

I

(Säädökset, jotka on julkaistava)

KOMISSIION DIREKTIIVI 2001/79/EY,

annettu 17 päivänä syyskuuta 2001,

eläinten rehuissa käytettävien lisäaineiden arvioinnin suuntaviivoista annetun neuvoston direktiivin 87/153/ETY muuttamisesta

(ETA:n kannalta merkityksellinen teksti)

EUROOPAN YHTEISÖJEN KOMISSIO, joka

ottaa huomioon Euroopan yhteisön perustamissopimuksen,

ottaa huomioon rehujen lisäaineista 23 päivänä marraskuuta 1970 annetun neuvoston direktiivin 70/524/ETY⁽¹⁾, sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivillä 2001/46/EY⁽²⁾, ja erityisesti sen 5 artiklan,

sekä katsoo seuraavaa:

(1) Eläinten rehuissa käytettävien lisäaineiden arvioinnin suuntaviivoista 16 päivänä helmikuuta 1987 annettua neuvoston direktiiviä 87/153/ETY⁽³⁾, sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna direktiivillä 95/11/EY⁽⁴⁾, on muutettava tieteellinen ja tekninen kehitys huomioon ottaen.

(2) On käynyt ilmeiseksi, että antibioottiresistenttien bakteerien yleistyminen on kansanterveyden kannalta merkittävä uhka. Rehun lisäaineina käytettävien antibioottien aiheuttama resistenssi vaikuttaa osaltaan kokonaisresistenssiin. Näiden lisäaineiden käyttöturvallisuuden takamiseksi tulee muita lisäaineita kuin mikro-organismeja ja entsyymejä koskevaa ohjeistoa sen vuoksi täydentää edellyttämällä, että lisäaineita koskeissa hakemusasiakirjoissa esitetään riskinarvio, joka koskee antibioottiresistenssin valikoitumista ja/tai välittymistä tai suolistopatoogeenien itsepintaisuuden tai erittymisen lisääntymistä. Tätä varten tulee vahvistaa niinikään riskinarviointiin vaadittavat tiedot ja käytettävät menetelmät.

(3) Edellä esitettyä täydentämään on vahvistettava kriteerit, joiden perusteella arvioidaan mahdollinen kuluttajalle aiheutuva riski siitä, että hän syö elintarviketta, joka sisältää lisäaineen tai sen aineenvaihduntatuotteen jäämiä. Jäämätutkimusten perusteella on tarvittaessa määritettävä jäämien enimmäismäärät (MRL-arvot) ja varoajat.

(4) Rehun lisäaineiden ympäristövaikutus on tärkeä, sillä lisäaineita käytetään tavallisesti pitkän aikaa. Sen vuoksi edellä mainittuja ohjeita tulee täydentää vahvistamalla kriteerit, joilla arvioidaan, minkälaisen ympäristöriskin lisäaine tai sen johdannaiset aiheuttavat joutuessaan ympäristöön joko suoraan tai eläinten eritteissä. Vaikutus on määritettävä kaksivaiheisella menetelmällä.

(5) Hakuohjeissa tulee olla enemmän tietoa siitä, miten työntekijät ja käyttäjät voivat altistua lisäaineelle. Altistuksen arviointi tarvitaan, jotta voidaan ryhtyä tarpeellisiin toimenpiteisiin.

(6) Luottamusta asiakirjojen laatuun ja puolueettomuuteen lisää, jos niitä täydentää riippumattoman ja kyseisellä alalla tunnustetun asiantuntijan laatima kriittinen arvio. Raportissa arvioitavat seikat tulee määritellä hakuohjeissa.

(7) Kokemus on osoittanut, että hakuohjeita tulee täydentää määrittämällä tehokkuuskokeille entistä täsmällisemmät kriteerit.

⁽¹⁾ EYVL L 270, 14.12.1970, s. 1.

⁽²⁾ EYVL L 234, 1.9.2001, s. 55.

⁽³⁾ EYVL L 64, 7.3.1987, s. 19.

⁽⁴⁾ EYVL L 106, 11.5.1995, s. 23.

- (8) Direktiivin 70/524/ETY 9 b artiklan 1 kohdassa säädetään, että direktiivin 2 artiklan 3a kohdassa tarkoitetuille lisäaineille annetaan hyväksyntä aluksi kymmeneksi vuodeksi, minkä jälkeen hyväksynnän haltija voi hakea hyväksynnän jatkamista kymmeneksi vuodeksi. On syytä vahvistaa ohjeet, joista ilmenevät ne tiedot, jotka jatkohakemuksessa ja siihen liittyvissä hakemusasiakirjoissa on oltava.
- (9) Direktiivin 70/524/ETY 9 c artiklan 3 kohdassa säädetään, että kymmenen vuoden kuluttua lisäaineen alkuperäisestä hyväksymisestä voidaan alkuperäisiin hakemusasiakirjoihin sisältyvien tutkimustulosten ja tietojen perusteella tehdyn arvioinnin kaikkia tuloksia tai osia niistä käyttää sellaisen toisen hakijan hyväksi, joka hakee jo hyväksytyin lisäaineen liikkeeselaskemisen hyväksymistä. Sen vuoksi on tarpeen vahvistaa ohjeet, joista käyvät ilmi ne tiedot, jotka joka tapauksessa on ilmoitettava hakemuksessa ja siihen liittyvissä hakemusasiakirjoissa.
- (10) Tieteellinen ja tekninen tietämys on otettava huomioon.
- (11) Selkeyden vuoksi hakuohjeet on paikallaan laatia erikseen toisaalta mikro-organismeille ja entsyymeille, ja toisaalta muille lisäaineille.
- (12) Nämä ohjeet on vahvistettu rehualan tiedekomitean raportin perusteella (22 päivänä lokakuuta 1999 annettu raportti eläinten rehuissa käytettävien lisäaineiden arvioinnin suuntaviivojen tarkistamisesta).
- (13) Tässä direktiivissä säädetyt toimenpiteet ovat pysyvän rehukomitean lausunnon mukaiset,

ON ANTANUT TÄMÄN DIREKTIIVIN:

1 artikla

Muutetaan direktiivin 87/153/ETY liitettä siten, että lisätään liitteen otsikon jälkeen tämän direktiivin liitteessä oleva teksti.

2 artikla

Jäsenvaltioiden on saatettava tämän direktiivin noudattamisen edellyttämät lait, asetukset ja hallinnolliset määräykset voimaan viimeistään 1 päivänä tammikuuta 2002. Niiden on ilmoitettava tästä viipymättä komissiolle.

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

3 artikla

Tämä direktiivi tulee voimaan kahdentenakymmenentenä päivänä sen jälkeen, kun se on julkaistu *Euroopan yhteisöjen virallisessa lehdessä*.

4 artikla

Tämä direktiivi on osoitettu kaikille jäsenvaltioille.

Tehty Brysselissä 17 päivänä syyskuuta 2001.

Komission puolesta

David BYRNE

Komission jäsen

LIITE

I OSA

MUUT LISÄAINEET KUIN MIKRO-ORGANISMIT JA ENTSYYMIT

YLEISIÄ NÄKÖKOHTIA

Nämä ohjeet on tarkoitettu asiakirja-aineiston laatimiseksi hakemuksiin, jotka koskevat jonkin aineen tai valmisteiden hyväksymistä rehun lisäaineeksi tai jonkin jo hyväksytyyn lisäaineeseen uuden käyttötavan hyväksymistä. "Lisäaineella" tarkoitetaan näissä ohjeissa kemiallisesti määriteltäviä vaikuttavia aineita tai vaikuttavia aineita sisältäviä valmisteita siinä muodossa, jossa ne lisätään esiseoksiin tai rehuihin. Toimitettavien asiakirjojen perusteella on voitava suorittaa senhetkiseen tietoon perustuva lisäaineiden arviointi ja varmistaa, että lisäaineet ovat direktiivin 70/524/ETY 3 a artiklassa hyväksymiselle säädettyjen peruseräkkeiden mukaisia.

Jos hakemusasiakirjoissa on kyse lisäaineesta, joka koostuu neuvoston direktiivin 2001/18/EY⁽¹⁾ 2 artiklan 1 ja 2 kohdassa tarkoitetuista geenitekniikalla muunnetuista organismeista tai sisältää niitä, asiakirjoissa on annettava näissä ohjeissa vaadittujen tietojen lisäksi direktiivin 70/524/ETY 7 a artiklan 1 kohdassa täsmennetyt lisätiedot.

Asiakirja-aineiston on sisällettävä yksityiskohtaiset raportit kaikista tehdyistä tutkimuksista. Ne on esitettävä näissä ohjeissa annettua järjestystä ja numerointia noudattaen. Niissä on oltava viittaukset kaikkiin lisäaineen arvioinnin kannalta olennaisiin tieteellisiin julkaisuihin ja kopiot näistä. Aineisto on toimitettava myös sähköisessä muodossa. Tutkimusten tarkoituksena on osoittaa lisäaineen käytön turvallisuus seuraaville kohteille:

- a) kohde-eläinlajeille rehuun ehdotettuina pitoisuuksina;
- b) lisäainetta sellaisenaan tai lisäainetta sisältäviä esiseoksia tai rehuja käsitteleville henkilöille, jotka todennäköisesti altistuvat lisäaineelle, kun sitä joutuu heidän hengitysteihinsä tai muille limakalvoilleen, silmiinsä tai iholleen;
- c) kuluttajille, jotka syövät elintarvikkeita, jotka ovat peräisin lisäainetta saaneista eläimistä ja voivat sisältää lisäaineen jäämiä tai aineenvaihduntatuotteita – turvallisuus varmistetaan yleensä asettamalla aineelle enimmäisjäämämäärä (MRL) ja varoaika;
- d) eläimille ja ihmisille mikrobilääkeresistenssigeenien valikoitumisen ja leviämisen kautta
- e) ympäristölle, kun tarkastellaan lisäaineen tai sen johdannaisen joutumista ympäristöön suoraan tai eläinten eritteiden kautta.

Yleisenä sääntönä on, että tutkimukset, joissa määritellään lisäaine ja sen käyttöolosuhteet, fysikaalis-kemialliset ominaisuudet, määritysmenetelmät ja tehokkuus sekä sen metabolia ja jäämät samoin kuin sen fysiologiset ja toksikologiset vaikutukset kohdelajiin, on esitettävä. Kun lisäaine on tarkoitettu tietyn eläinlajin jollekin ryhmälle, tehokkuus- ja jäämätutkimukset on tehtävä tälle kohderyhmälle. Ihmisten terveydelle ja ympäristölle aiheutuvan riskin arviointiin tarvittavat tutkimukset määräytyvät olennaisesti lisäaineen ominaispiirteiden ja käyttöolosuhteiden perusteella. Tässä suhteessa ei voida asettaa tiukkoja sääntöjä. Tarvittaessa pyydetään lisätietoja. Jos asiakirjoista puuttuu näissä ohjeissa edellytetyt tiedot, niiden jättäminen pois on perusteltava. Erityisesti lisäaineen mutageenisuutta, karsinogeenisuutta ja lisääntymistoksikologiaa koskevista tutkimuksista voidaan luopua vain, jos tällaiset vaikutukset voidaan kohtuudella sulkea pois aineen kemiallisen koostumuksen, käytännön kokemuksen tai muiden seikkojen perusteella.

Tutkimusten ja tutkimusraporttien teossa tulee noudattaa asianmukaisia laatustandardeja (esim. hyvää laboratoriokäytäntöä eli GLP:tä hyvän laboratoriokäytännön periaatteiden noudattamista kemiallisten aineiden kokeissa ja periaatteiden noudattamisen todentamista koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä 18 päivänä joulukuuta 1986 annetun neuvoston direktiivin 87/18/ETY⁽²⁾ mukaisesti).

⁽¹⁾ EYVL L 106, 17.4.2001, s. 1.

⁽²⁾ EYVL L 15, 17.1.1987, s. 29.

Asiakirja-aineiston on sisällettävä asiantuntijaraportit laadusta, tehokkuudesta ja turvallisuudesta. Raporttien laatijoilla on oltava asiaan liittyvä pätevyys, ja heidän on oltava alalla tunnustettuja asiantuntijoita. He eivät itse saa olla osallistuneet asiakirjan sisältämien kokeiden suorittamiseen. Raporteissa on annettava kriittinen arvio hakijan toimittamista asiakirjoista; tosiasiat tiivistävä yhteenveto ei riitä.

