurotoxizität) zu untersuchen und zu berichten, und solche zusätzlichen Untersuchungen durchzuführen und zu berichten, die notwendig sein können, um die möglichen Mechanismen zu erforschen, NOEL-Werte (No Observed Adverse Effect Level) festzusetzen und die Bedeutung dieser Schädwirkungen zu bewerten. Sämtliche verfügbaren biologischen Daten und Angaben, die für die Bewertung des Toxizitätsprofils des untersuchten Stoffs von Belang sind, müssen berichtet werden.
- iii) Da sich Verunreinigungen auf das toxikologische Verhalten auswirken können, muß für jede vorgelegte Studie eine genaue Beschreibung (Spezifikation) des verwendeten Materials gemäß Nummer 1.11 vorgelegt werden. Die Prüfungen sind mit den Wirkstoffen entsprechend der Spezifikation für die Herstellung der zuzulassenden Zubereitung durchzuführen, es sei denn, es sind radioaktiv markierte Stoffe vorgeschrieben oder gestattet.
- iv) Prüfungen unter Verwendung eines im Labor oder in einer Pilotanlage erzeugten Wirkstoffs müssen mit dem fabrikmäßig hergestellten Wirkstoff wiederholt werden, es sei denn, es kann gerechtfertigt werden, daß für die Zwecke der toxikologischen Prüfung und Bewertung das verwendete Prüfungsmaterial im wesentlichen das gleiche ist. Bei Zweifeln müssen geeignete Zusatzstudien vorgelegt werden, damit darüber befunden werden kann, ob eine Wiederholung der Prüfungen erforderlich ist.
- v) Im Falle von Prüfungen, bei denen die Wirkstoffapplikation über einen gewissen Zeitraum erfolgt, ist vorzugsweise Wirkstoff ein- und derselben Charge zu verwenden, sofern dessen Stabilität dies gestattet.
- vi) Bei allen Untersuchungen ist die tatsächlich erreichte Dosis in mg/kg Körpergewicht bzw. in anderen geeigneten Einheiten anzugeben. Erfolgt die Verabreichung mit dem Futter, so ist die Prüfsubstanz gleichmäßig im Futter zu verteilen.
- vii) Enthält der Endrückstand (dem der Verbraucher oder das Betriebspersonal gemäß Anhang III Nummer 7.2.3 ausgesetzt ist) als Ergebnis des Stoffwechsels oder eines anderen Prozesses in oder auf behandelten Pflanzen oder als Ergebnis der Verarbeitung der behandelten Erzeugnisse einen Stoff, der weder Wirkstoff ist, noch als Metabolit in Säugetieren gefunden wurde, so ist es notwendig, die Toxizität dieser Bestandteile des Endrückstands zu untersuchen, solange nicht nachgewiesen werden kann, daß die Exposition des Verbrauchers oder des Betriebspersonals keine nennenswerte Gesundheitsgefahr birgt. Toxikokinetische und Metabolismus-Prüfungen der Metaboliten und Abbauprodukte sollten nur dann durchgeführt werden, wenn die toxikologischen Befunde zu den Metaboliten nicht mit Hilfe der zum Wirkstoff vorliegenden Ergebnisse bewertet werden können.

- viii) Die Art der Verabreichung der Prüfsubstanz hängt von den Hauptexpositionswegen ab. Erfolgt die Exposition hauptsächlich über die Gaspphase, so kann es zweckmäßiger sein, Inhalationsversuche anstelle oraler Versuche durchzuführen.

#### 5.1. Untersuchungen von Absorption, Verteilung, Ausscheidung und Metabolismus bei Säugetieren

Auf diesem Gebiet können bereits einige wenige, nachstehend beschriebene, auf eine Tierart (normalerweise die Ratte) beschränkte Daten genügen. Diese Daten können nützliche Hinweise für die Planung und Auswertung der nachfolgenden Toxizitätsprüfungen geben. Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß für die Übertragung der Tierdaten auf den Menschen Informationen über die Unterschiede zwischen den Arten von entscheidender Bedeutung sein können und daß Angaben zur dermalen Penetration, Absorption, Verteilung, Ausscheidung und zum Stoffwechsel für die Bewertung des Anwenderrisikos nützlich sein können. Es ist nicht möglich, detaillierte Anforderungen für alle Bereiche festzulegen, da die exakten Angaben von den Befunden für jede einzelne Prüfsubstanz abhängig sind.

##### Zweck der Prüfungen

Die Prüfungen sollen hinreichend Daten liefern, die

- eine Bewertung der Absorptionsrate und -menge,
- die Verteilung im Gewebe und die Ausscheidungsrate und -menge der Prüfsubstanz und ihrer relevanten Metaboliten,
- die Identifizierung der Metaboliten und den Stoffwechselverlauf erlauben.

Die Auswirkungen der Dosis auf diese Parameter sowie die Frage, ob bei einfacher Substanzverabreichung gegenüber der mehrfachen Substanzverabreichung Unterschiede auftreten, sollen ebenfalls untersucht werden.

##### Veranlassung

Eine toxikokinetische Prüfung an der Ratte mit einmaliger Gabe (orale Verabreichung) in mindestens zwei verschiedenen Dosierungen sowie eine toxikokinetische Prüfung an der Ratte mit wiederholter Gabe (orale Verabreichung) in einer Dosisgruppe sind ebenfalls durchzuführen und zu berichten. In einzelnen Fällen kann es erforderlich sein, zusätzliche Prüfungen an anderen Arten (wie Ziegen oder Hühnern) durchzuführen.

##### Prüfrichtlinien

Richtlinie 87/302/EWG der Kommission vom 18. November 1987 zur neunten Anpassung der Richtlinie 67/548/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe an den technischen Fortschritt <sup>(1)</sup>, Teil B, Toxikokinetik.

#### 5.2. Akute Toxizität

Die vorzulegenden und zu beurteilenden Untersuchungen, Daten und Angaben müssen ausreichend sein, die Identifizierung der Auswirkungen einer einmaligen Wirkstoffexposition abzuschätzen, insbesondere über folgende Aspekte:

- die Toxizität des Wirkstoffs;
- den zeitlichen Verlauf und Besonderheiten der Auswirkungen der Vergiftung mit allen Einzelheiten von Verhaltensänderungen und der möglichen makroskopisch-pathologischen Befunde;
- wenn möglich den Mechanismus der toxischen Wirkung;
- die relative Gefahr entsprechend den verschiedenen Expositionswegen.

Auch wenn es in erster Linie auf die Bestimmung des toxischen Bereichs ankommt, müssen die Angaben darüber hinaus auch eine Klassifizierung gemäß der Richtlinie 67/548/EWG des Rates gestatten. Die Angaben der Prüfung auf akute Toxizität sind besonders wichtig für die Beurteilung der Gefahren bei Unfällen.

##### 5.2.1. Oral

###### Veranlassung

Die akute orale Toxizität des Wirkstoffs ist stets anzugeben.

###### Prüfrichtlinien

Die Prüfung ist durchzuführen mit den Methoden B 1 und B 1a des Anhangs der Richtlinie 92/69/EWG der Kommission vom 31. Juli 1992 zur siebzehnten Anpassung der Richtlinie 67/548/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe an den technischen Fortschritt <sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> ABl. Nr. L 133 vom 30. 5. 1988, S. 1.

<sup>(2)</sup> ABl. Nr. L 383 vom 29. 12. 1992, S. 113.

### 5.2.2. *Dermal*

#### Veranlassung

Die akute dermale Toxizität des Wirkstoffs ist stets anzugeben.

#### Prüfrichtlinien

Sowohl lokale als auch systematische Wirkungen sind zu untersuchen. Die Prüfung ist nach der Methode B 3 der Richtlinie 92/69/EWG durchzuführen.

