



Raad van de  
Europese Unie

Brussel, 19 mei 2022  
(OR. fr)

9161/22  
ADD 1

AGRILEG 71

### BEGELEIDENDE NOTA

---

van:	de Europese Commissie
ingekomen:	12 mei 2022
aan:	het secretariaat-generaal van de Raad
nr. Comdoc.:	D076407/05 ANNEXES 1 to 2
Betreft:	BIJLAGEN bij VERORDENING (EU) .../... VAN DE COMMISSIE tot wijziging van Verordening (EU) nr. 283/2013 wat betreft de informatie die moet worden ingediend voor werkzame stoffen en de specifieke gegevensvereisten voor micro-organismen

---

Hierbij gaat voor de delegaties document D076407/05 ANNEXES 1 to 2.

---

Bijlage: D076407/05 ANNEXES 1 to 2

Brussel, **XXX**  
SANTE/12040/2020 ANNEX Rev. 2  
(POOL/E4/2020/12040/12040R2-EN  
ANNEX.docx)  
D076407/05  
[...] (2022) **XXX** draft

ANNEXES 1 to 2

## **BIJLAGEN**

**bij**

### **VERORDENING (EU) .../... VAN DE COMMISSIE**

**tot wijziging van Verordening (EU) nr. 283/2013 wat betreft de informatie die moet worden ingediend voor werkzame stoffen en de specifieke gegevensvereisten voor micro-organismen**

## **BIJLAGE I**

### “Inleiding

#### **Aard, vergaring en voorstelling van de voor te leggen gegevens**

Er moet een dossier overeenkomstig deel A worden ingediend indien de werkzame stof:

- a) een chemische stof is (met inbegrip van zowel signaalstoffen als extracten van biologisch materiaal); of
- b) een metabool is die wordt geproduceerd door een micro-organisme wanneer:
  - de metabool wordt gezuiverd uit het micro-organisme; of
  - de metabool niet wordt gezuiverd uit een producerend micro-organisme dat niet langer in staat is tot vermeerdering of tot overdracht van genetisch materiaal.

Er moet een dossier overeenkomstig deel B worden ingediend indien de werkzame stof bestaat uit:

- a) een micro-organisme in de vorm van één stam, of in de vorm van een kwalitatief gedefinieerde combinatie van stammen zoals die in de natuur voorkomen of zoals die industrieel worden geproduceerd, of
- b) een micro-organisme in de vorm van één stam, of in de vorm van een kwalitatief gedefinieerde combinatie van stammen zoals die in de natuur voorkomen of zoals die industrieel worden geproduceerd, en een of meer door het micro-organisme geproduceerde metabolieten waarvan wordt beweerd dat zij deel uitmaken van de werking van een gewasbeschermingsmiddel (d.w.z. wanneer de toepassing van de uit het micro-organisme gezuiverde metabool(en) niet de geclaimde gewasbeschermende werking zou veroorzaken).

1. Voor de toepassing van deze bijlage wordt verstaan onder:

- 1) **“werkzaamheid”**: een maat die betrekking heeft op het algemene effect van de toepassing van een gewasbeschermingsmiddel op het landbouwsysteem waarin het wordt gebruikt (d.w.z. een maat die positieve effecten van de behandeling bij de uitvoering van de gewenste gewasbeschermingsactiviteit en negatieve effecten, zoals de ontwikkeling van resistentie, fytotoxiciteit of vermindering van de kwalitatieve of kwantitatieve opbrengst, omvat);
- 2) **“relevante onzuiverheid”**: een chemische onzuiverheid die van belang is voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu;
- 3) **“doeltreffendeid”**: het vermogen van het gewasbeschermingsmiddel om wat de gewenste gewasbeschermingsactiviteit betreft een positief effect te hebben;
- 4) **“toxiciteit”**: de mate van aantasting of schade aan een organisme die wordt veroorzaakt door een toxine of een giftige stof;
- 5) **“toxine”**: een stof die in levende cellen of organismen wordt geproduceerd en die een levend organisme kan aantasten of beschadigen.

De ingediende informatie moet aan de voorschriften van de punten 1.1 tot en met 1.14 voldoen.