Aineen fysikaalis-kemiallisten, toksikologisten ja ekotoksikologisten ominaisuuksien määrittämisessä on käytettävä menetelmiä, jotka vahvistetaan vaarallisten aineiden luokitusta, pakkaamista ja merkintöjä koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä 27 päivänä kesäkuuta 1967 annetussa neuvoston direktiivissä 67/548/ETY⁽¹⁾, sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna komission direktiivillä 2000/33/EY⁽²⁾, taikka kansainvälisten tieteellisten elinten tunnustamia ajanmukaistettuja menetelmiä. Muiden menetelmien käyttö on perusteltava.

Kussakin hakemuksessa on oltava asianmukainen yhteenveto, liitetekstiä koskeva ehdotus sekä mahdollisesti erillisselvitys. Antibiootteja, kokkidiostaatteja tai muita lääkkeenkaltaisia aineita ja kasvunestäjiä koskeviin asiakirjoihin on liitettävä V luvun mallin mukainen erillisselvitys, jotta kyseinen lisäaine voidaan tunnistaa ja kuvata direktiivin 70/524/ETY 9 n artiklan mukaisesti. Kaikkien lisäaineiden osalta on toimitettava VI luvun mallin mukainen tunnistamislomake.

Yksinomaan lemmikkieläinten ruokintaan tarkoitettujen lisäaineiden osalta ei aina ole tarpeen suorittaa niin perusteellisia tutkimuksia kroonisen toksisuuden, mutageenisuuden, lisääntymistoksisuuden ja karsinogeenisuuden testaamiseksi, kuin mitä vaaditaan lisäaineilta, joita käytetään elintarviketuotantoon kasvatettavien kotieläinten ruokinnassa. Lemmikkieläimistä ei tarvitse tehdä lisäainejäämätutkimuksia.

Lisäaineen metaboliatutkimuksia tuotantoeläimille sekä toksisuuden testaamiseen käytettävillä koe-eläimillä vaaditaan, jotta voidaan

- a) varmistaa, että käytettävissä on riittävästi toksisuustietoja lisäaineesta ja kaikista sen kohde-eläinlajeissa syntyvistä aineenvaihduntatuotteista, joille kuluttaja voi altistua; tätä varten on tärkeää vertailla lisäaineen metaboliaa kohde-eläinlajeissa ja toksisuuskokeeseen käytettävässä koe-eläinlajeissa;
- b) tunnistaa ja mitata soveltuvan merkkijäämän (-jäämien) määrä sekä käyttää tätä jäämää (-jäämiä) MRL:n asettamiseen ja varoajan määrittämiseen valmisteelle.

⁽¹⁾ EYVL L 196, 16.8.1967, s. 1.

⁽²⁾ EYVL L 136, 8.6.2000, s. 90.

SISÄLTÖ

1	I luku: Yhteenvedo asiakirjan sisältämistä tiedoista	6
2	II luku: Lisäaineen tunnistaminen, kuvaus ja käyttöolosuhteet; tarkastusmenetelmät	6
2.1	Lisäaineen tunnistaminen	6
2.2	Tehoaineiden kuvaus	6
2.3	Lisäaineen kuvaus: fysikaalis-kemialliset ja teknologiset ominaisuudet	6
2.4	Lisäaineen käyttöolosuhteet	7
2.5	Tarkastusmenetelmät	7
3	III luku: Lisäaineen tehoa koskevat tutkimukset	8
3.1	Tutkimukset vaikutuksista rehuihin	8
3.2	Tutkimukset vaikutuksista eläimiin	8
3.3	Eläintuotteiden laatua koskevat tutkimukset	9
3.4	Tutkimukset vaikutuksista eläinjätteiden ominaisuuksiin	10
4	IV luku: Lisäaineen turvallisuutta koskevat tutkimukset	10
4.1	Tutkimukset kohde-eläinlajeilla	11
4.2	Tutkimukset koe-eläimillä	13
4.3	Turvallisuusarvio kuluttajan kannalta	15
4.4	Työturvallisuuden arviointi	17
4.5	Ympäristöriskien arviointi	18
5	V luku: Erillisselvityksen malli	21
5.1	Lisäaineen tunnistaminen	21
5.2	Vaikuttavaa ainetta koskevat erittelyt	21
5.3	Lisäaineen fysikaalis-kemialliset, tekniset ja biologiset ominaisuudet	22
5.4	Tarkastusmenetelmät	22
5.5	Lisäaineen biologiset ominaisuudet	22
5.6	Mahdollisten jäämien määrä ja laatu kohdekudoksissa, jos jäämiä on havaittu eläintuotteissa lisäaineen normaalin käytön jälkeen	22
5.7	Mahdolliset ADI- ja MRL-arvot sekä varoaika	22
5.8	Muut lisäaineen tunnistamiseen soveltuvat ominaisuudet	23
5.9	Käyttöolosuhteet	23
5.10	Päivämäärä	23
6	VI luku: Tunnistamislomakkeen malli	23
7	VII luku: Lisäaineiden hyväksynnän uudistaminen, kun hyväksyntään vaaditaan liikkeeseen laskemisesta vastaava henkilö	24
8	VIII luku: Uusi hakija, joka perustaa hakemuksensa sellaisen lisäaineen ensimmäiseen hyväksyntään, jonka hyväksyntään vaaditaan liikkeeseen laskemisesta vastaava henkilö	25

1 I luku: Yhteenvedo asiakirjan sisältämisestä tiedoista

Yhteenvedossa on noudatettava hakuohjeissa annettua järjestystä sekä käsiteltävä kaikkia asiakirjan osia viitaten asianomaisiin sivuihin asiakirjassa. Yhteenvedossa on oltava liitetekstiehdotus, joka kattaa kaikki haetun hyväksynnän ehdot.

2 II luku: Lisäaineen tunnistaminen, kuvaus ja käyttöolosuhteet; tarkastusmenetelmät**2.1 Lisäaineen tunnistaminen****2.1.1 Ehdotetut (viralliset) kauppanimet****2.1.2 Lisäainetyyppi pääasiallisen vaikutustavan mukaisesti. Mahdollisuuksien mukaan tulee antaa näyttöä aineen vaikutustavoista. Kaikki muut tehoaineen käyttötavat tulee eritellä.****2.1.3 Laadullinen ja määrällinen koostumus (tehoaine, muut ainesosat, epäpuhtaudet, eräkohtainen vaihtelu). Jos tehoaine on vaikuttavien ainesosien seos, joista kukin on tarkasti määriteltävissä, pääainesosat on kuvattava erikseen ja ilmoitettava niiden osuudet seoksessa.****2.1.4 Fysikaalinen olomuoto, hiukkaskokojakauma, hiukkasten muoto, tiheys, tilavuuspaino, nesteistä viskositeetti ja pintajännitys.****2.1.5 Valmistusmenetelmä mukaan luettuina mahdolliset erityiskäsittelyt****2.2 Tehoaineiden kuvaus****2.2.1 Yleisnimi, kemiallinen nimi IUPACin (International Union of Pure and Applied Chemistry) nimistön mukaan, muut kansainvälisesti käytetyt yleisnimet ja lyhenteet. CAS-numero (Chemical Abstracts Service Number).****2.2.2 Rakennekaava, molekyylikaava ja molekyylipaino**

Käymisteitse valmistettujen vaikuttavien aineiden osalta: tuotantokanta (kansainvälisesti tunnustetun, mieluiten Euroopan unionissa sijaitsevan kantakokoelman nimi ja sijaintipaikka, johon kanta on tallennettu, tallennusnumero sekä kaikki tunnistamisen kannalta olennaiset morfologiset, fysiologiset, geneettiset ja molekulaariset ominaisuudet). Geenitekniikalla muunnetuista kannoista on annettava tiedot geneettisestä muuntamisesta.

2.2.3 Puhtaus

Kemiallisten ja mikrobiperäisten epäpuhtauksien sekä toksisten aineiden laatu ja määrä, varmistus tuotantokantoina käytettävien organismien puuttumisesta.

2.2.4 Keskeiset ominaisuudet

Kemiallisesti määriteltyjen aineiden fysikaaliset ominaisuudet: dissosiaatiovakio, pKa, elektrostaattiset ominaisuudet, sulamispiste, kiehumispiste, tiheys, höyrynpaine, liukoisuus veteen ja orgaanisiin liuottimiin, K_{ow} - ja K_{oc} -arvo, massa- ja absorptiospektri, NMR-spektri, mahdolliset isomeerit sekä muut olennaiset fysikaaliset ominaisuudet.

2.2.5 Valmistus- ja puhdistusprosessit, käytetyt elatusaineet sekä käymistuotteiden osalta eräkohtainen vaihtelu.**2.3 Lisäaineen kuvaus: fysikaalis-kemialliset ja teknologiset ominaisuudet****2.3.1 Ympäristökäytöiden, kuten valon, lämpötilan, pH:n, kosteuden, hapen ja pakkausmateriaalin vaikutus lisäaineen eri muotojen pysyvyyteen. Markkinoitavan lisäaineen arvioitu säilyvyysaika.**

- 2.3.2 Lisäaineen eri muotojen pysyvyys esiseosten ja rehujen valmistuksen ja varastoinnin aikana; erityisesti pysyvyys halutuissa prosessointi- ja varastointiloissa (lämpö, kosteus, paine/leikkausvoima, aika ja pakkausmateriaali). Mahdolliset hajoamistuotteet. Lisäaineen arvioitu säilyvyysaika.
- 2.3.3 Muut oleelliset fysikaalis-kemialliset tai teknologiset ominaisuudet pysyvien homogeenisten seosten aikaansaamiseksi esiseoksissa ja rehuissa, pölyämistä estävät ja sähköstaattiset ominaisuudet, nesteiden dispergoituvuus.
- 2.3.4 Mahdollinen yhteensopimattomuus tai vuorovaikutus elintarvikkeiden, kantaja-aineiden, muiden hyväksyttyjen lisäaineiden tai lääkeaineiden kanssa.
- 2.4 *Lisäaineen käyttöolosuhteet*
- 2.4.1 Kun lisäaineella on sekä merkittäviä teknologisia että kotieläintuotantoon liittyviä vaikutuksia, on kumpikin väittämä osoitettava todeksi. Kuhunkin lisäaineeseen liittyvät väittämät on yksilöitävä ja perusteltava.
- 2.4.2 Ehdotettu teknologinen käyttö eläinten rehujen valmistuksessa tai tarvittaessa raaka-aineissa.
- 2.4.3 Ehdotettu käytötapa eläinten ruokinnassa (esim. eläinlajit tai -ryhmät, ikäryhmä/tuotantovaihe, rehutyyppi sekä käytön esteet).
- 2.4.4 Ehdotetut annostustavat ja -tasot esiseoksissa ja rehuissa tai raaka-aineissa ilmaistuina lisäaineen ja kemiallisesti määriteltyjen aineiden osuutena painosta esiseoksissa ja rehuissa tai raaka-aineissa, ehdotettu annos valmiissa rehussa, aineen annostelun kesto ja tarvittaessa varoaika.
- 2.4.5 Tehoaineen muista tunnetuista käyttötavoista (esim. elintarvikkeissa, lääkkeenä tai eläinlääkkeenä, maataloudessa ja teollisuudessa) on esitettävä tiedot.
- 2.4.6 Ehdotus käyttöturvallisuustiedotteeksi, josta säädetään yksityiskohtaisten järjestelyjen määrittelemisestä ja vahvistamisesta vaarallisia valmisteita koskevaa erityistietojärjestelmää varten neuvoston direktiivin 88/379/ETY⁽¹⁾ 10 artiklan täytäntöönpanemiseksi annetussa komission direktiivissä 91/155/ETY⁽²⁾, sekä tarvittaessa ehdotukset toimenpiteiksi, jotka koskevat työperäisten riskien torjuntaa ja suojatoimia tuotteen valmistamisen, käsittelyn, jakelun eläimille ja hävittämisen yhteydessä.
- 2.5 *Tarkastusmenetelmät*
- 2.5.1 Kohdissa 2.1.3, 2.1.4, 2.2.3, 2.2.4, 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3 ja 2.3.4 lueteltujen kriteerien määrittämiseksi käytettävien menetelmien kuvaukset
- 2.5.2 Kuvaus rutiinitarkastuksiin tarkoitetuista kvalitatiivisista ja kvantitatiivisista analyysimenetelmistä vaikuttavan aineen määrittämiseksi esiseoksista ja rehuista. Menetelmä on validoitava yhteistestillä, johon osallistuu ainakin neljä laboratoriota, tai sisäisellä validoinnilla, jossa noudatetaan analyysimenetelmien sisäisen validoinnin kansainvälisiä yhdenmukaistettuja ohjeita⁽³⁾ seuraavien tunnuslukujen suhteen: soveltuvuus, selektiivisyys, kalibrointi, tarkkuus, mittaustarkkuus, määrittämisalue, toteamisraja, määrittämisraja, herkkyys, häiriöalttius ja toteutettavuus. Näiden ominaisuuksien arvioinnista on esitettävä todisteet (2.5.4).
- 2.5.3 Kuvaus kvalitatiivisista ja kvantitatiivisista analyysimenetelmistä, joilla määritetään vaikuttavan aineen merkkijäämät⁽⁴⁾ kohdekudoksissa ja eläintuotteissa.