### 5.2.3. *Inhalation*

#### Veranlassung

Die inhalatorische Toxizität des Wirkstoffs ist zu untersuchen, sofern der Wirkstoff

- ein Gas oder ein verflüssigtes Gas ist;
- als Begasungsmittel verwendet werden soll;
- in einer raucherzeugenden, aerosol- oder dampffreisetzenden Zubereitung ausgebracht werden soll;
- mit einem Nebelgerät ausgebracht werden soll;
- einen Dampfdruck von  $> 1 \times 10^{-2}$  Pa aufweist und in Zubereitungen verwendet werden soll, die dazu bestimmt sind, in geschlossenen Räumen wie Lagern oder Gewächshäusern ausgebracht zu werden;
- in pulverförmigen Zubereitungen verwendet werden soll, die einen nennenswerten Anteil an Teilchen mit einem Durchmesser von  $< 50 \mu\text{m}$  ( $> 1\%$  Gewichtsanteil) aufweisen oder
- in Zubereitungen verwendet werden soll, bei deren Anwendung ein beträchtlicher Anteil an Teilchen oder Tröpfchen mit einem Durchmesser von  $< 50 \mu\text{m}$  ( $> 1\%$  Gewichtsanteil) freigesetzt wird.

#### Prüfrichtlinien

Die Prüfung ist nach der Methode B 2 der Richtlinie 92/69/EWG durchzuführen.

### 5.2.4. *Hautreizung*

#### Zweck der Prüfung

Die Prüfung soll hinreichend Aufschluß über das Hautreizungspotential des Wirkstoffs einschließlich der potentiellen Reversibilität der beobachteten Auswirkungen geben.

#### Veranlassung

Die Hautreizung des Wirkstoffs ist zu bestimmen, außer in den Fällen, in denen es entsprechend der Prüfrichtlinie wahrscheinlich ist, daß der Wirkstoff eine starke Hautreizung hervorruft oder solche Wirkungen ausgeschlossen werden können.

#### Prüfrichtlinien

Die Prüfung auf akute Hautreizung ist nach der Methode B 4 der Richtlinie 92/69/EWG durchzuführen.

### 5.2.5. *Augenreizung*

#### Zweck der Prüfung

Die Prüfung soll hinreichend Aufschluß über das Augenreizungspotential des Wirkstoffs einschließlich der potentiellen Reversibilität der beobachteten Auswirkungen geben.

#### Veranlassung

Der Augenreizungstest ist durchzuführen, außer in den Fällen, in denen es entsprechend der Prüfrichtlinie wahrscheinlich ist, daß der Wirkstoff eine starke Augenreizung hervorruft.

#### Prüfrichtlinien

Die akute Augenreizung wird nach der Methode B 5 der Richtlinie 92/69/EWG untersucht.

### 5.2.6. *Hautsensibilisierung*

#### Zweck der Prüfung

Die Prüfung soll hinreichend Angaben liefern, um das Hautsensibilisierungspotential des Wirkstoffs zu bewerten.

**Veranlassung**

Diese Prüfung ist stets durchzuführen, sofern der Wirkstoff nicht ohnehin bereits als Stoff mit sensibilisierender Wirkung bekannt ist.

**Prüfrichtlinien**

Die Prüfung ist nach der Methode B 6 der Richtlinie 92/69/EWG durchzuführen.

**5.3. Kurzzeittoxizität**

Die Prüfungen der Kurzzeittoxizität müssen Aufschluß über die Wirkstoffmenge geben, die unter Versuchsbedingungen ohne toxische Wirkung toleriert werden kann. Solche Untersuchungen lassen Rückschlüsse auf das Risiko für Personen zu, die wirkstoffhaltige Zubereitungen anwenden oder damit umgehen. Kurzzeitversuche lassen insbesondere mögliche kumulative Wirkungen des Wirkstoffs und die Gefährdung des stark exponierten Betriebspersonals erkennen. Darüber hinaus liefern Kurzzeitversuche nützliche Erkenntnisse für die Durchführung von Untersuchungen der chronischen Toxizität.

Die vorzulegenden und zu beurteilenden Untersuchungen, Daten und Angaben müssen ausreichend sein, die Identifizierung der Auswirkungen einer wiederholten Wirkstoffexposition zu ermöglichen, insbesondere zu ermitteln:

- den Zusammenhang zwischen Dosis und Schädigung;
- die Wirkstofftoxizität einschließlich, falls möglich, den NOAEL;
- gegebenenfalls Zielorgane;
- den zeitlichen Verlauf und Symptome der Vergiftung mit genauer Angabe der Verhaltensauffälligkeiten und möglichen pathologischen Autopsiebefunden;
- besondere toxische Wirkungen und pathologische Veränderungen;
- gegebenenfalls Persistenz und Reversibilität bestimmter Vergiftungserscheinungen nach Absetzen der Verabreichung;
- falls möglich, Beschreibung der Wirkungsweise der Vergiftung und
- das relative Risiko entsprechend den verschiedenen Expositionswegen.

**5.3.1. Orale Studie über 28 Tage****Veranlassung**

Kurzzeitversuche über 28 Tage sind zwar nicht vorgeschrieben, können jedoch nützlich zur Dosisfindung sein. Sofern sie durchgeführt werden, sind Berichte darüber vorzulegen, da die Befunde besonders nützlich sind für die Ermittlung von Anpassungsreaktionen, die bei der Prüfung auf chronische Toxizität maskiert sein können.

**Prüfrichtlinien**

Die Prüfung ist nach der Methode B 7 der Richtlinie 92/69/EWG durchzuführen.

**5.3.2. Orale Studie über 90 Tage****Veranlassung**

Die orale Kurzzeittoxizität (90 Tage) des Wirkstoffs bei Ratte und Hund muß stets angegeben werden. Gibt es Indizien dafür, daß der Hund deutlich empfindlicher ist, und sind diese Daten höchstwahrscheinlich von Bedeutung für die Übertragung der Befunde auf den Menschen, so ist eine 12monatige Toxizitätsstudie am Hund durchzuführen und zu berichten.

**Prüfrichtlinien**

Prüfung auf subchronische orale Toxizität gemäß Teil B der Richtlinie 87/302/EWG.

**5.3.3. Andere Expositionswegen****Veranlassung**

Zur Bewertung der Anwenderexposition können dermale Prüfungen nützlich sein.

Bei flüchtigen Stoffen (Dampfdruck  $> 10^{-2}$  Pascal) ist Expertenwissen einzuholen, um zu entscheiden, ob die Kurzzeitprüfung oral oder inhalatorisch erfolgen soll.

**Prüfrichtlinien**

- dermal 28 Tage: Methode B 9 Richtlinie 92/69/EWG
- dermal 90 Tage: Teil B der Richtlinie 87/302/EWG, subchronische dermale Toxizität

- inhalatorisch 28 Tage: Methode B 8 Richtlinie 92/69/EWG
- inhalatorisch 90 Tage: Teil B der Richtlinie 87/302/EWG, subchronische inhalatorische Toxizität.

#### 5.4. Genotoxizität

##### Zweck der Prüfung

Diese Prüfungen sind wichtig für

- die Abschätzung der Genotoxizität;
- die Früherkennung genotoxischer Kanzerogene;
- die Ermittlung der Wirkungsweise einzelner Kanzerogene

Um Reaktionen zu vermeiden, bei denen es sich um Artefakte des Testsystems handelt, dürfen bei der Mutagenitätsprüfung weder *in vitro* noch *in vivo* exzessiv toxische Dosen verwendet werden. Dieses Konzept ist als allgemeine Richtschnur zu verstehen. Das Konzept muß genügend Spielraum und die Möglichkeit bieten, weitere Prüfungen vorzunehmen, je nachdem, wie die Befunde auf den einzelnen Stufen ausfallen.