- 1.1. De gegevens moeten volstaan om de te voorziene risico's die de werkzame stof, onmiddellijk dan wel na verloop van tijd voor mensen, met inbegrip van kwetsbare groepen, dieren of het milieu kan opleveren, te evalueren, en ten minste de gegevens en de resultaten van de in deze bijlage vermelde studies omvatten.
- 1.2. Informatie met inbegrip van bekende gegevens over mogelijk schadelijke gevolgen van de werkzame stof, haar metabolieten en onzuiverheden voor de gezondheid van mens of dier of over hun mogelijke aanwezigheid in het grondwater moet worden vermeld.
- 1.3. Informatie met inbegrip van bekende gegevens over mogelijk onaanvaardbare gevolgen van de werkzame stof, haar metabolieten en onzuiverheden voor het milieu, planten en plantaardige producten moet worden vermeld.
- 1.4. Alle relevante gegevens uit de openbare aan collegiale toetsing onderworpen wetenschappelijke literatuur over de werkzame stof, relevante metabolieten en, voor zover relevant, afbraak- of reactieproducten en gewasbeschermingsmiddelen die de werkzame stof bevatten, en over de neveneffecten op de gezondheid van mens en dier, het milieu en organismen van niet-doelsoorten moeten worden vermeld. Er moet een samenvatting van die gegevens worden overgelegd.
- 1.5. Er moet een volledig en objectief verslag en een volledige beschrijving van het verrichte onderzoek worden overgelegd. Deze gegevens zijn niet vereist wanneer een verantwoording wordt verstrekt waaruit blijkt dat:
  - a) het gezien de aard van het gewasbeschermingsmiddel of de voorgestelde toepassingen of uit wetenschappelijk oogpunt niet noodzakelijk is om de gegevens te verstrekken; of
  - b) het technisch niet mogelijk is om de gegevens te verstrekken.
- 1.6. Het gelijktijdige gebruik van de werkzame stof als biocide of in de diergeneeskunde moet worden gerapporteerd. Als degene die een aanvraag indient voor de toelating van de werkzame stof in het gewasbeschermingsmiddel, dezelfde persoon is als degene die verantwoordelijk is voor de aanmelding van de werkzame stof als biocide of als diergeneesmiddel, moet een samenvatting van alle voor de toelating van het biocide of diergeneesmiddel overgelegde relevante gegevens worden overgelegd. Indien relevant moet die samenvatting toxicologische referentiewaarden en MRL-voorstellen omvatten, waarbij rekening moet worden gehouden met eventuele cumulatieve blootstelling die voortvloeit uit verschillende toepassingen van dezelfde stof op basis van door de bevoegde autoriteiten van de Unie aanvaarde wetenschappelijke methoden, en moet eveneens informatie over de residuen, toxicologische gegevens, alsmede over het gebruik van het gewasbeschermingsmiddel worden bijgevoegd. Als degene die een aanvraag indient voor de toelating van de werkzame stof in het gewasbeschermingsmiddel, niet dezelfde persoon is als degene die verantwoordelijk is voor de aanmelding van de werkzame stof als biocide of als diergeneesmiddel, moet een samenvatting van alle beschikbare gegevens worden overgelegd.
- 1.7. Voor zover relevant worden de gegevens verkregen aan de hand van testmethoden die zijn opgenomen in de in deel 6 bedoelde lijst.

Indien er geen geschikte internationaal of nationaal erkende testrichtsnoeren bestaan, moet er gebruikgemaakt worden van een testprotocol dat met de bevoegde autoriteiten van de Unie is besproken en door hen is erkend. Indien van de testrichtsnoeren wordt afgeweken, moet dit worden beschreven en verantwoord.