⁽¹⁾ EYVL L 187, 16.7.1988, s. 14.

⁽²⁾ EYVL L 76, 22.3.1991, s. 35.

⁽³⁾ Method Validation – A Laboratory Guide, EURACHEM Secretariat, Laboratory of the Government Chemist, Teddington, Yhdistynyt kuningaskunta, 1996.

⁽⁴⁾ Merkkijäämä on jäämä, jonka pitoisuuden muutos on tunnetussa suhteessa siihen, miten kokonaisjäämän pitoisuus kohdekudoksessa vähenee MRL-arvoon.

- 2.5.4 Kohdissa 2.5.2 ja 2.5.3 mainittujen menetelmien osalta olisi ilmoitettava tiedot käytetystä näytteenottomenetelmästä, saannosta, spesifisyydestä, tarkkuudesta, mittaustarkkuudesta, toteamisrajoista, määritysrajoista ja käytetystä validointimenetelmästä. Saatavilla on oltava vaikuttavan aineen ja/tai merkijäämien vertailustandardit samoin kuin tiedot vertailustandardien optimaalisista säilytysolosuhteista. Menetelmiä kehitettäessä on otettava huomioon, että määritysrajojen on oltava alle MRL-arvon. Huomioon on otettava niin ikään menetelmien soveltuvuus rutiinianalyysiin.

3 III luku: Lisäaineen tehoa koskevat tutkimukset

3.1 *Tutkimukset vaikutuksista rehuihin*

Nämä tutkimukset koskevat teknologisia lisäaineita, kuten hapettumisenestoaineita, säilöntäaineita, sidonta-aineita, emulgointiaineita, stabilointiaineita, hyytelöimisaineita, happamuudensäätöaineita jne., joiden tarkoituksena on parantaa tai tasapainottaa esiseosten ja rehujen ominaisuuksia mutta joilla ei ole suoraan biologista vaikutusta eläintuotantoon. Kaikki lisäaineen toimintaa tai vaikutuksia koskevat väittämät on perusteltava tieteellisesti.

Lisäaineen teho on osoitettava sopivien kriteerien avulla tunnettuja hyväksyttäviä menetelmiä käyttäen vertaamalla sitä sopiviin vertailurehuihin niissä olosuhteissa, joissa sitä ehdotetaan käytettäväksi. Tutkimukset on suunniteltava ja toteutettava niin, että tuloksille voidaan tehdä tilastollinen tarkastelu.

Hakijan on ilmoitettava täydelliset tiedot tutkituista vaikuttavista aineista, valmisteista, esiseoksista ja rehuista, erien viitenumerot, käsittelyn yksityiskohdat sekä testausolosuhteet. Kunkin kokeen osalta on esitettävä sekä teknologiset että biologiset positiiviset ja negatiiviset vaikutukset.

3.2 *Tutkimukset vaikutuksista eläimiin*

Eläintuotantoon vaikuttavien lisäaineiden osalta on tehtävä tutkimukset niillä kohde-eläinlajeilla/eläinryhmillä, joille lisäaine on tarkoitettu. Tutkimuksissa on käytettävä negatiivisia vertailuryhmiä (ei antibiootteja, kasvunestäjiä eikä muita lääkeaineita) sekä mahdollisesti sellaisia vertailuryhmiä, joille annettava rehu sisältää EU-hyväksynnän saaneita, tehokkuudeltaan tunnettuja lisäaineita annossuositusten mukaisesti (positiiviset vertailuryhmät).

Eläinten olisi oltava terveitä ja mielellään tasalaatuisesta ryhmästä.

Tutkimusten perusteella on voitava arvioida lisäaineen tehokkuus EU:n maatalouskäytännön mukaisesti. Kaikissa tutkimuksissa tulee käyttää mahdollisuuksien mukaan samanlaista koesuunnitelmaa, jotta voidaan testata tietojen homogeenisuus ja koota ne yhteen (jos testit niin osoittavat) tilastollista tarkastelua varten.

Mitään tiettyä koejärjestelyä ei suositella, vaan tutkimusten suunnittelussa ja toteuttamisessa jätetään varaa tieteelliselle harkinnalle. Koejärjestelyn valinta on voitava perustella suhteessa lisäaineen käyttöä koskevaan väittämään, ja kokeella on oltava riittävä tilastollinen voima.

3.2.1 Kokkidiostaatit ja muut lääkkeenkaltaiset aineet

Näiden aineiden osalta tulee ensisijaisesti osoittaa erityiset vaikutukset (esim. torjuttavat lajit, sekä elinkierron vaiheet, joihin aineet tehoavat) ja etenkin ennaltaehkäisevät vaikutukset (esim. sairastuvuus, kuolleisuus, ookystamäärä ja vaurioaste).

Vaikutus rehuhyötysuhteeseen ja eläimen elopainoon on tuotava esille.

Vaadittujen tehokkuustietojen saaminen edellyttää kolmivaiheista tutkimusta kohde-eläimillä:

- a) kontrolloidut häkkikokeet (yksittäiset ja sekainfektiot);
- b) kontrolloidut tutkimukset lattiaeäinsuojissa (simuloidut käyttöolosuhteet);
- c) kontrolloidut kenttäkokeet (todelliset käyttöolosuhteet).

Tehokkuuskokeiden yhteydessä on tarvittaessa tehtävä havaintoja, joiden avulla voidaan arvioida aineen mahdollinen haittavaikutus kasvuun ja rehuhyötysuhteeseen (lihasiipikarja, kananuorikot ja kanit) sekä munien hedelmöittymiskykyyn ja kuoriutuvuuteen (siitoslinnut).

3.2.2 Muut eläintuotantoon vaikuttavat lisäaineet

Tietoja on annettava lisäaineiden vaikutuksista rehunkulutukseen, eläinten painoon, rehuhyötysuhteeseen (mieluiten kuiva-aineena), tuotteen laatuun ja tuotokseen sekä muihin eläimen, ympäristön, tuottajan tai kuluttajan kannalta myönteisiin tekijöihin. Tutkimuksissa tulee antaa tarvittaessa tietoja annosvastesuhteesta.

3.2.3 Koeolosuhteet

Kokeita tulee suorittaa ainakin kahdessa eri paikassa. Niistä on laadittava erilliset raportit, joissa on yksityiskohtaiset tiedot vertailuryhmistä ja kustakin koejärjestelystä. Koeselostus on laadittava huolellisesti, ja sen tulee sisältää kuvaukset seuraavista seikoista:

3.2.3.1 Tuotantoyksikkö: sijainti ja koko, ruokinta- ja kasvatusolot sekä ruokintamenetelmä; vedessä elävien lajien osalta tilalla olevien tankkien ja kasvatuskassien koko ja määrä sekä veden laatu.

3.2.3.2 Eläimet: lajit (ihmisravinnoksi tarkoitettujen vedessä elävien lajien osalta on annettava lajin yleisnimen jälkeen sulkeissa sen latinankielinen tai Linnén nimitys), rotu, ikä, sukupuoli, tunnistaminen, fysiologinen kehitysvaihe ja yleinen terveydentila.

3.2.3.3 Koe- ja vertailuryhmien määrä ja eläinten määrä kussakin ryhmässä. Eläinten määrän on oltava riittävä tilastollista analyysia varten. Tilastollisessa arvioissa käytetyt menetelmät on mainittava. Vaikutuksen osoittamiseksi on esitettävä kullekin kohde-eläinryhmälle vähintään kolme (3) toisistaan riippumatonta vertailukelpoista koetta merkitsevyystasolla $p < 0,05$. Märehtijöiden osalta voidaan hyväksyä alempikin merkitsevyystaso ($p < 0,10$). Raporttiin on sisällytettävä maininnat kaikista kokeessa käytetyistä eläimistä tai koeyksiköistä. Siinä on ilmoitettava tapauksista, joita ei voitu arvioida tietojen puuttumisen tai häviämisen vuoksi. Tällaisten tapausten jakauma eläinryhmittäin on ilmoitettava.

3.2.3.4 Ruokinnat: kuvaus rehuannoksien valmistuksesta ja määrällisestä koostumuksesta ilmoittaen käytetyt valmistusaineet, olennaiset ravintoaineet (analyysiarvot) ja energiapitoisuus. Syöntitiedot.

3.2.3.5 Vaikuttavan aineen (ja mahdollisten vertailuaineiden) pitoisuus rehussa on määritettävä tarkastusanalyysillä, jossa käytetään sopivaa tunnustettua menetelmää. Erien viitenumerot.

3.2.3.6 Kokeiden päivämäärät ja tarkka kesto. Suorittujen tutkimusten päivämäärät ja luonne.

3.2.3.7 Annostasotutkimukset: Tutkimuksilla pyritään perustelemaan optimaaliseksi väitetyn annoksen tai annosalueen valinta. Annostason määrittäminen perustuu kontrolliin (ei antibiootteja, kasvunestäjiä eikä muita lääkkeenkaltaisia aineita) ja vähintään kolmeen annostasoon kohde-eläinten ruokinnassa.

3.2.3.8 Kaikista annostelun aiheuttamista haittavaikutuksista yksilöissä tai ryhmissä on ilmoitettava aika ja yleisyys (myös kuvaus tutkimuksessa käytetystä havainnointiohjelmasta).

3.2.3.9 Kaikista maatalaosuhteissa tutkituista lisäaineista on oltava hyvä tieteellinen näyttö siitä, että ne ovat käyttäjän, kuluttajan, eläimen ja ympäristön kannalta turvallisia. Ellei lisäaine täytä kuluttajan turvallisuuden edellytyksiä, tutkimukset on toteutettava siten, ettei koe-eläimistä peräisin olevia tuotteita pääse ihmisen ravintoketjuun.

3.3 Eläintuotteiden laatua koskevat tutkimukset

Eläintuotteista on tutkittava soveltuvin osin niiden aistinvaraiset, ravitsemukselliset, hygieeniset ja teknologiset ominaisuudet.

3.4 Tutkimukset vaikutuksista eläinjätteitten ominaisuuksiin

Jos lisäaine on tarkoitettu eläinjätteen joidenkin ominaisuuksien (esim. typpi- tai fosforipitoisuuden, hajun tai määrän) muuttamiseen, sen tällaiset vaikutukset on osoitettava tutkimuksin.

4 IV luku: Lisäaineen turvallisuutta koskevat tutkimukset

Tässä luvussa kuvattavien tutkimusten tarkoituksena on mahdollistaa seuraavien seikkojen arviointi:

- lisäaineen turvallisuus kohde-eläinlajeille,
- antibioottiresistenssin valikoitumiseen ja/tai siirtymiseen sekä suolistopatogeenien itsepintaisuuden ja erittymisen lisääntymiseen liittyvät riskit,
- kuluttajalle lisäaineiden tai niiden aineenvaihduntatuotteiden jäämiä sisältävien elintarvikkeiden syömisestä aiheutuvat riskit,
- lisäainetta tai sitä sisältäviä esiseoksia tai rehuja käsitteleville henkilöille aineen joutumisesta hengitysteihin tai muille limakalvoille, silmiin tai iholle aiheutuvat riskit,
- lisäaineen tai sen johdannaisten joutumisesta ympäristöön joko suoraan tai eläinten eritteiden kautta syntyvät ympäristöriskit.

Huomioon tulee ottaa lisäaineen tunnettu yhteensopimattomuus ja/tai vuorovaikutus eläinlääkkeiden ja/tai kyseiselle eläinlajille ominaisen rehun ainesosien kanssa.