##### 5.4.1. *In-vitro*-Untersuchungen

###### Veranlassung

Mutagenitätstests (bakterielle Prüfung auf Genmutation, Chromosomenaberrationstest mit Säugetierzellen und Genmutationsprüfung mit Säugetierzellen) sind stets durchzuführen.

###### Prüfrichtlinien

Zulässige Prüfrichtlinien sind:

Methode B 14 der Richtlinie 92/69/EWG — Rückmutationstest mit *Salmonella Typhimurium*

Methode B 10 der Richtlinie 92/69/EWG — Cytogenetischer *in-vitro*-Test mit Säugetierzellen

Teil B der Richtlinie 87/302/EWG — *in-vitro*-Genmutationstest mit Säugetierzellen

##### 5.4.2. *In-vivo*-Untersuchungen mit somatischen Zellen

###### Veranlassung

Falls alle Ergebnisse der *in-vitro*-Untersuchungen negativ ausfallen, so müssen weitere Untersuchungen unter Berücksichtigung anderer relevanter verfügbarer Angaben (einschließlich toxikokinetischer, toxikodynamischer und physikalisch-chemischer Daten und Daten für analoge Substanzen) durchgeführt werden. Der Test kann eine *in-vivo* oder eine *in-vitro*-Untersuchung mit einem anderen als dem/den zuvor verwendeten Metabolismus-System(en) sein.

Fällt der cytogenetische *in-vitro*-Test positiv aus, so ist ein *in-vivo*-Test mit somatischen Zellen (Metaphasenanalyse im Knochenmark von Nagern oder Mikronucleustest bei Nagern) durchzuführen.

Fällt einer der *in-vitro*-Genmutationstests positiv aus, so ist ein *in-vivo*-Test zur Prüfung auf eine unplanmäßige DNS-Synthese oder ein Fellfleckentest an der Maus durchzuführen.

###### Prüfrichtlinien

Zulässige Prüfrichtlinien sind:

Methode B 12 der Richtlinie 92/69/EWG — Mikronucleus-Test;

Teil B der Richtlinie 87/302/EWG — Fellfleckentest an der Maus;

Teil B 11 der Richtlinie 92/69/EWG — cytogenetischer *in-vivo*-Test im Knochenmark von Säugetieren, Chromosomenanalyse.

##### 5.4.3. *In-vivo*-Untersuchungen mit Keimzellen

###### Veranlassung

Fallen die Ergebnisse einer *in-vitro*-Untersuchung mit somatischen Zellen positiv aus, so können *in-vivo*-Prüfungen auf Keimzellschädigungen gerechtfertigt sein. Die Notwendigkeit der Durchführung dieser Prüfungen ist von Fall zu Fall abzuwägen, wobei den toxikokinetischen Daten, der Anwendung und der zu erwartenden Exposition Rechnung zu tragen ist. Mit geeigneten Testverfahren sind die DNS-Interaktion (z. B. Prüfung auf dominant-letale Mutationen) und das Potential erblicher Wirkungen zu untersuchen und die erblichen Wirkungen nach Möglichkeit quantitativ zu bestimmen. Es wird darauf hingewiesen, daß aufgrund ihrer Kompliziertheit die Durchführung quantitativer Untersuchungen einer besonderen Rechtfertigung bedarf.

### 5.5. Langzeittoxizität und Kanzerogenität

#### Zweck der Prüfungen

Die durchgeführten und berichteten Langzeituntersuchungen zusammen mit anderen relevanten Daten über den Wirkstoff müssen ausreichend sein, die Identifizierung der Auswirkungen einer wiederholten Wirkstoffexposition abzuschätzen und insbesondere ausreichend sein, um

- die schädlichen Folgen der Wirkstoffexposition zu bestimmen;
- gegebenenfalls Zielorgane zu ermitteln;
- die Dosis-Wirkungsbeziehung zu ermitteln;
- die Veränderungen der beobachteten Vergiftungserscheinungen und -befunde zu ermitteln und
- den NOAEL festzusetzen.

Auch müssen die Kanzerogenitätsuntersuchungen zusammen mit anderen einschlägigen Daten und Angaben über den Wirkstoff ausreichend sein, die Gefahren für den Menschen durch wiederholte Wirkstoffexposition abzuschätzen und insbesondere ausreichen, um

- die kanzerogene Wirkung der Wirkstoffexposition zu bestimmen;
- festzustellen, welche Tumore art- oder organspezifisch auftreten;
- die Dosis-Wirkungsbeziehung zu ermitteln und
- bei nichtgentoxischen Kanzerogenen herauszufinden, welche Höchstdosis keinerlei schädliche Auswirkungen hat (Schwellendosis).

#### Veranlassung

Für alle Wirkstoffe ist die Langzeit-Toxizität und -Kanzerogenität zu bestimmen. Wird in Ausnahmefällen geltend gemacht, daß auf diese Prüfungen verzichtet werden könne, so ist dies stichhaltig zu begründen, beispielsweise in Fällen, in denen toxikokinetisch belegt ist, daß die Aufnahme des Wirkstoffs weder über den Darm, noch über die Haut oder die Lunge erfolgt.

#### Versuchsbedingungen

Orale Langzeit-Toxizitäts- und -Kanzerogenitätsuntersuchungen (2 Jahre) des Wirkstoffs an der Ratte müssen durchgeführt werden; diese Untersuchungen können miteinander kombiniert werden.

Auch eine Kanzerogenitätsuntersuchung des Wirkstoffs an der Maus muß durchgeführt werden.

Wird ein nichtgentoxischer Mechanismus für die Kanzerogenität vermutet, so ist ein stichhaltig begründeter Fall nebst relevanten Versuchsdaten vorzuweisen, die auch die Daten umfassen müssen, mit denen der angenommene Wirkungsmechanismus nachgewiesen wird.

Während die Standard-Bezugsdaten für die Beurteilung der behandlungsbedingten Reaktionen die gleichzeitig (im selben Versuch) erhobenen Kontrolldaten sind, können historische Kontrolldaten bei der Interpretation von bestimmten Kanzerogenitätsuntersuchungen hilfreich sein. Werden historische Kontrolldaten vorgelegt, so sollten sie von derselben Art und demselben Stamm unter gleichen Haltungsbedingungen sein und aus zeitgemäßen Untersuchungen stammen. Die Angaben zu den historischen Kontrolldaten müssen folgendes umfassen:

- Identifikation von Art und Stamm, Name des Lieferanten und Identifikation der besonderen Kolonie, sofern der Lieferant über mehr als eine Niederlassung verfügt;
- Name des Labors und Zeitpunkt der Durchführung der Untersuchung;
- Beschreibung der allgemeinen Haltungsbedingungen der Tiere, einschließlich der Angabe der Futtermittelart oder -marke, und nach Möglichkeit Angabe der aufgenommenen Nahrungsmenge;
- ungefähres Alter der Kontrolltiere in Tagen zu Versuchsbeginn und zum Zeitpunkt der Tötung bzw. des Todes;
- Beschreibung der Mortalität der Kontrollgruppe, die während oder am Ende der Untersuchung zu beobachten war, sowie andere sachdienliche Beobachtungen (z. B. Krankheiten, Infektionen);
- Name des Labors und der Wissenschaftler, die für die Ermittlung und Auswertung der Daten der pathologischen Untersuchung verantwortlich sind, und
- eine Erklärung über die Art der Tumore, die zur Erstellung der Inzidenzdaten zusammengefaßt wurden.