- 1.8. Er moet een volledige omschrijving van de gebruikte testmethoden worden gegeven.
- 1.9. De gegevens moeten een lijst met eindpunten voor de werkzame stof omvatten, indien relevant.
- 1.10. Voor zover relevant worden de gegevens verkregen in overeenstemming met Richtlijn 2010/63/EU van het Europees Parlement en de Raad<sup>1</sup>.
- 1.11. De informatie over de werkzame stof moet, samen met de informatie over een of meer gewasbeschermingsmiddelen die de werkzame stof bevatten en, in voorkomend geval, met de informatie over beschermstoffen, synergisten en andere bestanddelen van het gewasbeschermingsmiddel, volstaan om:
  - a) een beoordeling mogelijk te maken van de risico's voor de mens, die verbonden zijn aan de hantering en het gebruik van gewasbeschermingsmiddelen die de werkzame stof bevatten;
  - b) voor chemische werkzame stoffen: een beoordeling mogelijk te maken van de risico's voor de gezondheid van mens en dier als gevolg van residuen van de werkzame stof en haar relevante metabolieten, onzuiverheden, en indien relevant, afbraak- en reactieproducten in water, lucht, levensmiddelen en diervoeders;
  - c) voor werkzame stoffen in de vorm van micro-organismen: een beoordeling mogelijk te maken van de risico's voor de gezondheid van mens en dier als gevolg van residuen van de zorgwekkende metabolieten in water, lucht, levensmiddelen en diervoeders;
  - d) voor chemische werkzame stoffen: de verspreiding, de lotgevallen en het gedrag van de werkzame stof en de toxicologisch of ecologisch significante metabolieten en afbraak- en reactieproducten in het milieu, alsmede het tijdsverloop daarvan, te voorspellen;
  - e) een beoordeling mogelijk te maken van de effecten op niet-doelsoorten en de effecten op het gedrag van niet-doelsoorten (zowel flora als fauna) die naar verwachting blootgesteld zullen worden aan de werkzame stof, de relevante metabolieten en, voor zover relevant, aan de uit toxicologisch, pathogeen of ecologisch oogpunt significante afbraak- of reactieproducten ervan. De effecten kunnen het gevolg zijn van eenmalige, langdurige of herhaalde blootstelling en kunnen rechtstreeks of, indien relevant, onrechtstreeks en omkeerbaar of onomkeerbaar zijn;
  - f) de effecten op de biodiversiteit en het ecosysteem te evalueren;
  - g) na te gaan welke niet-doelsoorten en -populaties risico lopen bij blootstelling;
  - h) een evaluatie mogelijk te maken van de risico's op de korte en de lange termijn voor niet-doelsoorten — populaties, gemeenschappen en processen;
  - i) de chemische werkzame stof ten aanzien van het gevaar in te delen in overeenstemming met Verordening (EG) nr. 1272/2008 van het Europees Parlement en de Raad<sup>2</sup>;

---

<sup>1</sup> Richtlijn 2010/63/EU van het Europees Parlement en de Raad van 22 september 2010 betreffende de bescherming van dieren die voor wetenschappelijke doeleinden worden gebruikt (PB L 276 van 20.10.2010, blz. 33).

<sup>2</sup> Verordening (EG) nr. 1272/2008 van het Europees Parlement en de Raad van 16 december 2008 betreffende de indeling, etikettering en verpakking van stoffen en mengsels, tot wijziging en intrekking

- j) de pictogrammen, signaalwoorden en relevante gevarenaanduidingen en veiligheidsaanbevelingen op het etiket ter bescherming van de gezondheid van mens en dier, van niet-doelsoorten en het milieu te specificeren;
- k) waar relevant een aanvaardbare dagelijkse inname (ADI) voor de mens vast te stellen;
- l) waar relevant aanvaardbare niveaus van blootstelling van de toediener (AOEL) vast te stellen;
- m) waar relevant een acute referentiedosis (ARfD) voor de mens vast te stellen;
- n) maatregelen voor eerste hulp en adequate diagnostische en therapeutische maatregelen bij vergiftiging of infectie van de mens vast te stellen;
- o) voor chemische werkzame stoffen: waar relevant de isomeersamenstelling en de mogelijke metabole omzetting van de isomeren vast te stellen;
- p) waar relevant residudefinities vast te stellen die geschikt zijn voor risicobeoordelingen;
- q) waar relevant residudefinities vast te stellen die geschikt zijn voor toezichts- en handhavingsdoeleinden;
- r) een risicobeoordeling mogelijk te maken van de blootstelling van consumenten, met inbegrip van een beoordeling van de cumulatieve risico's van blootstelling aan meer dan één werkzame stof, waar relevant;
- s) een schatting mogelijk te maken van de blootstelling van toedieners, werknemers, bewoners of omstanders, met inbegrip van de cumulatieve blootstelling aan meer dan een werkzame stof, waar relevant;
- t) waar relevant maximumresidugehalten en concentratie-/verduunningsfactoren vast te stellen in overeenstemming met Verordening (EG) nr. 396/2005 van het Europees Parlement en de Raad<sup>3</sup>;
- u) een evaluatie mogelijk te maken van aard en omvang van de risico's voor mensen en dieren (soorten die gewoonlijk door de mens worden gevoed en gehouden of die voedsel produceren), evenals van de risico's voor niet tot de doelsoorten behorende gewervelde dieren;
- v) maatregelen vast te stellen die nodig zijn om de vastgestelde risico's voor de gezondheid van mens en dier, het milieu en/of niet-doelsoorten te beperken;
- w) voor chemische werkzame stoffen: te bepalen of de werkzame stof al dan niet als persistente organische verontreinigende stof (POP), persistente, bioaccumulerende en toxische stof (PBT) of zeer persistente en zeer bioaccumulerende stof (vPvB) aangemerkt moet worden, overeenkomstig de criteria die zijn vastgelegd in bijlage II bij Verordening (EG) nr. 1107/2009;
- x) te beslissen of de werkzame stof al dan niet moet worden goedgekeurd;

---

van de Richtlijnen 67/548/EEG en 1999/45/EG en tot wijziging van Verordening (EG) nr. 1907/2006 (PB L 353 van 31.12.2008, blz. 1).