Yleensä vaaditaan kaikki tutkimukset kaikille lisäaineille, ellei direktiivissä ole erityisesti mainittu poikkeusta.

Kun hyväksytylle lisäaineelle haetaan käytön laajentamista eläinlajiin, joka on fysiologialtaan ja metabolialtaan lähellä jo hyväksyttyä kohde-eläinlajia, voidaan yleensä jättää tavallista suppeampi hakemus. Tällaisessa hakemuksessa tulee osoittaa aineen turvallisuus uudelle eläinlajille sekä se, etteivät erot lajien metaboliassa ja syötävissä kudoksissa olevissa jäämissä ole merkitseviä. Hakemuksessa on perusteltava eläinlajille ehdotettava MRL-arvo ja varoaika.

Jotta voidaan arvioida kuluttajalle aiheutuvat riskit ja määrittää MRL-arvo ja varoaika, hakemuksessa on esitettävä seuraavat tiedot:

- vaikuttavan aineen kemiallinen rakenne,
- metabolia ehdotetulla kohde-eläinlajilla,
- kohde-eläinlajeilla esiintyvien jäämien luonne,
- jäämien poistuminen kudoksista,
- tiedot vaikuttavan aineen ja sen aineenvaihduntatuotteiden biologisista vaikutuksista.

Jäämien (sekä vapaiden että sitoutuneiden) biosaatavuutta koskevista tiedoista voi niinkään olla hyötyä, erityisesti jos syntyy monia aineenvaihduntatuotteita eikä merkkijäämiä havaita (ks. kohta 4.1.3.3).

Lisäksi vaaditaan tietoja lisäaineen tärkeimpien erityistuotteiden koostumuksesta sekä fysikaalis-kemiallisista ja biologisista ominaisuuksista. Niiden perusteella päätetään, kuinka laajoja tutkimuksia tarvitaan, kun aineen ympäristöhaittoja ja pysyvyyttä ympäristössä arvioidaan (ks. kohtaa 4.5).

4.1 Tutkimukset kohde-eläinlajeilla

4.1.1 Sietokokeet kohde-eläinlajeilla/eläinryhmillä

Tarkoituksena on määrittää turvamarginaali (ts. ero suurimman rehuihin ehdotetun annoksen ja pienimmän haittavaikutuksia aiheuttavan annoksen välillä). Jos turvamarginaali on vähintään kymmenkertainen, ei lisäkokeita kuitenkaan tarvita. Sietokokeen kohde-eläinlajilla tai kohde-eläinryhmillä on hyvä kattaa koko tuotantojakso, joskin kuukauden koeaika voidaan yleensä hyväksyä. Kokeessa on arvioitava ainakin kliiniset oireet ja muut tekijät, joilla voidaan todeta vaikutukset kohde-eläimen terveyteen. Kokeessa on oltava negatiivinen kontrolliryhmä (ei antibiootteja, kasvunestäjiä eikä muita lääkkeenkaltaisia aineita). Toksikologisesta profiilista riippuu, tarvitaanko lisämittareita. Kaikki tehokkuuskokeissa havaitut haittavaikutukset on myös esitettävä tässä yhteydessä.

Kun valmiste on tarkoitettu eläimille, joita voidaan käyttää siitokseen, on tutkimuksin selvitettävä lisäaineen mahdolliset haittavaikutukset uroksen tai naaraan yleiseen lisääntymiskykyyn tai jälkeläisiin.

4.1.2 Lisäaineen mikrobiologinen turvallisuus

4.1.2.1 Kaikissa tutkimuksissa on käytettävä korkeinta ehdotettua annostasoa.

4.1.2.2 Jos vaikuttavalla aineella on antimikrobista vaikutusta rehussa käytettävänä pitoisuutena, tulee määrittää standardoiduilla menetelmillä sen pienin mikrobien kasvua estävä pitoisuus (MIC) käyttäen sopivia patogeenisia ja ei-patogeenisia endogeenisiä ja eksogeenisiä bakteereja.

4.1.2.3 Kokeet, joilla määritetään lisäaineen kyky:

- lisätä ristiresistenssiä tärkeille antibiooteille,
- valikoida resistenttejä bakteerikantoja kenttäolosuhteissa kohde-eläinlajeissa; jos valikoitumista tapahtuu, tutkitaan resistenssigeenien siirtymisen geneettiset mekanismit.

4.1.2.4 Kokeet, joilla määritetään lisäaineen vaikutukset:

- useihin ruoansulatuskanavassa oleviin opportunistisiin patogeeneihin (esim. enterobakteerit, enterokokit ja klostridit),
- merkittävien zoonoottisten mikro-organismien (esim. *Salmonella* spp, *Campylobacter* spp) levittämiseen tai erittymiseen.

4.1.2.5 Jos vaikuttavalla aineella on antimikrobista vaikutusta, on esitettävä kenttäkokeita, joissa on seurattu bakteerin resistenssiä lisäaineelle.

4.1.3 Aineenvaihdunta- ja jäämätutkimukset

4.1.3.1 Tutkimuksilla on seuraavat tavoitteet:

- vaikuttavan aineen aineenvaihduntateiden selvittäminen pohjaksi aineen toksikologiselle arvioinnille,
- jäämien tunnistaminen ja niiden kinetiikan selvittäminen syötävissä kudoksissa ja tuotteissa (maidossa, munissa),
- erityistuotteiden tunnistaminen; tämä on edellytys ympäristövaikutusten arvioinnille.

Toisinaan – esimerkiksi käymisperäisten lisäaineiden kohdalla – voi olla tarpeen laajentaa tutkimuksia muihin käymisprosessin yhteydessä lisättäviin ja syntyviin aineisiin. Tämä tulee kyseeseen esim. jos aineella on merkittävä toksisuus verrattuna lisäaineen vaikuttavien aineiden toksisuuteen.

4.1.3.2 Farmakokinetiikka

Tutkimusten suunnittelussa ja koeasetelmassa on otettava huomioon kohderyhmän anatomiset ja fysiologiset ominaisuudet (ikä, tyyppi, sukupuoli), tuotantomuoto ja ympäristöön liittyvät erityispiirteet. Soveltuvien osin on otettava huomioon myös suoliston tai pötsin mikrobiston, enterohepaattisen verenkierron tai umpisuolen pieneliöstön vaikutus. Tutkitun annostuksen on oltava sama kuin aiottu käyttöannostus, ja perustelluissa tapauksissa voidaan käyttää moninkertaista annosta. Vaikuttava aine (myös leimattu aine) on lisättävä rehuun, ellei muu annostelu ole perusteltu.

Seuraavat tutkimukset vaaditaan:

- aineen metabolinen tasapaino ja kinetiikka plasmassa/veressä yhden annoksen jälkeen imeytymisen, jakautumisen ja erityksen nopeuden ja määrän arvioimiseksi (virtsan, ulosteiden, kidusten, sapen, uloshengitysilman, maidon tai munien kautta),
- päämetaboliittien (> 10 %) tunnistaminen eritteistä, paitsi jos jollakin alhaisempaan pitoisuuteen esiintyvällä (< 10 %) metaboliitilla näyttää olevan toksikologista merkitystä,
- leimattun aineen jakaantuminen kudoksissa ja tuotteissa yhden annoksen antamisen jälkeen eläimille, joilla on jo saavutettu tasapainotila leimaamattomalla lisäaineella.

Kohdissa 4.1.3.1 ja 4.1.3.2 mainituissa tutkimuksissa olisi käytettävä isotooppimerkkiainetta tai muita soveltuvia menetelmiä.

4.1.3.3 Jäämätutkimukset

- Tunnistetaan ne syötävissä kudoksissa ja tuotteissa (maidossa, munissa) olevat jäämät (alkuperäinen yhdiste, metaboliitit, hajoamistuotteet, sitoutuneet jäämät⁽¹⁾), joiden osuus kokonaisjäämästä on yli 10 % (paitsi jos jollakin alhaisempaan pitoisuuteen esiintyvällä metaboliitilla näyttää olevan toksikologista merkitystä) aineen metabolian ollessa tasapainotilassa, ts. kun leimattua ainetta on annettu toistuvasti. Tässä tasapainotilassa selvitetään merkkijäämän suhde jäämien kokonaismäärään.
- Tehdään kineettinen tutkimus kudoksissa (tarvittaessa myös maidossa ja munissa) olevista jäämistä niiden poistumisaikana sen jälkeen kun on saavutettu tasapainotila käyttäen suurinta ehdotettua annosta. Metaboliaprofiili, kohdekudoksen⁽²⁾ ja merkkijäämän tunnistaminen.
- Tutkitaan merkkijäämän poistumista kohdekudoksista (tarvittaessa myös maidosta ja munista) lisäaineen viimeisen annoksen jälkeen, kun lisäainetta on annettu toistuvasti ehdotetuissa käyttöolosuhteissa niin, että on saavutettu tasapainotila. Tarkoituksena on määrittää varoaika asetetun MRL-arvon perusteella.
- Lisäaineen varoajan on oltava ainakin niin pitkä, että kohdekudoksesta määritetyn merkkijäämän pitoisuus ehtii laskea alle MRL-arvon (luotettavuustaso 95 %). Vähimmäisvaatimuksina⁽³⁾ olisi pidettävä, että käytetään vaikuttavan aineen ja sen metaboliittien poistumisaajan perusteella asianmukaisesti valittuja aikapisteitä ja eläinlajeista riippuen (koko, geneettinen vaihtelu) vähintään neljää eläintä aikapistettä kohden.

⁽¹⁾ Sitoutuneet jäämät vastaavat sitä kudoksen jäämäosuutta, jota ei voida poistaa fysikaalis-kemiallisin tai biologisin keinoin. Ne aiheutuvat yhdisteen metaboliitin kovalentista sitoutumisesta solun makromolekyyleihin.

⁽²⁾ Kohdekudos on syötävä kudos, joka on valittu jäämien kokonaismäärän seurantaan kohde-eläimessä.

⁽³⁾ Varoajan määrittämistä varten ehdotetaan terveiden eläinten vähimmäismääräksi kunkin teurastuksen tai aikapisteen yhteydessä seuraavia:

- lypsylehmät: 8 eläintä, jotka ovat kaksi tai useamman kerran poikineita (4 korkeatuottoista lehmää maidontuotannon varhaisessa vaiheessa sekä 4 matalatuottoista lehmää maidontuotannon loppuvaiheessa),
- muut kookkaat eläimet: 4 eläintä näytteenottoajankohtaa kohti,
- siipikarja: 6 eläintä näytteenottoajankohtaa kohti,
- munivat linnut: 10 munaa aikapistettä kohti,
- kalat: 10 yksilöä näytteenottoajankohtaa kohti.

4.2 Tutkimukset koe-eläimillä

Tutkimukset on tehtävä vaikuttavalla aineella noudattaen OECD:n menetelmäohjeissa tai direktiivissä 67/548/ETY kuvattuja kansainvälisesti tunnustettuja standardimenetelmiä ja hyvää laboratoriokäytäntöä (GLP:tä). Joistakin kohde-eläimessä muodostuvista metaboliiteista voidaan vaatia lisätutkimuksia, ellei niitä muodostu merkittävässä määrin koe-eläinlajeissa. Jos käytössä on ihmistä koskevia tietoja, ne on otettava huomioon päätettäessä lisätutkimuksista.

4.2.1 Akuutti toksisuus

Akuutti oraalinen toksisuus on tutkittava vähintään kahdella nisäkäslajilla. Yksi koe-eläinlaji voidaan korvata kohde-eläinlajilla, jos tämä on tarkoituksenmukaista. Tarkkaa LD₅₀-arvoa ei tarvitse määrittää; yleensä riittää pienimmän tappavan annoksen summittainen määrittäminen. Jotta käytettävien eläinten määrää ja kärsimyksiä voitaisiin rajoittaa, enimmäisannos ei saisi ylittää 2 000 mg elopainokiloa kohti. Vaihtoehtoisia menetelmiä (rajakoe, yhden annoksen menetelmä, akuutin toksisuusluokan menetelmä) suositellaan.