Die Testdosierungen, einschließlich der Höchstdosis, sind aufgrund der Befunde der Kurzzeitprüfungen sowie der toxikokinetischen und Metabolismus-Befunde, sofern diese zum Zeitpunkt der Planung der betreffenden Prüfungen vorliegen, auszuwählen. Die für die Kanzerogenitätsuntersuchung verwendete Höchstdosis ist so zu wählen, daß sie minimale Toxizitätssymptome hervorruft, wie einen leichten Rückgang der Körpergewichtszunahme (weniger als 10%), ohne jedoch Gewebs-

nekrosen oder Stoffwechselsättigung zu verursachen und ohne die normale Lebenserwartung durch andere als tumorbedingte Folgen wesentlich zu senken. Wird die Langzeit-Toxizitätsprüfung separat durchgeführt, so ist die dafür verwendete Höchstdosis so zu wählen, daß sie eindeutige Toxizitätssymptome hervorruft, ohne jedoch übermäßig letal zu wirken. Höhere, übermäßig toxische Dosen gelten für die durchzuführenden Bewertungen als irrelevant.

Bei der Erfassung der Daten und der Erstellung der Berichte darf die Inzidenz der gefundenen gutartigen und bösartigen Tumore nicht miteinander verquickt werden, sofern nicht eindeutig feststeht, daß die gutartigen Tumore mit der Zeit bösartig werden. Ebenso dürfen ungleiche, nichtassoziierte Tumore im selben Organ, ob gutartig oder bösartig, bei der Berichterstattung nicht miteinander verquickt werden. Zur Vermeidung von Mißverständnissen ist für die Bezeichnung und Beschreibung von Tumoren eine Terminologie zu verwenden, wie sie von der Amerikanischen Gesellschaft für toxikologische Pathologie<sup>(1)</sup> oder dem Hannoverschen Tumorregister (RENI) entwickelt worden ist. Dabei ist anzugeben, welche Terminologie verwendet wird.

Für die histopathologische Untersuchung ausgewähltes Gewebematerial muß auch Material umfassen, mit dem weiterer Aufschluß über die makroskopisch-pathologischen Läsionen gewonnen werden kann. Soweit für die Aufdeckung der Wirkungsweise von Belang bzw. soweit verfügbar, sind auch histologische Spezialtechniken (Färben), histochemische Techniken und Untersuchungen unter dem Elektronenmikroskop durchzuführen und zu berichten.

#### Prüfrichtlinien

Die Untersuchungen sind gemäß Teil B der Richtlinie 87/302/EWG (Prüfung auf chronische Toxizität, Prüfung auf Kanzerogenität oder kombinierte Studie zur Prüfung auf Kanzerogenität und chronische Toxizität) durchzuführen.

#### 5.6. Reproduktionstoxizität

Die schädlichen Auswirkungen auf die Reproduktion lassen sich in zwei große Gruppen unterteilen:

- Störungen der männlichen bzw. weiblichen Fruchtbarkeit und
- Störungen der normalen Entwicklung der Nachkommenschaft (Entwicklungstoxizität).

Prüfungs- und berichterstattungspflichtig sind alle möglichen Auswirkungen auf die Reproduktionsphysiologie männlicher und weiblicher Individuen, sowie mögliche Auswirkungen auf die vor- und nachgeburtliche Entwicklung. Wird in außergewöhnlichen Fällen geltend gemacht, daß auf diese Prüfungen verzichtet werden könne, so ist dies stichhaltig zu begründen.

Während die Standard-Bezugsdaten für die Beurteilung der behandlungsbedingten Reaktionen die gleichzeitig (im selben Versuch) erhobenen Kontrolldaten sind, können historische Kontrolldaten bei der Interpretation bestimmter Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität hilfreich sein. Werden historische Kontrolldaten vorgelegt, so sollten sie von derselben Art und demselben Stamm unter gleichen Haltungsbedingungen sein und aus zeitgemäßen Untersuchungen stammen. Die Angaben zu den historischen Kontrolldaten müssen folgendes umfassen:

- Identifikation von Art und Stamm, Name des Lieferanten und Identifikation der besonderen Kolonie, sofern der Lieferant über mehr als eine Niederlassung verfügt;
- Name des Labors und Zeitpunkt der Durchführung der Untersuchung;
- Beschreibung der allgemeinen Haltungsbedingungen der Tiere, einschließlich der Angabe der Futtermittelart oder -marke und nach Möglichkeit Angabe der aufgenommenen Nahrungsmenge;
- ungefähres Alter der Kontrolltiere in Tagen zu Versuchsbeginn und zum Zeitpunkt der Tötung bzw. des Todes;
- Beschreibung der Mortalität der Kontrollgruppe, die während oder am Ende der Untersuchung zu beobachten war, sowie andere sachdienliche Beobachtungen (z. B. Krankheiten, Infektionen);
- Name des Labors und der Wissenschaftler, die für die Ermittlung und Auswertung der Daten der toxikologischen Prüfung verantwortlich sind.

##### 5.6.1. Mehrgenerationenuntersuchungen

#### Zweck der Prüfung

Die angegebenen Untersuchungen zusammen mit anderen relevanten Daten und Angaben über den Wirkstoff müssen ausreichend sein, die Identifizierung der Auswirkungen einer wiederholten Wirkstoffexposition für die Reproduktion abzuschätzen und insbesondere ausreichend sein, um

<sup>(1)</sup> Standardized System of Nomenclature and Diagnostic Criteria Guides for Toxicologic Pathology

- die direkten und indirekten Folgen der Wirkstoffexposition auf die Reproduktion zu bestimmen;
- eine etwaige Steigerung allgemeiner (bei den Prüfungen auf Kurzzeittoxizität und chronische Toxizität festgestellter) toxischer Wirkungen zu ermitteln;
- die Dosis-Wirkungsbeziehungen zu ermitteln;
- die Veränderungen der beobachteten Vergiftungserscheinungen und -befunde zu ermitteln und
- den NOAEL festzusetzen.

#### Veranlassung

Eine Reproduktionstoxizitätsprüfung an der Ratte über mindestens zwei Generationen ist stets durchzuführen.

#### Prüfrichtlinien

Die Prüfungen sind gemäß Teil B der Richtlinie 87/302/EWG (Reproduktionstoxizitätstest über zwei Generationen) durchzuführen. Das Organgewicht der Reproduktionsorgane ist ebenfalls zu berichten.

#### Weitere Studien

Falls für eine bessere Abschätzung der Auswirkungen auf die Reproduktion noch Angaben erforderlich sind und diese Angaben noch nicht verfügbar sind, kann es erforderlich sein, ergänzende Untersuchungen durchzuführen, um folgende Angaben zu erstellen:

- getrennte Untersuchungen mit Männchen und Weibchen;
- drei-Segment-Anordnung;
- dominant-letal-Versuch zur Beurteilung der Wirkungen auf die männliche Fertilität;
- kreuzweise Verpaarung behandelter Männchen mit unbehandelten Weibchen und umgekehrt;
- Auswirkungen auf die Spermatogenese;
- Auswirkungen auf die Oogenese;
- Motilität, Mobilität und Morphologie der Spermien;
- Prüfung der Hormonaktivität.

#### 5.6.2. Prüfung auf Entwicklungstoxizität

##### Zweck der Prüfungen

Die angegebenen Untersuchungen zusammen mit anderen relevanten Daten über den Wirkstoff müssen ausreichend sein, die Auswirkungen der wiederholten Wirkstoffexposition für die Embryonal- und Fötalentwicklung abzuschätzen und insbesondere ausreichend sein, um

- die direkten und indirekten Auswirkungen der Wirkstoffexposition auf die Embryonal- und Fötalentwicklung zu bestimmen;
- jedwede maternale Toxizität zu bestimmen;
- die Dosis-Wirkungsbeziehung bei Muttertier und Nachkommenschaft zu ermitteln;
- die Veränderungen der beobachteten Vergiftungssymptome und -befunde festzustellen und
- den NOAEL festzusetzen.