<sup>3</sup> Verordening (EG) nr. 396/2005 van het Europees Parlement en de Raad van 23 februari 2005 tot vaststelling van maximumgehalten aan bestrijdingsmiddelenresiduen in of op levensmiddelen en diervoeders van plantaardige en dierlijke oorsprong en houdende wijziging van Richtlijn 91/414/EEG van de Raad (PB L 70 van 16.3.2005, blz. 1).

- y) voor chemische werkzame stoffen: te bepalen of de werkzame stof al dan niet in aanmerking komt om te worden vervangen in overeenstemming met de criteria die zijn vastgelegd in bijlage II bij Verordening (EG) nr. 1107/2009;
  - z) te bepalen of de werkzame stof al dan niet moet worden aangemerkt als een werkzame stof waaraan weinig risico is verbonden in overeenstemming met de criteria die zijn vastgelegd in bijlage II bij Verordening (EG) nr. 1107/2009;
  - aa) te bepalen welke beperkingen en voorwaarden moeten worden gesteld aan goedkeuringen.
- 1.12. Waar relevant worden proeven opgezet en gegevens geanalyseerd met gebruikmaking van adequate statistische methoden. Details van de statistische analyse moeten op transparante wijze worden vermeld.
- 1.13. In blootstellingsberekeningen moet verwezen worden naar door de Europese Autoriteit voor voedselveiligheid aanvaarde wetenschappelijke methoden, voor zover beschikbaar. Het gebruik van eventuele aanvullende methoden moet worden verantwoord.
- 1.14. Voor elk deel van deze bijlage moet een samenvatting van alle gegevens, informatie en evaluaties worden ingediend. Deze samenvatting moet een gedetailleerde en kritische beoordeling omvatten in overeenstemming met artikel 4 van Verordening (EG) nr. 1107/2009.
- 2.** De vereisten die in deze bijlage zijn vastgesteld, vormen de minimale reeks gegevens die overgelegd moeten worden. Om andere specifieke omstandigheden, specifieke blootstellingsscenario's en specifieke gebruikspatronen dan die waarmee bij de goedkeuring rekening is gehouden, aan te pakken, kunnen de lidstaten aanvullende voorschriften vaststellen op nationaal niveau. Bij het opzetten van proeven onder voorbehoud van goedkeuring door de lidstaat waar de aanvraag is ingediend, besteedt de aanvrager zorgvuldig aandacht aan de milieu-, klimatologische en agronomische omstandigheden.
- 3. Goede laboratoriumpraktijken (GLP)**
- 3.1. De proeven en analyses moeten worden uitgevoerd overeenkomstig de beginselen die zijn vastgelegd in Richtlijn 2004/10/EG van het Europees Parlement en de Raad<sup>4</sup>, wanneer wordt getest om gegevens over de eigenschappen of de veiligheid voor de gezondheid van mens of dier of voor het milieu te verkrijgen.
- 3.2. In afwijking van punt 3.1. geldt het volgende:
- a) voor werkzame stoffen in de vorm van micro-organismen mogen de proeven en analyses die worden uitgevoerd om gegevens te verkrijgen over de eigenschappen en de veiligheid ervan met betrekking tot andere aspecten dan de gezondheid van de mens, worden uitgevoerd door officiële of officieel erkende testinrichtingen of -organisaties die ten minste aan de in de punten 3.2 en 3.3 van de inleiding van de bijlage bij Verordening (EU) nr. 284/2013 van de Commissie<sup>5</sup> vastgestelde eisen voldoen;

---

<sup>4</sup> Richtlijn 2004/10/EG van het Europees Parlement en de Raad van 11 februari 2004 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen inzake de toepassing van de beginselen van goede laboratoriumpraktijken en het toezicht op de toepassing ervan voor tests op chemische stoffen (PB L 50 van 20.2.2004, blz. 44).