Työntekijöille aiheutuvia riskejä olisi arvioitava tutkimuksilla, joissa käytetään tuotetta (vaikuttavaa ainetta ja kantaja-ainetta kaupallisesti markkinoitavana seoksena). On tehtävä ihoärsytyskokeet, ja jos ne antavat positiivisen tuloksen, on arvioitava limakalvoärsytys (esim. silmästä). Allergiapotentiaali – ihon herkistävyys on niinkään arvioitava. Jos on todennäköistä, että tuote muodostaa hengitysteihin joutuvaa pölyä tai sumua, on tehtävä akuutti inhalaatiokoe.

4.2.2 Genotoksisuustutkimukset, mm. mutageenisyytystutkimus

Vaikuttavien aineiden ja tarvittaessa niiden aineenvaihdunta- ja hajoamistuotteiden mutageenisten ja genotoksisten ominaisuuksien tunnistamiseksi on tehtävä vähintään kolmen erilaisen genotoksisuuskokeen yhdistelmä. Testiyhdistelmään pitäisi yleensä sisällyttää prokaryootti- ja eukaryoottitestejä, mm. *in vitro*- ja *in vivo* -testejä nisäkkäillä. Kokeet on tarvittaessa tehtävä sekä ilman nisäkäksperäistä metaboliaa aktivoivaa valmistetta että sen kanssa.

Testien valinta on perusteltava; perusteluissa on huomioitava testien luotettavuus arvioitaessa genotoksisia vaikutuksia erilaisiin geneettisiin päätepisteisiin geeni-, kromosomi- ja genomitasolla. Testitulokset yhdessä aineen koko toksisuusprofiilin ja aiotun käytön kanssa saattavat antaa aihetta lisäkokeisiin. Testit on suoritettava vakiintuneiden ja validoitujen ajanmukaisten menetelmien mukaisesti. Kun kohdekudoksena on luuydin, on negatiivisen tuloksen tapauksessa todistettava solujen altistuminen testattavalle aineelle.

4.2.3 Subkrooniset (90 päivän) oraaliset toksisuuskokeet

Kokeiden tulee kestää vähintään 90 vuorokautta. Kun kyseessä on elintarviketuotantoon käytettävälle eläinlajille tarkoitettu lisäaine, tutkimukset on tehtävä kahdella eläinlajilla, joista toisen on oltava jokin muu kuin jyrsijä, esimerkiksi kohde-eläinlaji. Kun lisäaine on tarkoitettu muille kuin tuotantoeläimille, kohde-eläinlajille tehtävät tutkimukset riittävät. Annosvastesuhteen määrittämiseksi on vaikuttavaa ainetta annettava suun kautta vähintään kolmena erisuuruisena annoksena kontrolliryhmän lisäksi.

Enimmäisannoksen olisi tavallisesti aiheutettava haittavaikutuksia. Alimmalla annostasolla toksisuudesta ei saisi olla mitään merkkejä.

4.2.4 Krooniset oraaliset toksisuuskokeet (myös karsinogeenisyytystutkimukset)

Krooninen toksisuuskoe, johon voi sisältyä myös karsinogeenisyyden selvittäminen, olisi tehtävä vähintään yhdellä jyrsijälajilla.

Karsinogeenisyytystutkimuksia ei välttämättä tarvita, jos vaikuttavalla aineella ja sen metaboliiteilla on seuraavat ominaisuudet:

- ne antavat riittävän monissa erityyppisissä genotoksisuuskokeissa johdonmukaisesti negatiivisia tuloksia,
- ne eivät muistuta rakenteeltaan tunnettuja karsinogeneeneja,
- kroonisissa toksisuuskokeissa ei ilmene vaikutuksia, jotka viittaisivat mahdolliseen (pre)neoplasiaan.

4.2.5 Lisääntymistoksisuustutkimukset, myös teratogeenisuustutkimus

4.2.5.1 Kahden sukupolven lisääntymistoksisuustutkimus

- On tehtävä vähintään kaksi perättäistä sukupolvea (F1, F2) kattavia, lisääntymiskykyä koskevia tutkimuksia. Niiden yhteydessä voidaan tehdä teratogeenisuustutkimus. Tutkittavaa ainetta on annettava uroksille ja naaraille sopivana ajankohtana ennen parittelua. Aineen antamista olisi jatkettava, kunnes F2-sukupolven yksilöt vieroitetaan.
- Kaikki hedelmällisyyteen, tiineyteen, synnytykseen, emon käyttäytymiseen, imetykseen, F1-sukupolven poikasten kasvuun ja kehitykseen hedelmöityksestä sukukypsyysyteen sekä F1-sukupolven jälkeläisten (F2) kehitykseen vieroitukseen asti liittyvät tekijät on huolellisesti tutkittava ja raportoitava.

4.2.5.2 Teratogeenisuustutkimus

Teratogeenisuustutkimus kattaa alkio- ja sikiötoksisuuden. Se on tehtävä vähintään kahdella eläinlajilla.

4.2.6 Metabolia- ja jakautumistutkimukset

Aineen imeytyminen, jakautuminen kehon nesteisiin ja kudoksiin ja erittymisreitit on tutkittava. Metaboliatutkimus, jossa tarkastellaan aineen metaboliatasapainoa ja tunnistetaan päämetaboliitit virtsassa ja ulosteissa, on tehtävä sekä naaras- että urospuolisille eläimille samoilla kannoilla kuin toksisuuskokeet. Eläimille on annettava yksi annos leimattua molekyyliä (ks. kohtaa 4.1.3) tasapainotilassa, joka on saavutettu antamalla leimaamatonta yhdistettä korkeimmalla kohde-eläimille käytettäväksi ehdotetulla annostasolla.

4.2.7 Jäämien biosaataavuus

Arvioitaessa tiettyjen eläinperäisissä tuotteissa olevien jäämien (sitoutuneiden jäämien) riskiä kuluttajille voidaan ottaa huomioon myös turvallisuuskierroin, joka perustuu jäämien biosaataavuuden määrittämiseen sopivia koe-eläimiä ja yleisesti hyväksyttyjä menetelmiä käyttäen.

4.2.8 Muut erityiset toksikologiset ja farmakologiset tutkimukset

Vaikuttavan aineen ja sen jäämien turvallisuuden arvioinnin kannalta hyödyllisiä lisätietoja on hankittava tarvittaessa lisätutkimuksin.

4.2.9 Vaikutuksettomien tason (NOEL-arvon) määrittäminen

Kun aineelle määritetään NOEL-arvoa, on otettava huomioon kaikki edellä kuvattujen kokeiden tulokset ja aiheeseen liittyvät julkaisut (myös tiedot vaikuttavan aineen vaikutuksista ihmisessä) sekä mahdollisesti tiedot kemialliselta rakenteeltaan samankaltaisista aineista. NOEL-arvo ilmaistaan milligrammoina elopainokiloa ja päivää kohti. Arvoksi olisi valittava matalin NOEL.

Hyväksyttävän päiväsaannin (ADI:n) laskemisessa käytettävä NOEL-arvo on valittava toksikologisten tai farmakologisten vaikutusten perusteella. Joidenkin lisäaineiden, esim. antibakteeristen aineiden, ADI-arvon määrittämiseen soveltuvat kuitenkin paremmin vaikutukset ihmisen suolistoflooraan. Suolistoflooran kuvaukseen sopivien, kansainvälisesti hyväksyttyjen ja validoitujen menetelmien puuttuessa vaikutukset valittuihin ja herkkiin ihmisen suoliston bakteerikantoihin voivat soveltua paremmin.

4.3 Turvallisuusarvio kuluttajan kannalta

4.3.1 Ehdotus lisäaineen hyväksyttäväksi päiväsaanniksi (ADI-arvoksi)

ADI-arvoa on ehdotettava, kun se on tarkoituksenmukaista.

ADI-arvo (lisäaineen tai siihen liittyvän aineen määrä milligrammoina henkeä kohti päivässä) määritetään jakamalla NOEL-arvo (vaikutukseton taso) sopivalla turvallisuuskertoimella ja kertomalla osamäärä ihmisen keskipainolla 60 kg. Milligrammoina painokiloa ja päivää kohti ilmaistava NOEL-arvo voidaan valita toksikologisten tai farmakologisten tulosten perusteella. Joissakin tapauksissa ADI-arvo on tarkoituksenmukaisempaa määrätä lisäaineiden mikrobiologisten ominaisuuksien perusteella. Valintaan vaikuttaa se, mikä ominaisuus on kuluttajan terveysriskin kannalta aiheellisin.

Lisäaineen ADI-arvon määrittämisessä käytettävää turvallisuuskerrointia valittaessa olisi otettava huomioon seuraavat seikat:

- NOEL-arvon määrittämiseen käytetyn biologisen vaikutuksen luonne,
- vaikutuksen merkitys ihmisen kannalta ja sen ohimenevyys,
- NOEL-arvon määrittämisessä käytettyjen tietojen laajuus ja laatu,
- mahdolliset tiedot eri jäämien vaikutuksista.

Tavallisesti ADI:n laskemisessa käytetään turvallisuuskerrointia, jonka arvo on vähintään 100 (kerroin 10 mahdollisten lajikohtaisten erojen ja toinen kerroin 10 ihmisten yksilökohtaisten vaste-erojen huomioon ottamiseksi). Kun vaikuttavan aineen vaikutuksista ihmiseen on tietoja, saatetaan hyväksyä pienempi turvallisuuskierroin.

4.3.2 Ehdotus lisäaineen sallituksi enimmäismääräksi (MRL)

MRL-arvoa laskettaessa oletetaan, että ihmisen ainoana altistuslähteenä on elintarvike, joka on peräisin syötävästä kudoksesta, maidosta tai munista. Ellei näin ole, on otettava huomioon muutkin lähteet.

Useita näistä aineista on käytetty paitsi rehun lisäaineina myös muihin käyttötarkoituksiin. Tällaisissa tapauksissa laskettujen MRL-arvojen odotettaisiin olevan samat. Joissakin tapauksissa lasketaan tiukkojen tieteellisten näkökohtien perusteella erilaisia MRL-arvoja kutakin käyttötarkoitusta varten, kun annostuksen reitti, määrä, tiheys ja kesto poikkeavat lisäainekäyttöön soveltuvista niin paljon, että tulosten perusteella aineen kinetiikka ja/tai metabolia näyttäisi voivan johtaa erilaisiin jäämäprofiileihin. Tällaisissa tapauksissa odotetaan, että sovelletaan tiukinta MRL-arvoa.

MRL-arvon asettamiseksi on määriteltävä sen aineen kemialliset ominaisuudet, jota käytetään kudoksen jäämäpitoisuuksien selvittämisessä. Tätä ainetta kutsutaan merkkijäämäksi. Tämä jäämäkomponentti voi olla jokin muukin kuin toksikologisesti merkittävä jäämä; se on sopiva indikaattori, joka edustaa merkityksellisen jäämän kokonaismäärää. ADI:n yhteydessä olisi merkkijäämä/kokonaisjäämä-suhteet (eli merkkijäämän ja radioaktiivisten jäämien kokonaismäärän suhde, merkkijäämän ja kaikkien biologisesti aktiivisten jäämien suhde) määritettävä kaikkina havaintoajankohtina jäämätutkimuksen aikana. Erityisesti on tunnettava suhde sinä ajankohtana, josta saatuja tietoja käytetään MRL-arvojen asettamiseen. Merkkijäämälle on esitettävä sopiva analyysimenetelmä, jolla voidaan varmistaa, että MRL-arvoa noudatetaan.

Kun asetetaan MRL-arvoja (merkkijäämän määrä grammoina kilogrammassa syötävän kudoksen tuorepainoa tai tuotetta) ADI-arvon perusteella, on käytettävä seuraavia ihmisen päivittäisiä kulutuslukuja:

	Nisäkkäät	Linnut	Kalat
Lihäs	300 g	300 g	300 g (*)
Maksa	100 g	100 g	
Munuaainen	50 g	10 g	
Rasva	50 g (**)	90 g (***)	
+ Maito	1 500 g		
+ Munat		100 g	

(*) Lihäs ja nahka luonnollisessa suhteessa.

(**) Siat: 50 g rasvaa ja nahkaa luonnollisessa suhteessa.

(***) Rasva ja nahka luonnollisessa suhteessa.

Eri kudosten MRL-arvojen tulee kuvastaa jäämien poistumiskinetiikkaa näissä kudoksissa kulutukseen tarkoitetussa eläinlajissa. Analyysimenetelmän määrittämisrajan on oltava MRL-arvoa alhaisempi (ks. II luvun kohta 2.5.3).