Ferner sollen die Prüfungen weiteren Aufschluß über die Zunahme der allgemeinen toxischen Wirkungen bei trächtigen Weibchen geben.

##### Veranlassung

Die Prüfungen sind stets durchzuführen.

##### Versuchsbedingungen

Die Bestimmung der Entwicklungstoxizität muß sowohl bei der Ratte als auch beim Kaninchen oral erfolgen. Fehlbildungen und Variationen sind getrennt zu dokumentieren. Der Bericht muß ein Glossar der Terminologie und der Diagnosegrundsätze für alle Fehlbildungen und Variationen enthalten.

##### Prüfrichtlinien

Die Prüfungen sind nach dem Verfahren des Teils B der Richtlinie 87/302/EWG (Teratogenitätsprüfung mit Nagern und Nichtnagern) durchzuführen.

### 5.7. Prüfungen auf verzögerte Neurotoxizität

#### Zweck der Prüfung

Die Prüfung soll hinreichend Daten liefern, um zu bewerten, ob der Wirkstoff nach akuter Exposition verzögert neurotoxisch wirken kann.

#### Veranlassung

Bei Stoffen mit ähnlicher oder verwandter Struktur wie der von verzögert neurotoxisch wirkenden Stoffen, wie Organophosphatverbindungen, sind diese Prüfungen stets durchzuführen.

#### Prüfrichtlinien

Die Prüfungen sind nach der OECD-Richtlinie 418 durchzuführen.

### 5.8. Andere toxikologische Prüfungen

#### 5.8.1. Toxikologische Prüfungen an Metaboliten gemäß Ziffer vii) der Einleitung

Für Stoffe, die keine Wirkstoffe sind, stellen ergänzende Untersuchungen keine routinemäßigen Prüfungen dar.

Ob zusätzliche Prüfungen erforderlich sind, muß von Fall zu Fall entschieden werden.

#### 5.8.2. Zusätzliche Wirkstoffprüfungen

Zur Klärung beobachteter Auswirkungen können in bestimmten Fällen zusätzliche Prüfungen erforderlich sein. Diese Prüfungen können umfassen:

- Untersuchung der Absorption, Verteilung, Ausscheidung und des Stoffwechsels;
- Untersuchung des neurotoxischen Potentials;
- Untersuchung des immuntoxischen Potentials;
- Untersuchung sonstiger Verabreichungswege.

Ob zusätzliche Untersuchungen erforderlich sind, muß von Fall zu Fall entschieden werden; dabei ist den verfügbaren Ergebnissen der toxikologischen und Stoffwechseluntersuchungen sowie den wichtigsten Expositionswegen Rechnung zu tragen.

Die erforderlichen Untersuchungen sind anhand der zu untersuchenden Parameter und der gesteckten Ziele individuell zu gestalten.

### 5.9. Medizinische Daten

Soweit verfügbar und unbeschadet der Bestimmungen des Artikels 5 der Richtlinie 80/1107/EWG des Rates vom 27. November 1980 zum Schutz der Arbeitnehmer vor der Gefährdung durch chemische, physikalische und biologische Arbeitsstoffe bei der Arbeit<sup>(1)</sup> sind auch praktische Daten und Angaben über das Erkennen von Vergiftungssymptomen, die Wirksamkeit der Ersten Hilfe und therapeutische Maßnahmen zu übermitteln. Weitere spezifische Angaben zur Entwicklung von Gegengiften oder Behandlungsmedikamenten mit Tierversuchen sind ebenfalls zu übermitteln. Soweit von Belang, muß auch die Wirksamkeit potentieller Gegengifte ermittelt und darüber berichtet werden.

Daten und Angaben zur Wirkung der Exposition von Menschen sind, soweit sie in entsprechender Qualität verfügbar sind, besonders von Nutzen, um die Zulässigkeit der Übertragung und der Schlußfolgerungen in Bezug auf besonders betroffene Organe, die Dosis-Wirkungsbeziehung sowie die Umkehrbarkeit toxischer Wirkungen bestätigen zu können. Solche Daten können aufgrund zufälliger oder beruflich bedingter Exposition gewonnen werden.

#### 5.9.1. Ärztliche Überwachung des Betriebspersonals

Berichte über Programme zur Gesundheitsüberwachung des Personals nebst genauen Angaben zur Art des Programms, zur Wirkstoffexposition und zur Exposition mit anderen Stoffen sind vorzulegen. Diese Berichte sollen nach Möglichkeit Daten zum Wirkungsmechanismus des Wirkstoffs enthalten. Diese Berichte sollen falls verfügbar Daten zu Personen enthalten, die bei der Herstellung oder nach der Anwendung des Wirkstoffs exponiert sind (z. B. im Rahmen von Wirksamkeitsversuchen).

Auch sind verfügbare Angaben zur Sensibilisierung und allergischen Reaktionen des Betriebspersonals und anderen wirkstoffexponierten Personen zu übermitteln, gegebenenfalls mit Einzelheiten über eine etwaige Überempfindlichkeit. Die vorzulegenden Daten sollen Einzelheiten zur Häufigkeit, Höhe und Dauer der Exposition und der Symptome sowie anderer klinischer Informationen von Belang umfassen.

<sup>(1)</sup> ABl. Nr. 337 vom 3. 12. 1980, S. 8.

**5.9.2. Direkte Beobachtungen, z. B. klinische Fälle und unfallbedingte Vergiftungen**

Verfügbare Berichte aus der offen zugänglichen Literatur über klinische Fälle und unfallbedingte Vergiftungen, sei es aus Fachzeitschriften oder offiziellen Berichten, sind zusammen mit den Berichten durchgeführter Folgeuntersuchungen einzureichen. Diese Berichte sollen ausführliche Beschreibungen der Art, Höhe und Dauer der Exposition, der klinischen Symptome, der Ersten Hilfe, der therapeutischen Maßnahmen sowie der durchgeführten Messungen und Beobachtungen enthalten. Zusammenfassungen und Kurzberichte reichen nicht aus.

Solche Dokumentationen sind, soweit sie detailliert genug sind, besonders von Nutzen, um die Zulässigkeit der Übertragung vom Tier auf den Menschen zu bestätigen und unerwartete schädliche Auswirkungen beim Menschen festzustellen.

**5.9.3. Beobachtungen zur Exposition der Bevölkerung im allgemeinen und gegebenenfalls epidemiologische Prüfungen**

Falls verfügbar, sind epidemiologische Untersuchungen, die nach anerkannten Regeln durchgeführt wurden<sup>(1)</sup>, mit Angaben zur Höhe und Dauer der Exposition von besonderem Wert und müssen vorgelegt werden.

**5.9.4. Vergiftungsdiagnose (Bestimmung des Wirkstoffs und der Metaboliten), spezifische Vergiftungssymptome, klinische Prüfungen**

Soweit verfügbar, muß eine eingehende Beschreibung der klinischen Anzeichen und Vergiftungssymptome, einschließlich der frühen Anzeichen und Symptome und allen für die Diagnose wichtigen Einzelheiten zu klinischen Prüfungen, vorgelegt werden; sie muß genaue Einzelheiten zum zeitlichen Verlauf der Ingestion, dermalen Exposition oder Inhalation verschiedener Wirkstoffmengen enthalten.

**5.9.5. Vorgeschlagene Behandlung: Erste Hilfe, Gegengifte, ärztliche Behandlung**

Die Erste-Hilfe-Maßnahmen im Falle einer (tatsächlichen bzw. vermuteten) Vergiftung sowie einer Augenkontaminierung sind anzugeben.

Die Art der therapeutischen Behandlung für den Fall der Vergiftung oder Augenkontaminierung einschließlich des Einsatzes von Gegengiften, soweit verfügbar, sind vollständig zu beschreiben. Soweit vorhanden und verfügbar, sind Angaben zur praktischen Erfahrung, andernfalls aber die theoretischen Erkenntnisse zur Wirksamkeit alternativer Behandlungsarten, soweit sie von Belang sind, mitzuteilen. Durch Behandlungsvorschriften bedingte Kontraindikationen, insbesondere bezüglich „allgemeiner Gesundheitsprobleme“ und Bedingungen, sind zu beschreiben.

**5.9.6. Zu erwartende Vergiftungserscheinungen**

Soweit bekannt, sind Art und Dauer der zu erwartenden Auswirkungen nach einer Vergiftung unter Berücksichtigung folgender Aspekte zu beschreiben:

- Art, Höhe und Dauer der Exposition oder Ingestion und
- verschiedene Zeitabstände zwischen Exposition oder Ingestion und dem Beginn der Behandlung.

**5.10. Zusammenfassung der Toxizität bei Säugetieren und generelle Bewertung**

Eine Zusammenfassung sämtlicher Daten und Angaben gemäß den Nummern 5.1 bis 5.10 einschließlich einer eingehenden, kritischen Bewertung dieser Daten im Rahmen der relevanten Bewertungs- und Entscheidungskriterien und Leitlinien, insbesondere hinsichtlich der bestehenden oder zu befürchtenden Risiken für Mensch und Tier sowie Umfang, Qualität und Zuverlässigkeit des Datenbestands ist vorzulegen.

Gegebenenfalls ist die Bedeutung der Daten für die Beurteilung des Toxizitätsprofils des fabrikfertigen Wirkstoffs anhand der Analysebefunde der Wirkstoffchargen (Randnummer 1.11) und der durchgeführten Zusatzstudien (Nummer 5 Ziffer iv)) zu diskutieren.

Aufgrund der Bewertung des Datenbestands und der relevanten Entscheidungskriterien und Leitlinien sind die vorgeschlagenen NOAEL-Werte für jede relevante Untersuchung zu begründen.

Auf der Grundlage dieser Daten sind wissenschaftlich untermauerte Vorschläge für die Festsetzung des ADI und der AOEL-Werte für den Wirkstoff vorzulegen.“

<sup>(1)</sup> Guidelines for Good Epidemiology Practices for Occupational and Environmental Research, developed by the Chemical Manufacturers Association's Epidemiology Task Group, as part of the Epidemiology Resource and Information Center (ERIC), Pilot Project, 1991.

## ANHANG II

## „7. TOXIKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

Zur genauen Beurteilung der Toxizität von Zubereitungen müssen Angaben zur akuten Toxizität, Reizwirkung und sensibilisierenden Wirkung des Wirkstoffs vorliegen. Falls möglich sollten auch zusätzliche Angaben zur Art der toxischen Wirkung, zum Toxizitätsprofil und zu allen anderen bekannten toxischen Aspekten des Wirkstoffs vorgelegt werden.

Aufgrund des Einflusses von Verunreinigungen und anderen Verbindungen auf die toxische Wirkung muß für jede übermittelte Untersuchung unbedingt eine genaue Beschreibung (Spezifikation) des verwendeten Materials übermittelt werden. Die Prüfungen müssen mit dem zur Zulassung anstehenden Pflanzenschutzmittel durchgeführt werden.

## 7.1. Akute Toxizität

Die vorzulegenden und zu beurteilenden Untersuchungen, Daten und Angaben müssen ausreichend sein, die Identifizierung der Auswirkungen einer einmaligen Wirkstoffexposition abzuschätzen, insbesondere zu ermitteln:

- die Toxizität des Pflanzenschutzmittels;
- auf den Wirkstoff zurückzuführende Toxizität des Pflanzenschutzmittels;
- den zeitlichen Verlauf und Besonderheiten der Auswirkung mit allen Einzelheiten von Verhaltensänderungen und der möglichen makroskopisch-pathologischen Befunde;
- wenn möglich den Mechanismus der toxischen Wirkung; und
- die relative Gefahr entsprechend den verschiedenen Expositionswegen.

Auch wenn es in erster Linie auf die Bestimmung des toxischen Bereichs ankommt, müssen die Angaben auch eine Klassifizierung gemäß der Richtlinie 78/631/EWG des Rates gestatten. Die Angaben der Prüfung auf akute Toxizität sind besonders wichtig für die Beurteilung der Gefahren bei Unfällen.

## 7.1.1. Oral

## Veranlassung

Eine Prüfung zur akuten oralen Toxizität ist stets durchzuführen, es sei denn, der Antragsteller kann zur Zufriedenheit der zuständigen Behörde rechtfertigen, daß eine Berufung auf Artikel 3 Absatz 2 der Richtlinie 78/631/EWG gerechtfertigt ist.

## Prüfrichtlinien

Die Prüfung ist nach den Verfahren B 1 und B 1a der Richtlinie 92/69/EWG durchzuführen.

## 7.1.2. Dermal

## Veranlassung

Eine Prüfung zur akuten dermalen Toxizität sollte stets durchgeführt werden, es sei denn, der Antragsteller kann zur Zufriedenheit der zuständigen Behörde rechtfertigen, daß Artikel 3 Absatz 2 der Richtlinie 78/631/EWG in Anspruch genommen werden kann.

## Prüfrichtlinien

Die Prüfung ist nach den Verfahren B 3 der Richtlinie 92/69/EWG durchzuführen.

## 7.1.3. Inhalation

## Zweck der Prüfung

Die Prüfung soll Angaben zur inhalatorischen Toxizität des Pflanzenschutzmittels oder des von ihm erzeugten Rauchs an der Ratte liefern.

## Veranlassung

Die Prüfung ist stets durchzuführen, wenn das Pflanzenschutzmittel

- ein Gas oder ein verflüssigtes Gas ist;
- eine raucherzeugende Formulierung oder ein Begasungsmittel ist;
- mit einem Nebelgerät ausgebracht werden soll;
- eine dampffreisetzende Zubereitung ist;

- ein Aerosol ist;
- ein Pulver ist, das einen nennenswerten Anteil an Teilchen mit einem Durchmesser von  $< 50 \mu\text{m}$  ( $> 1\%$  Gewichtsanteil) aufweist;
- vom Flugzeug aus eingesetzt werden soll, sofern die inhalatorische Exposition relevant ist;
- einen Wirkstoff mit einem Dampfdruck von  $> 1 \times 10^{-2}$  Pa aufweist und in geschlossenen Räumen wie Lägern oder Gewächshäusern ausgebracht werden soll;
- so verwendet werden soll, daß bei seiner Anwendung ein beträchtlicher Anteil an Teilchen oder Tröpfchen mit einem Durchmesser von  $< 50 \mu\text{m}$  ( $> 1\%$  Gewichtsanteil) freigesetzt wird.

#### Prüfrichtlinien

Die Prüfung ist nach den Verfahren B 2 der Richtlinie 92/69/EWG durchzuführen.

#### 7.1.4. *Hautreizung*

Die Prüfung soll Angaben über das Hautreizungspotential des Pflanzenschutzmittels einschließlich der potentiellen Reversibilität der beobachteten Auswirkungen geben.

#### Veranlassung

Die Hautreizung des Pflanzenschutzmittels ist zu bestimmen, außer in Fällen, in denen es entsprechend der Prüfrichtlinie wahrscheinlich ist, daß eine starke Hautreizung hervorgerufen werden kann oder solche Wirkungen ausgeschlossen werden können.