Jos aineesta voi jäädä jäämiä kudokseen ja tuotteeseen, MRL-arvot tulee asettaa siten, että ihmisen päivässä saaman toksikologisesti (tai mikrobiologisesti) merkittävän jäämän kokonaismäärä on ADI-arvoa alhaisempi (ks. edellä olevaa taulukkoa⁽¹⁾).

MRL-arvoa asetettaessa on otettava huomioon kaikki muut mahdolliset lähteet, joiden kautta kuluttaja voi altistua jäämien komponenteille.

Joidenkin lisäaineiden tapauksessa saattavat MRL-arvoa alhaisemmat jäämät maidossa, munissa tai lihassa kuitenkin vaikuttaa elintarvikkeen laatuun, erityisesti elintarvikkeiden jatkojalostuksessa, kuten juuston valmistuksessa maidosta. Tällaisille lisäaineille voi olla aiheellista harkita MRL-arvojen lisäksi "elintarvikkeen jatkojalostuksessa sallittua jäämän enimmäismäärää".

MRL-arvoa ei vaadita mm. seuraavissa tapauksissa:

- jäämät eivät imeydy eikä niillä ole haittavaikutuksia ihmisen suolistoon eikä sen flooraan,
- aine hajoaa täydellisesti ravinteiksi tai haitattomiksi aineiksi kohde-eläinlajissa,
- ADI-arvoa ei ole vahvistettu eläinkokeissa havaitun vähäisen toksisuuden vuoksi,
- käyttö on rajattu yksinomaan lemmikkieläinten ruokaan,
- aine on hyväksytty myös elintarvikelisiä aineeksi⁽²⁾ – tällöin ei yleensä vaadita MRL-arvoa, jos merkkijäämä on pääasiallisesti lähtöaine ja sen osuus elintarvikelisiä aineen hyväksyttävästä päiväsaannista on merkityksetön.

4.3.3 Ehdotus lisäaineen varoajaksi

Varo aika asetetaan MRL-arvojen perusteella. Se on ehdotetun lisäainevalmisteen annon lopettamisesta alkava jakso, jonka aikana jäämätasot laskevat alle MRL-arvon (95 prosentin luotettavuustaso).

⁽¹⁾ Ehdotus laskutavaksi: (500 g lihaa (josta 300 g lihasta, 100 g maksaa, 50 g munuaista ja 50 g rasvaa) tai 500 g siipikarjan lihaa (josta 300 g lihasta, 100 g maksaa, 10 g munuaista ja 90 g rasvaa) tai 300 g kalaa) + 1 500 g maitoa + 100 g munia.

⁽²⁾ Elintarvikkeissa sallittuja lisäaineita koskevan jäsenvaltioiden lainsäädännön lähentämisestä 21 päivänä joulukuuta 1988 annetun neuvoston direktiivin 89/107/ETY mukaisesti (EYVL L 40, 11.2.1989, s. 27).

Varoaikaa asetettaessa voidaan valita yksi syötävä kudus, n.s. kohdekudos, edustamaan kaikkia kudoksia.

4.4 Työturvallisuuden arviointi

Työntekijät voivat altistua lisäaineelle valmistaessaan, käsitellessään tai käyttäessään sitä lähinnä hengitysilman välityksellä tai ihoaltistuksen kautta. Esimerkiksi maatalan työntekijät voivat altistua lisäaineelle sitä käsitellessään tai sekoittaessaan. Aineiden käsittelystä on esitettävä lisätietoja. Työturvallisuusriskit on arvioitava.

Tuotantolaitoksessa saadut kokemukset ovat usein merkittävä tietolähde arvioitaessa ilman tai kosketuksen kautta tapahtuvan lisäainealtistuksen aiheuttamia työturvallisuusriskejä. Erityistä huomiota on kiinnitettävä sellaisiin lisäaineisiin, lisäaineella käsiteltyihin rehuihin tai eläinten eritteisiin, jotka ovat kuivassa jauhemaisessa muodossa tai pölyäviä, samoin mahdollisesti allergeenisiin lisäaineisiin.

4.4.1 Toksikologinen riskinarviointi työturvallisuuden kannalta

4.4.1.1 Vaikutukset hengitysteihin

Hakijan olisi osoitettava, ettei ilman pölytaso aiheuta vaaraa työntekijöiden terveydelle. Todisteina on harkinnan mukaan käytettävä: inhalaatiokokeita koe-eläimillä, julkaistuja epidemiologisia tietoja ja/tai hakijan omia tuotantolaitoksestaan keräämiä tietoja ja/tai ärsytyskokeita ja hengitysteiden herkistymiskokeita.

4.4.1.2 Vaikutukset silmiin ja ihoon

Mikäli mahdollista, olisi esitettävä suorat, ihmisten altistumisesta saadut todisteet siitä, ettei aine aiheuta ärsytystä ja/tai herkistymistä. Niiden lisäksi olisi esitettävä tulokset validoiduista eläinkokeista, joissa on tutkittu lisäaineen aiheuttamaa iho- ja silmä-ärsytystä ja herkistävyyspotentiaalia.

4.4.1.3 Systeminen toksisuus

Turvallisuusvaatimusten täyttämiseksi kerättyjä toksisuustietoja (mm. toistuvan annostelun aiheuttama toksisuus, mutageenisuus, karsinogeenisuus ja lisääntymistoksisuus) tulisi käyttää arvioitaessa muita työturvallisuutta koskevia seikkoja. Tällöin on muistettava, että todennäköisimmät altistusreitit ovat lisäaineen joutuminen iholle tai hengitysteihin.

4.4.2 Altistuksen arviointi

Tietoja olisi annettava lisäaineen käytön todennäköisesti aiheuttamasta altistuksesta kaikkien reittien – hengityksen, ihon tai nielemisen – kautta. Tähän pitäisi mahdollisuuksien mukaan sisältyä arvio määristä, esimerkiksi tyypillisestä pitoisuudesta ilmassa, ihoaltistuksessa tai nielemisessä. Ellei tietoja määristä ole saatavissa, pitäisi esittää riittävät tiedot asianmukaista altistusarviota varten.

4.4.3 Toimenpiteet altistuksen rajoittamiseksi

Toksikologisista ja altistusarvioista saatujen tietojen perusteella tulisi vetää johtopäätökset lisäaineen terveysriskeistä käyttäjälleen (systemiset, toksisuuteen liittyvät, ärsytys- tai herkistymisriskit), kun altistusta rajoitetaan olosuhteisiin nähden järkevillä toimenpiteillä. Jos riski ylittää hyväksyttävän rajat, altistuksen välttämiseksi tarvitaan varotoimia. Suositeltavimpia ratkaisuja ovat tuotteen uudelleenformulointi tai lisäaineen tuotanto-, käyttö- ja/tai hävittämismenetelmien muuttaminen. Henkilökohtaisia suojaimia olisi pidettävä äärimmäisenä varotoimenpiteenä henkilön suojaamiseksi riskeiltä, joita on jäljellä rajoittavista toimenpiteistä huolimatta.

4.5 Ympäristöriskien arviointi

Rehun lisäaineiden ympäristövaikutukset on otettava huomioon, koska näitä lisäaineita annetaan tavallisesti pitkän aikaa (jopa eläimen koko eliniän) ja mahdollisesti suurille eläinryhmille. Lisäksi monet lisäaineet imeytyvät heikosti, joten ne erittyvät huomattavassa määrin sellaisenaan. Monissa tapauksissa ympäristövaikutusten arvioinnin tarve voi kuitenkin olla vähäinen. Näissä yleisissä ohjeissa ei ole syytä asettaa tiukkoja sääntöjä. Rehun lisäaineen ympäristövaikutusten määrittämisessä olisi käytettävä apuna vaiheittaista menettelyä (ks. päätöksentekokaaviota), jonka ensimmäisessä vaiheessa voidaan selvästi tunnistaa ne lisäaineet, joiden osalta ei tarvita lisäkokeita. Muiden lisäaineiden kohdalla tarvitaan toistakin tutkimusvaihetta (vaihe II A), jonka perusteella voidaan katsoa tarpeelliseksi tehdä lisätutkimuksia (vaihe II B). Mahdolliset tutkimukset olisi tehtävä direktiivin 67/548/ETY mukaisesti.

4.5.1 Arviovaihe I

Vaiheen I arvion tarkoituksena on selvittää, onko lisäaineella tai sen metaboliiteilla todennäköisesti merkittäviä ympäristövaikutuksia. Perustana käytetään pitkälti jo muihin tarkoituksiin tuotettuja tietoja.

Vaiheen II arvio voidaan jättää tekemättä, jos toinen seuraavista kriteereistä täyttyy:

- a) Lisäaineen kemiallisten ominaisuuksien, biologisten vaikutusten ja käytön perusteella vaikutukset ovat merkityksettömiä. Tällaisissa tapauksissa lisäaine ja/tai sen päämetaboliitit (yli 20 % kokonaismäärästä eritteissä) ovat
 - fysiologisia/luonnonaineita (esim. vitamiini tai kivennäisaine), jotka eivät muuta pitoisuutta ympäristössä – paitsi jos huoleen on ilmeinen syy (esim. kupari),
 - seuraläimille (paitsi hevosille) tarkoitettuja lisäaineita.
- b) Pahimmalle mahdolliselle tapaukselle ennustettu pitoisuus ympäristössä (PEC) on niin pieni, ettei se anna aiheutta huoleen.

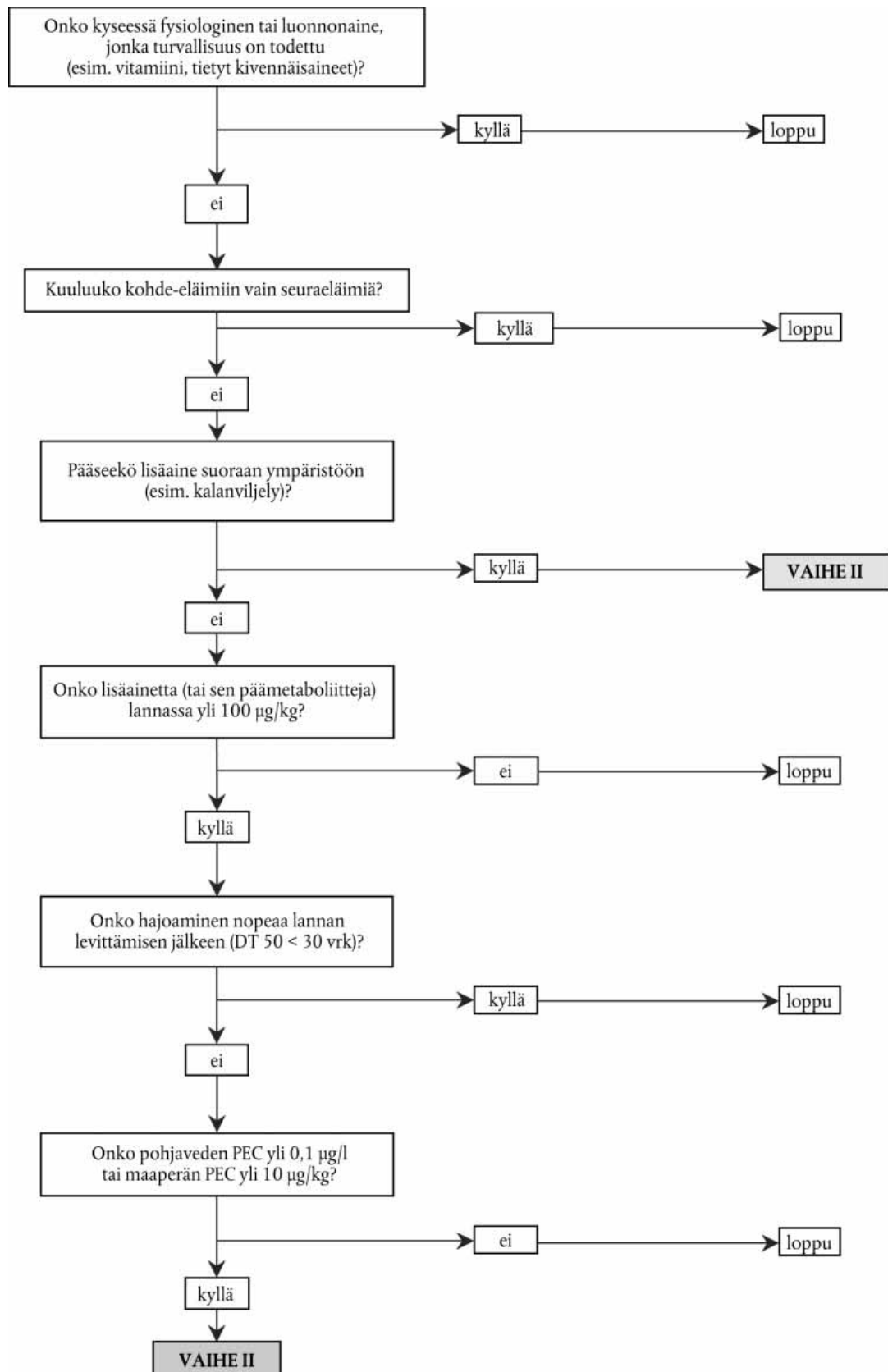
Maaperässä pahimman mahdollisen tapauksen PEC:n todennäköinen aiheuttaja on maahan levitettävä lanta, joka on syntynyt keskeisten jäämäkomponenttien (lisäaineen ja/tai sen päämetaboliittien) maksimierityksen aikana. PEC olisi arvioitava kullekin lannassa olevalle merkittävälle jäämäkomponentille kussakin keskeisessä ympäristölokerossa. Lisäarviota ei maaympäristön kohdalla tarvita, jos PEC ei ylitä arvoa 100 µg/kg lannassa olevien tärkeimpien jäämäkomponenttien summan osalta tai jos lannassa olevat tärkeimmät jäämäkomponentit hajoavat helposti (hajoamisaika DT 50 alle 30 vuorokautta) (jos tiedot ovat olemassa) luonnollisiksi aineosiksi tai alle 100 µg/kg:n pitoisuudeksi, tai jos maaperän PEC (5 cm syvyydessä) on alle 10 µg/kg.