#### Prüfrichtlinien

Die Prüfung auf akute Hautreizung ist nach der Methode B 4 der Richtlinie 92/69/EWG durchzuführen.

#### 7.1.5. *Augenreizung*

##### Zweck der Prüfung

Die Prüfung soll Angaben über das Augenreizungspotential des Pflanzenschutzmittels einschließlich der potentiellen Reversibilität der beobachteten Auswirkungen liefern.

##### Veranlassung

Der Augenreizungstest ist durchzuführen außer in den Fällen, in denen es entsprechend der Prüfrichtlinie wahrscheinlich ist, daß eine starke Augenreizung hervorgerufen werden kann.

##### Prüfrichtlinien

Die Augenreizung wird nach der Methode B 5 der Richtlinie 92/69/EWG untersucht.

#### 7.1.6. *Hautsensibilisierung*

##### Zweck der Prüfung

Die Prüfung soll hinreichend Angaben liefern, um das Hautsensibilisierungspotential des Pflanzenschutzmittels zu bewerten.

##### Veranlassung

Die Prüfungen sind stets durchzuführen, es sei denn, es ist bekannt, daß der/die Wirkstoff(e) oder die Beistoffe hautsensibilisierende Eigenschaften besitzen.

##### Prüfrichtlinien

Die Prüfungen sind nach der Methode B 6 der Richtlinie 92/69/EWG durchzuführen.

#### 7.1.7. *Ergänzende Prüfungen für Kombinationen von Pflanzenschutzmitteln*

##### Zweck der Prüfung

In bestimmten Fällen kann es notwendig sein, die Prüfungen gemäß den Randnummern 7.1.1 bis 7.1.6 für eine Kombination von Pflanzenschutzmitteln durchzuführen, wenn das Etikett Anweisungen für die Anwendung des Pflanzenschutzmittels zusammen mit anderen Pflanzenschutzmitteln und/oder mit Zusatzstoffen als Tankmischung enthält. Über die Notwendigkeit zusätzlicher Untersuchungen ist von Fall zu Fall zu entscheiden, wobei den Ergebnissen der Untersuchungen auf akute Toxizität der einzelnen Pflanzenschutzmittel, der Möglichkeit der Exposition durch eine Kombination der betreffenden Mittel und der verfügbaren Angaben oder praktischen Erfahrung mit den betreffenden Mitteln oder ähnlichen Mitteln Rechnung zu tragen ist.

## 7.2. Expositionsdaten

### 7.2.1. Anwenderexposition

Die Risiken für den Anwender durch Pflanzenschutzmittel hängen von den physikalischen, chemischen und toxikologischen Eigenschaften des Pflanzenschutzmittels, der Art des Mittels (unverdünnt/verdünnt) sowie dem Weg, des Grades und der Dauer der Exposition ab. Es müssen ausreichend Angaben und Daten erstellt und berichtet werden, die eine Bewertung des Ausmaßes der Exposition mit dem(n) Wirkstoff(en) und/oder toxikologisch relevanten Verbindungen im Pflanzenschutzmittel, die wahrscheinlich unter den vorgeschlagenen Anwendungsbedingungen eintritt, erlauben. Diese sollen ferner als Grundlage dienen für die Auswahl geeigneter Schutzmaßnahmen, einschließlich der zu verwendenden persönlichen Schutzausrüstungen für Anwender, und auf dem Etikett angegeben werden.

#### 7.2.1.1. Abschätzung der Anwenderexposition

##### Ziel der Abschätzung

Die unter Einhaltung der vorgesehenen Anwendungsbedingungen wahrscheinliche Anwenderexposition soll abgeschätzt werden; dazu ist, soweit verfügbar, ein geeignetes Berechnungsmodell zu benutzen.

##### Veranlassung

Eine Abschätzung der Anwenderexposition ist stets durchzuführen.

##### Bedingungen

Die Abschätzung ist für jede Art der Anwendung und jedes technische Verfahren durchzuführen, die für die Anwendung des Pflanzenschutzmittels vorgeschlagen werden; Rechnung zu tragen ist dabei sowohl den Anforderungen aufgrund der Durchführung der Klassifizierungs- und Kennzeichnungsvorschriften der Richtlinie 78/631/EWG hinsichtlich des Umgangs mit verdünnten oder unverdünnten Mitteln als auch den verschiedenen Arten und Größen der verwendeten Behältnisse, den Misch- und Füllvorgängen, der Art der Anwendung des Pflanzenschutzmittels, den Witterungsbedingungen und gegebenenfalls der Reinigung und routinemäßigen Wartung der Anwendungseinrichtungen.

Die Risikoabschätzung hat zunächst davon auszugehen, daß der Anwender keinerlei persönliche Schutzausrüstung verwendet. Erforderlichenfalls ist unter der Annahme, daß der Anwender wirksame, ohne weiteres erhältliche Schutzausrüstung verwendet, die vom Anwender ohne weiteres verwendet werden kann, eine zweite Abschätzung durchzuführen. Sind Schutzvorkehrungen auf dem Etikett angegeben, so ist ihnen bei der Abschätzung Rechnung zu tragen.

#### 7.2.1.2. Messung der Anwenderexposition

##### Ziel der Prüfung

Die Prüfung soll hinreichend Daten erbringen, die eine Bewertung der Anwenderexposition, die wahrscheinlich bei Einhaltung der Anwendungsbedingungen auftritt, erlaubt.

##### Veranlassung

Daten zur tatsächlichen Exposition für den(die) betreffenden Expositionsweg(e) sind zu übermitteln, sofern die Risikobewertung darauf hindeutet, daß ein gesundheitsrelevanter Grenzwert überschritten wurde. Dies ist z. B. der Fall, wenn die Ergebnisse der Abschätzung der Anwenderexposition gemäß Randnummer 7.2.1.1 darauf hindeuten, daß

- der(die) im Rahmen der Aufnahme der Wirkstoffe in Anhang I festgesetzte(n) AOEL-Wert(e) überschritten werden kann (können); und/oder
- die gemäß der Richtlinie 80/1107/EWG des Rates zum Schutz der Arbeitnehmer vor der Gefährdung durch chemische, physikalische und biologische Arbeitsstoffe bei der Arbeit sowie gemäß der Richtlinie 90/394/EWG des Rates über den Schutz der Arbeitnehmer gegen Gefährdung durch Karzinogene bei der Arbeit für den Wirkstoff und/oder die toxikologisch relevante(n) Verbindung(en) des Pflanzenschutzmittels festgesetzten Grenzwerte überschritten werden können.

Auch müssen die tatsächlichen Expositionsdaten übermittelt werden, wenn kein geeignetes Berechnungsmodell oder keine geeigneten Daten für die Abschätzung gemäß Randnummer 7.2.1.1 zur Verfügung stehen.

In Fällen, in denen die Exposition vor allem über die Haut geschieht, können ein Hautabsorptionstest oder die Ergebnisse einer Untersuchung der subakuten dermalen Toxizität, soweit nicht bereits verfügbar, eine nützliche Alternative sein, um Daten zur Verfeinerung der Abschätzung gemäß Randnummer 7.2.1.1 zu gewinnen

### Untersuchungsbedingungen

Die Untersuchung muß unter realistischen Expositionsbedingungen entsprechend den vorgesehenen Anwendungsbedingungen durchgeführt werden.

#### 7.2.2. *Exposition umstehender Personen*

Umstehende Personen können bei der Anwendung von Pflanzenschutzmitteln ebenfalls exponiert werden. Es sind hinreichende Angaben und Daten zu übermitteln, die als Grundlage für die Auswahl geeigneter Anwendungsbedingungen verwendet werden können, einschließlich den Ausschluß umstehender Personen von Behandlungsflächen und Sicherheitsabstände.

#### Ziel der Abschätzung

Die unter Einhaltung der vorgesehenen Anwendungsbedingungen wahrscheinliche Exposition umstehender Personen soll abgeschätzt werden; dazu ist, soweit vorhanden, ein geeignetes Berechnungsmodell zu benutzen.

#### Veranlassung

Eine Abschätzung der Exposition umstehender Personen ist stets durchzuführen.

#### Bedingungen

Eine Abschätzung der Exposition umstehender Personen ist für jedes Anwendungsverfahren durchzuführen. Die Risikoabschätzung hat davon auszugehen, daß umstehende Personen keinerlei persönliche Schutzausrüstung verwenden.

Eine Messung der Exposition umstehender Personen kann erforderlich sein, wenn die Abschätzungen Grund zur Besorgnis geben.

#### 7.2.3. *Exposition des Betriebspersonals*

Das Betriebspersonal kann auch nach Anwendung von Pflanzenschutzmitteln beim Betreten behandelter Flächen oder Einrichtungen oder beim Umgang mit behandelten, rückstandshaltigen Pflanzen oder Pflanzenerzeugnissen, exponiert sein. Es sind hinreichende Angaben und Daten zu übermitteln, die als Grundlage für die Auswahl geeigneter Schutzvorkehrungen einschließlich Wartezeiten und Fristen für das Wiederbetreten verwendet werden können.

##### 7.2.3.1. *Abschätzung der Exposition des Betriebspersonals*

#### Ziel der Abschätzung

Die unter Einhaltung der vorgesehenen Anwendungsbedingungen wahrscheinliche Exposition des Betriebspersonals soll abgeschätzt werden; dazu ist, soweit verfügbar, ein geeignetes Berechnungsmodell zu benutzen.

#### Veranlassung

Eine Abschätzung der Exposition des Betriebspersonals ist stets erforderlich.

#### Bedingungen

Die Abschätzung der Exposition des Betriebspersonals ist für jede Kultur und jede Arbeit vorzunehmen.

Die erste Risikoabschätzung soll zunächst auf der Grundlage der verfügbaren Daten der zu erwarteten Exposition des Betriebspersonals unter der Annahme, daß keine persönliche Schutzausrüstung verwendet wird, durchgeführt werden.

Erforderlichenfalls ist unter der Annahme, daß das Betriebspersonal wirksame, ohne weiteres erhältliche Schutzausrüstung verwendet, die auch ohne weiteres verwendet werden kann, eine zweite Abschätzung durchzuführen.

Erforderlichenfalls ist eine weitere Abschätzung anhand von Daten über die bei den vorgesehenen Anwendungsbedingungen anfallende Menge von abstreifbaren Rückständen vorzunehmen.

##### 7.2.3.2. *Messung der Exposition des Betriebspersonals*

#### Ziel der Messung

Die Prüfung soll hinreichend Daten erbringen, die eine Bewertung der Exposition des Betriebspersonals bei Einhaltung der vorgesehenen Anwendungsbedingungen erlauben.

#### Veranlassung

Die bei dem betreffenden Expositionsweg tatsächlich eintretende Exposition ist zu berichten, sofern aufgrund der Risikoabschätzung anzunehmen steht, daß ein gesundheitsrelevanter Grenzwert

überschritten wird. Dies ist z. B. der Fall, wenn die Ergebnisse der Abschätzung der Exposition des Betriebspersonals gemäß Randnummer 7.2.3.1 vermuten lassen, daß

- der(die) im Rahmen der Aufnahme der Wirkstoffe in Anhang I festgesetzte(n) AOEL-Wert(e) überschritten werden kann(können);  
und/oder
- die gemäß der Richtlinie 80/1107/EWG des Rates zum Schutz der Arbeitnehmer vor der Gefährdung durch chemische, physikalische und biologische Arbeitsstoffe bei der Arbeit sowie gemäß der Richtlinie 90/394/EWG des Rates zum Schutz der Arbeitnehmer vor der Gefährdung durch Kanzerogene bei der Arbeit für den Wirkstoff und/oder die toxikologisch relevante(n) Verbindung(en) des Pflanzenschutzmittels festgesetzten Grenzwerte überschritten werden können.

Auch müssen die tatsächlichen Expositionsdaten übermittelt werden, sofern kein geeignetes Berechnungsmodell oder keine geeigneten Daten für die Abschätzung gemäß Randnummer 7.2.3.1 zur Verfügung stehen.

In Fällen, in denen die Exposition vor allem über die Haut geschieht, kann ein Hautabsorptionstest, soweit nicht bereits verfügbar, eine nützlich Alternative sein, um Daten zur Verfeinerung der Abschätzung gemäß Randnummer 7.2.3.1 zu gewinnen.

#### Untersuchungsbedingungen

Die Untersuchung muß unter realistischen Expositionsbedingungen entsprechend den Anwendungsbedingungen durchgeführt werden.

### 7.3. Hautabsorption

#### Ziel der Prüfung

Die Untersuchung dient der Messung der Absorption des Wirkstoffs und der toxikologisch relevanten Verbindung durch die Haut.

#### Veranlassung

Die Untersuchung ist durchzuführen, wenn die Hautexposition einen Hauptexpositionsweg darstellt und wenn die Risikoabschätzung darauf hindeutet, daß ein gesundheitsrelevanter Grenzwert überschritten wird. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn die Ergebnisse der Abschätzung oder die Messung der Anwenderexposition gemäß Randnummer 7.2.1.1 oder 7.2.1.2 darauf hindeuten, daß

- der(die) im Rahmen der Aufnahme der Wirkstoffe in Anhang I festgesetzte(n) AOEL-Wert(e) überschritten werden kann(können);  
und/oder
- die gemäß Richtlinie 80/1107/EWG und 90/394/EWG für den Wirkstoff und/oder die toxikologisch relevante(n) Verbindung(en) des Pflanzenschutzmittels festgesetzten Grenzwerte überschritten werden können.

#### Untersuchungsbedingungen

Befunde von dermalen in-vivo-Absorptionstests an der Ratte sind grundsätzlich vorzulegen. Wird den Befunden der Abschätzung aufgrund dieser dermalen in-vivo-Absorptionstests bei der Risikobewertung Rechnung getragen und verbleiben dennoch Hinweise auf eine zu hohe Exposition, so kann es erforderlich sein, eine vergleichende in-vitro-Absorptionsstudie an der Ratte und an menschlichem Hautgewebe durchzuführen.

#### Prüfrichtlinien

Die einschlägigen Elemente der OECD-Richtlinie 417 sind anzuwenden. Zur Planung der Studien kann es erforderlich sein, den Ergebnissen der mit dem Wirkstoff durchgeführten Hautabsorptionsstudien Rechnung zu tragen.

### 7.4. Verfügbare toxikologische Daten zu Stoffen, die keine Wirkstoffe sind

Für jeden Beistoff ist, soweit vorhanden, eine Kopie der Notifizierung und das Sicherheitsdatenblatt gemäß der Richtlinie 67/547/EWG und der Richtlinie 91/155/EWG der Kommission vom 5. März 1991 zur Festlegung der Einzelheiten eines besonderen Informationssystems für gefährliche Zubereitungen gemäß Artikel 10 der Richtlinie 88/379/EWG <sup>(1)</sup> zu übermitteln. Alle anderen verfügbaren Angaben sollten ebenfalls übermittelt werden.

<sup>(1)</sup> ABl. Nr. L 76 vom 22. 3. 1991, S. 35.“