Vedessä pahimman mahdollisen tapauksen PEC:n aiheuttaa joko lisäainetta ja sen metaboliitteja sisältävien rehujen tai eritteiden suora joutuminen vesistöihin tai eritteen tai maaperän sisältämän aineen suotuminen pohjaveteen. Jos vesistöjen tai pohjaveden saastumisen PEC-arvon arvioidaan luotettavasti olevan alle 0,1 µg/l, lisäaineen ympäristövaikutuksista veteen ei tarvitse tehdä vaiheen II A arviota.

Ellei hakija pysty osoittamaan, että ehdotettu lisäaine kuuluu johonkin edellä mainittuun poikkeusryhmään, tai jos lisäainetta päästetään suoraan ympäristöön (esim. vesiviljelyn yhteydessä), on yleensä suoritettava vaiheen II arvio.

REHUN LISÄAINEIDEN YMPÄRISTÖRISKIT

päätöksentekokaavio, vaihe I



4.5.2 Arviointivaihe II

Arviointivaihe II koostuu kahdesta osasta – vaiheesta II A ja vaiheesta II B.

Lisäaineen ja/tai sen päämetaboliittien biokertyvyys ja vaikutukset ennakoituun turvamarginaaliin olisi arvioitava. Biokertyvyyttä ei pidetä potentiaalisesti merkittävänä, jos esim. K_{ow} -arvo (partitiokerroin) on alle 3. Ellei tällaisia turvamarginaaleja voida vahvistaa, tarvitaan yleensä sopivia vaiheen II B tutkimuksia.

4.5.2.1 Vaihe II A

Arviointivaiheen II A tarkoituksena on selvittää ympäristöriski seuraavasti:

- tarkennetaan PEC-arvo(je)n laskentaa,
- määritetään altistuksen, lisäaineen ja/tai sen päämetaboliittien tasojen sekä lyhyen aikavälin haittavaikutusten suhde eläin- ja kasvimalleilla, jotka ovat tarkoituksenmukaisia kyseiset ympäristölokerot huomioon ottaen,
- tulosten perusteella määritetään ennustetun vaikutuksettomien pitoisuuksien arvot (PNEC-arvot).

Riskin määrittämiseen suositellaan seuraavaa vaiheittaista menettelyä:

- a) Kullekin kyseeseen tulevalle ympäristölokerolle lasketaan tarkempi PEC, ellei näin ole tehty jo vaiheessa I. PEC-arvoa varmistettaessa olisi otettava huomioon seuraavat tekijät:
 - lisäaineen ja/tai sen päämetaboliittien pitoisuus lannassa, kun eläimille on annettu lisäainetta ehdotetulla annostasolla; laskelmissa olisi otettava huomioon eritemäärät ja annostustasot,
 - eritetyn lisäainepitoisuuden aineen mahdollinen laimentuminen lannan tavanomaisen käsittelyn ja varastoinnin vaikutuksesta ennen lannan levittämistä maahan,
 - lisäaineen ja sen metaboliittien adsorptio/desorptio maaperään, jäämien pysyvyys maaperässä (DT_{50} ja DT_{90}) ja kalanviljelyn osalta pohjasedimentissä,
 - muut tekijät, kuten fotolyyysi, hydrolyysi, haihtuminen, hajoaminen maaperässä tai vesien pohjasedimentissä, laimeneminen aurauksen vaikutuksesta jne.

Vaiheen II A riskinarvioinnissa olisi käytettävä korkeinta näissä laskelmissa kullekin ympäristölokerolle saatua PEC-arvoa.

Jos tasapainotilassa on odotettavissa aineen pysyvän pitkään maaperässä ($DT_{90} > 1$ vuosi) yli 10 g/kg pitoisuuksina, saatetaan tarvita tason II B arviointia.

- b) Seuraavaksi on määritettävä pitoisuudet, joilla syntyy vakavia lyhyen aikavälin haittavaikutuksia eri trofiatasoilla kyseeseen tulevissa ympäristölokeroissa (maaperässä, vedessä). Kokeissa olisi noudatettava OECD:n⁽¹⁾ tai vastaavia vakiintuneita ohjeita. Maaympäristölle ovat sopivia testejä mm. toksisuus lieroille (50 % lieroista tappava pitoisuus eli LC_{50} -arvo), toksisuus (50 %:sti tehoava pitoisuus eli EC_{50} -arvo) kasveille, vaikutukset maaperän mikro-organismeihin (esim. EC_{50} vaikutuksille metanogeneesiin ja typen sitomiseen). Vesiympäristölle sopivia testejä ovat: 96 tunnin LC_{50} -koe kaloilla, 48 tunnin EC_{50} -koe vesikirpulla (*Daphnia magna*), LC_{50} -koe levillä ja toksisuuskoe sedimentin organismeilla.
- c) PNEC-arvo olisi laskettava kullekin olennaiselle lokerolle. Se saadaan tavallisesti jakamalla edellä kuvatuissa ekotoksisuustesteissä havaittu pienin haitallisia vaikutuksia aiheuttava arvo (ts. herkimmän lajin tulos) turvakertoimella, jonka arvo on vähintään 100 indikaattorista ja testattavien lajien määrästä riippuen.
- d) Laskettuja PEC- ja PNEC-arvoja pitäisi verrata toisiinsa. Hyväksyttävä PEC-PNEC-suhteen arvo riippuu PNEC:n määrittämiseen käytetystä koetuloksesta. Tavallisesti suhteen arvo on 1–0,1. Jos suhde on huomattavasti tätä alempi, ekotoksikologisia lisätestejä ei todennäköisesti tarvita, ellei biokertyminen ole todennäköistä. Korkeammat arvot edellyttävät vastaavasti joitakin vaiheeseen II B kuuluvia kokeita.

⁽¹⁾ OECD:n ohjeet kemikaalien testaamista varten.

4.5.2.2 Vaihe II B (tarkempia toksikologisia tutkimuksia)

Jos lisäaineen ympäristövaikutuksista on epäilyksiä vielä arviovaiheen II A jälkeenkin, on tehtävä tarkempia tutkimuksia vaikutuksista eri lajeihin niissä ympäristölokerossa, joiden osalta vaiheen II A tutkimukset osoittivat aihetta huoleen. Tällöin on lisäkokein määritettävä krooniset ja täsmällisemmät vaikutukset sopiviin eläin-, kasvi- ja mikrobilajeihin. Vaiheessa II A on saatettu arvioida PEC liian korkeaksi, minkä osoittamiseksi voidaan joutua mittaamaan pitoisuudet ympäristössä ja lisäaineen ja/tai sen päämetaboliittien pysyvyys kenttäolosuhteissa.

Sopivia ekotoksisuustestejä on kuvattu monissa julkaisuissa, esimerkiksi OECD:n ohjeissa. Saattaa olla tarpeen ottaa huomioon kolme lajikategoriaa, eläimet, kasvit ja mikro-organismit. Testit on valittava huolellisesti, jotta ne varmasti soveltuvat tilanteeseen, jossa lisäainetta ja/tai sen metaboliitteja voi päästä ja levitä ympäristöön.

Maaympäristöön kohdistuvien vaikutusten arviointi voi sisältää seuraavat toimenpiteet:

- Subletaali koe lieroilla, lisätutkimuksia vaikutuksista maaperän mikroflooraan, toksisuustestejä taloudellisesti tärkeillä kasvilajeilla, tutkimuksia heinikkojen selkärangattomilla, mm. hyönteisillä, sekä luonnonvaraisilla linnuilla.
- Huom. Toksisuutta ei välttämättä tarvitse arvioida erikseen nisäkkäillä, koska se todennäköisesti tulee esille ADI-arvon määrittämiseksi tehtävissä nisäkkäiden toksisuuskokeissa.

Vesiympäristöön kohdistuvien vaikutusten arviointi voi sisältää seuraavat toimenpiteet:

- Krooninen toksisuuskoe vaiheen II A arviossa herkeimmiksi osoittautuneilla vesieliöillä, esim. testi kalan varhaiskehityksen aikana, lisääntymiskoe vesikirpulla, 72 tunnin levätestejä ja biokertyvyystutkimus.
- Ellei PEC- ja PNEC-arvojen välillä voida todeta olevan riittävää turvamarginaalia, on esitettävä tehokkaita toimenpiteitä, joilla ympäristövaikutuksia voidaan lieventää.

5 V luku: Erillisselvityksen malli

5.1 Lisäaineen tunnistaminen

5.1.1 Ehdotetut kauppanimet.

5.1.2 Lisäainetyyppi pääasiallisen vaikutustavan mukaan. Kaikki muut vaikuttavan aineen käyttötavat olisi eriteltävä.

5.1.3 Laadullinen ja määrällinen koostumus (vaikuttava aine, muut ainesosat, epäpuhtaudet, eräkohtainen vaihtelu). Jos vaikuttava aine on usean vaikuttavan ainesosan seos, joista kunkin on oltava selvästi määriteltävissä, pääainesosat on kuvattava erikseen ja ilmoitettava niiden osuudet seoksessa.

5.1.4 Fysikaalinen olomuoto, hiukkaskokojakauma, hiukkasten muoto, tiheys, irtaaineksen tiheys; nesteistä viskositeetti ja pintajännitys.

5.1.5 Valmistusmenetelmä mukaan luettuina mahdolliset erityiskäsittelyt.

5.2 Vaikuttavaa ainetta koskevat erittelyt

5.2.1 Yleisnimi, kemiallinen nimi IUPAC:in nimistön mukaan, muut kansainvälisesti käytetyt yleisnimet ja lyhenteet. CAS-numero (Chemical Abstracts Service Number).

5.2.2 Rakennekaava, molekyylikaava ja molekyylipaino. Pääainesosien kvalitatiivinen ja kvantitatiivinen koostumus; tuotantokanta (kantakokoelman nimi ja sijaintipaikka, johon kanta on tallennettu), jos vaikuttava aine on käymistuote.

5.2.3 Puhtaus

Vaikuttavien aineiden sekä siihen liittyvien epäpuhtauksien ja toksisten aineiden kvalitatiivinen ja kvantitatiivinen koostumus, varmistus tuotantokantoina käytettävien organismien puuttumisesta.

5.2.4 Muut tärkeät ominaisuudet

Kemiallisesti määriteltujen aineiden fysikaaliset ominaisuudet: dissosiaatiovakio, pKa, sähköstaattiset ominaisuudet, sulamispiste, kiehumispiste, tiheys, höyrynpaine, liukoisuus veteen ja orgaanisiin liuottimiin, K_{ow} - ja K_{oc} -arvo, massa- ja absorptiospektrit, NMR-spektritiedot, mahdolliset isomeerit sekä muut olennaiset fysikaaliset ominaisuudet.

5.3 *Lisäaineen fysikaalis-kemialliset, tekniset ja biologiset ominaisuudet*

5.3.1 Lisäaineen pysyvyys altistettaessa ympäristötekijöille, kuten valolle, lämpötiloille, pH:lle, kosteudelle ja hapelle. Ehdotettu säilyvyysaika.

5.3.2 Pysyvyys esiseosten ja rehujen valmistuksen aikana; erityisesti pysyvyys ennakoituissa prosessointiolosuhteissa (lämpö, kosteus, paine/leikkausvoima ja aika). Mahdolliset hajoamistuotteet.

5.3.3 Pysyvyys määritellyissä olosuhteissa esiseosten ja rehujen varastoinnin aikana. Ehdotettu säilyvyysaika.

5.3.4 Muut olennaiset fysikaalis-kemialliset, teknologiset tai biologiset ominaisuudet, kuten dispergoituvuus, joka suotuisissa olosuhteissa saa aikaan ja ylläpitää homogeenisia seoksia esiseoksissa ja rehuissa; pölyämistä estävät ja antistaattiset ominaisuudet, dispergoituvuus nesteisiin.

5.4 *Tarkastusmenetelmät*

5.4.1 Kohdissa 2.1.3, 2.1.4, 2.2.3, 2.2.4, 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3 ja 2.3.4 lueteltujen kriteerien määrittämiseksi käytettävien menetelmien kuvaus.

5.4.2 Kuvaus kvalitatiivisista ja kvantitatiivisista analyysimenetelmistä, joilla määritetään vaikuttavan aineen merkkijäämät kohdekudoksista ja eläintuotteista.

5.4.3 Jos menetelmät on julkaistu, kirjallisuusviitteet saattavat riittää. Tällöin hakemukseen on liitettävä kopiot kyseisistä julkaisuista.

5.4.4 Tiedot vertailustandardien optimaalisista säilytysolosuhteista.

5.5 *Lisäaineen biologiset ominaisuudet*

5.5.1 Selvitys kokkidiostaattien ja muiden lääkkeenkaltaisten aineiden ennaltaehkäisevistä vaikutuksista (esim. sairastuvuus, kuolleisuus, ookystamäärä ja vauriot).

5.5.2 Selvitys muiden kuin kohdassa 5.5.1 lueteltujen, kotieläintuotantoon vaikuttavien lisäaineiden vaikutuksista rehunkulutukseen, eläinten painoon, rehun hyötysuhteeseen, tuotteen laatuun ja tuotokseen sekä muihin eläimen, ympäristön, tuottajan ja kuluttajan kannalta myönteisiin tekijöihin.

5.5.3 Teknologisten lisäaineiden olennaiset teknologiset vaikutukset.

5.5.4 Mahdolliset haittavaikutukset, käytön esteet tai varoitukset (kohde-eläimen, kuluttajan ja ympäristön kannalta), myös biologiset vuorovaikutukset, perusteluineen. Vaikuttavan aineen muille käyttötavoille asetetut ADI- tai MRL-arvot on eriteltävä.

5.6 *Mahdollisten jäämien määrä ja laatu kohdekudoksissa, jos jäämiä on havaittu eläintuotteissa lisäaineen normaalin käytön jälkeen*

5.7 *Mahdolliset ADI- ja MRL-arvot sekä varoaika*

5.8 Muut lisäaineen tunnistamiseen soveltuvat ominaisuudet

5.9 Käyttöolosuhteet

5.10 Päivämäärä

6 VI luku: Tunnistamislomakkeen malli

1 Lisäaineen tunnistaminen

1.1 Lisäaineen tyyppi

1.2 Fysikaalinen olomuoto

1.3 Laadullinen ja määrällinen koostumus

1.4 Lisäaineen ja jäämien analyysimenetelmä

1.5 Yhteisön rekisterinumero (EC-numero)

1.6 Pakkaus

2 Vaikuttavaa ainetta koskevat erittelyt

2.1 Yleisnimi, kemiallinen nimi, CAS-numero

– Yleisnimi

– Kemiallinen nimi (IUPAC)

– CAS-numero

2.2 Empiirinen kaava

3 Lisäaineen fysikaalis-kemialliset, teknologiset ja biologiset ominaisuudet

3.1 Lisäaineen pysyvyys

3.2 Pysyvyys esiseosten ja rehujen valmistuksen aikana

3.3 Pysyvyys esiseosten ja rehujen varastoinnin aikana

3.4 Muut ominaisuudet

4 Käyttöolosuhteet

4.1 Eläinlaji tai -ryhmä, mahdollisesti määriteltä enimmäisikä

4.2 Vähimmäis- ja enimmäispitoisuus rehuissa

4.3 Käytön esteet, vuorovaikutukset

4.4 Varoitukset

5 Aineen liikkeeseen laskemisesta vastaava henkilö

5.1 Nimi

5.2 Osoite

5.3 Rekisteröintinumero

6 Valmistaja

6.1 Nimi

6.2 Osoite

6.3 Laitoksen tai välittäjän hyväksymis- tai rekisteröintinumero

7 Päivämäärä

7 **VII luku: Lisäaineiden hyväksynnän uudistaminen, kun hyväksyntään vaaditaan liikkeeseen laskemisesta vastaavaa henkilöä**

1 Yleistä

Ajan tasalla oleva hakemusasiakirja ja erityisselvitys on laadittava uusimpien ohjeiden mukaisesti sekä lueteltava kaikki mahdolliset muutokset, jotka on tehty liikkeeseen laskemishyväksynnän tai sen viimeisimmän muutoksen jälkeen.

On varmistettava, että erillisselvitykseen ja turvallisuusosaan on sisällytetty kaikki lisäaineen kannalta olennainen uusi tieto ja näihin hakuohjeisiin tehtyjen muutosten perusteella vaadittavat tiedot.

Tietoja on annettava myös lisäaineen hyväksynnästä maailman laajuisesti ja myyntimääristä.

2 Vaikuttavan aineen ja lisäaineen samanlaisuus

On osoitettava, ettei lisäaineen koostumusta, puhtautta tai aktiivisuutta ole muutettu verrattuna jo hyväksyttyyn lisäaineeseen. Kaikista muutoksista tuotantoprosessissa on ilmoitettava.

3 Tehokkuus

On osoitettava, että lisäaine säilyttää väitetyt tehokkuutensa Euroopan unionissa vallitsevilla eläintuotannon olosuhteissa hyväksynnän uudistamista koskevan hakemuksen jättöhetkellä. Tässä yhteydessä olisi esitettävä selvitys lisäaineen käytöstä ja sen tehon seurannasta saaduista yleisistä kokemuksista.

4 Mikrobiologia

Erityistä huomiota olisi kiinnitettävä mikrobilääkeresistenssin mahdolliseen kehittymiseen, kun lisäainetta käytetään pitkään käytännön olosuhteissa. Kokeet on sen vuoksi tehtävä kenttäolosuhteissa maatiloilla, joilla lisäainetta on käytetty jatkuvasti mahdollisimman kauan. Koeorganismeina olisi käytettävä useita yleisiä suolistobakteereja, joiden joukossa olisi oltava sopivasti valittuja endogeenisiä ja eksogeenisiä gram-positiivisia ja gram-negatiivisia organismeja.

Jos kokeet osoittavat resistenssin muuttuneen verrattuna alkuperäisiin lukuihin, on selvitettävä resistenttien bakteerien mahdollinen ristiresistenssi sellaisia antibiootteja vastaan, joita käytetään tartuntatautien hoidossa ihmisillä ja eläimillä. Tärkeimpiä ovat lisäaineen kanssa samaan ryhmään kuuluvat antibiootit, mutta myös muut antibioottiryhmät tulee tutkia.

Seurantaohjelmien tulokset pitää raportoida.

5 Turvallisuus

On osoitettava, että lisäaine on nykytietämyksen perusteella edelleen turvallinen hyväksytyissä olosuhteissa kohde-eläinlajeille, kuluttajille, työntekijöille ja ympäristölle. Hakijan on esitettävä ajan tasalla oleva turvallisuuskatsaus, joka käsittää ajan tuotteen liikkeeseen laskemista koskevasta hyväksynnästä tai sen viimeisimmästä uusimisesta lähtien. Sen pitää sisältää seuraavaa:

- raportit haittavaikutuksista, myös onnettomuuksista, (aiemmin tuntemattomista vaikutuksista, kaikista vakavista vaikutuksista, tunnettujen vaikutusten yleistymisestä) kohde-eläimille, työntekijöille ja ympäristölle – haittavaikutusraportissa olisi ilmoitettava vaikutustapa, sen kohteena olleiden yksilöiden tai organismien määrä, lopputulos, käyttöolosuhteet sekä arvio syy-seuraussuhteesta,
- raportit aiemmin tuntemattomista vuorovaikutuksista ja ristikontaminaatioista,
- tarvittaessa tiedot jäämäseurannasta,
- muut lisäaineen turvallisuuteen liittyvät tiedot.

Ellei jonkin tekijän osalta toimiteta lisätietoja, tämä on selvästi perusteltava.

8 **VIII luku: Uusi hakija, joka perustaa hakemuksensa sellaisen lisäaineen ensimmäiseen hyväksyntään, johon vaaditaan liikkeeseen laskemisesta vastaavaa henkilöä**

Koska tässä tilanteessa voidaan viitata alkuperäistä hyväksyntää varten toimitettujen tietojen arviointiin, direktiivin 9 c artiklan 3 kohdan mukaista hakemusta varten laadittavien asiakirjojen on täytettävä vain seuraavat vaatimukset:

Lisäainetta voidaan tätä tarkoitusta varten pitää identtisenä, jos vaikuttavan aineen ja muiden ainesosien laadullinen ja määrällinen koostumus ja puhtaus ovat olennaisesti samankaltaisia, valmiste on sama ja käyttöolosuhteet identtiset.

Tällaisille tuotteille ei yleensä tarvitse toistaa farmakologisia, toksikologisia ja tehokkuuskokeita vaan suppeampi hakemus riittää. Siihen on sisällytettävä asiantuntijaraportteja.

- Osa II on toimitettava kokonaisuudessaan samoin kuin erillisselvitys.
- Hakemuksessa olevilla tiedoilla on osoitettava, että lisäaineen fysikaaliset ja kemialliset ominaisuudet vastaavat olennaisella tavalla jo käytössä olevaa tuotetta.
- Hakemuksessa on vahvistettava, etteivät lisäainetta koskevassa tieteellisessä kirjallisuudessa olevat uudet tiedot muuta alkuperäistä tehokkuusarviota, joka on tehty, kun alkuperäisen lisäaineen liikkeeseen laskeminen on hyväksytty.
- Erityistä huomiota olisi kiinnitettävä mikrobilääkeresistenssin mahdolliseen kehittymiseen, kun lisäainetta käytetään pitkään käytännön olosuhteissa. Kokeet on sen vuoksi tehtävä kenttäolosuhteissa maatiloilla, joilla lisäainetta on käytetty jatkuvasti mahdollisimman kauan. Koeorganismeina olisi käytettävä useita yleisiä suolistobakteereja, joiden joukossa olisi oltava sopivasti valittuja endogeenisiä ja eksogeenisiä gram-positiivisia ja gram-negatiivisia organismeja.
- Jos kokeet osoittavat resistenssin muuttuneen verrattuna alkuperäisiin lukuihin, on selvitettävä resistenttien bakteerien mahdollinen ristiresistenssi sellaisia antibiootteja vastaan, joita käytetään tartuntatautien hoidossa ihmisillä ja eläimillä. Tärkeimpiä ovat lisäaineen kanssa samaan ryhmään kuuluvat antibiootit, mutta myös muut antibioottiryhmät tulee tutkia.
- On osoitettava, että lisäaine on nykytietämyksen perusteella edelleen turvallinen hyväksytyissä olosuhteissa kohde-eläinlajeille, kuluttajille, työntekijöille ja ympäristölle.
- Hakijan on vahvistettava, että varoaika on MRL-arvon mukainen.

II OSA

MIKRO-ORGANISMIT JA ENTSYYMIT⁽¹⁾

⁽¹⁾ Katso komission direktiivi 94/40/EY (EYVL L 208, 11.8.1994, s. 15), sellaisena kuin se on muutettuna direktiivillä 95/11/EY.