<sup>5</sup> Verordening (EU) nr. 284/2013 van de Commissie van 1 maart 2013 tot vaststelling van de gegevensvereisten voor gewasbeschermingsmiddelen overeenkomstig Verordening (EG) nr. 1107/2009

- b) voor proeven en analyses voor het verkrijgen van de krachtens deel A, punten 6.3 en 6.5.2, vereiste gegevens over minder belangrijke gewassen:
- mag de veldfase zijn uitgevoerd door officiële of officieel erkende testinrichtingen of -organisaties die aan de in de punten 3.2 en 3.3 van de inleiding van de bijlage bij Verordening (EU) nr. 284/2013 vastgestelde eisen voldoen;
  - moet de analysefase, voor zover die niet wordt uitgevoerd in overeenstemming met de beginselen van goede laboratoriumpraktijken (“GLP-beginselen”), worden uitgevoerd door laboratoria die voor de desbetreffende methode geaccrediteerd zijn, in overeenstemming met de Europese norm EN ISO/IEC 17025 “Algemene eisen voor de competentie van beproevings- en kalibratielaboratoria”;
- c) onderzoek dat vóór de toepassing van deze verordening is uitgevoerd, mag, ook al voldoet het niet volledig aan de GLP-beginselen of de bestaande testmethoden, in de beoordeling worden opgenomen indien het in overeenstemming met wetenschappelijk gevalideerde testrichtsnoeren wordt uitgevoerd, zodat dierproeven niet herhaald hoeven te worden, met name voor onderzoek naar de carcinogeniteit en reprotoxiciteit. Deze afwijking van punt 3.1. geldt met name voor studies met gewervelde diersoorten.

#### **4. Testmateriaal**

- 4.1. Er moet een gedetailleerde beschrijving (specificatie) van het gebruikte testmateriaal worden gegeven. In proeven met de werkzame stof moet worden gewerkt met testmateriaal met dezelfde specificaties als de stof die zal worden gebruikt bij de industriële productie van de toe te laten gewasbeschermingsmiddelen, behalve bij radioactief gemerkte chemische stoffen of de gezuiverde chemische werkzame stof.
- 4.2. Onderzoek dat wordt uitgevoerd met gebruikmaking van een in een laboratorium of bij productie in een proefinstallatie geproduceerde werkzame stof, moet worden herhaald met gebruikmaking van de werkzame stof zoals die wordt geproduceerd, tenzij de aanvrager kan aantonen dat het gebruikte testmateriaal in essentie identiek is, met het oog op de toxicologische, pathologische, ecotoxicologische, milieu- en residu-toetsing en -beoordeling. In geval van twijfel moeten er opschalingsonderzoeken worden overgelegd, op basis waarvan beoordeeld kan worden of herhaling van het onderzoek noodzakelijk is.
- 4.3. Wanneer onderzoek wordt uitgevoerd met gebruikmaking van een werkzame stof van een andere zuiverheid of die andere onzuiverheden of niveaus van onzuiverheden bevat dan de technische specificatie, of van een werkzame stof die een mengsel is van bestanddelen, moet het belang van die verschillen worden vermeld op basis van gegevens of een wetenschappelijk onderzoek. In geval van twijfel moet passend onderzoek worden overgelegd met gebruikmaking van de werkzame stof zoals die wordt geproduceerd voor de handel, als basis voor een beslissing.
- 4.4. In geval van onderzoek waarbij de toediening zich uitstrekt over een bepaalde periode (bv. onderzoek bij herhaalde toediening), wordt van één en dezelfde batch van de werkzame stof gebruikgemaakt, indien voldoende stabiel. Als in een studie

---

van het Europees Parlement en de Raad betreffende het op de markt brengen van gewasbeschermingsmiddelen (PB L 93 van 3.4.2013, blz. 85).

verschillende doseringen van een stof worden gebruikt, moet informatie worden verstrekt over de relatie tussen de dosis en de nadelige effecten.

- 4.5. Wanneer voor chemische werkzame stoffen proeven worden uitgevoerd met gebruikmaking van een gezuiverde chemische werkzame stof ( $\geq 980$  g/kg) met een aangegeven specificatie, moet de zuiverheid van dergelijk testmateriaal zo hoog zijn als met de best beschikbare technologie kan worden verkregen en moet zij worden gerapporteerd. Gevallen waarin de zuiverheid minder dan 980 g/kg bedraagt, moeten worden verantwoord. Uit deze verantwoording moet duidelijk blijken dat al het technisch redelijkerwijs mogelijke is gedaan om de zuivere chemische werkzame stof te produceren.
- 4.6. Wanneer voor chemische werkzame stoffen radioactief gemerkt testmateriaal van de chemische werkzame stof wordt gebruikt, moeten de radioactieve merken zodanig worden aangebracht (op één punt of zo nodig op verschillende punten) dat de metabole en omzettingroutes beter kunnen worden opgehelderd, en de verspreiding van de werkzame stof, alsmede de metabolieten, de reactie- en de afbraakproducten daarvan beter kan worden onderzocht.

## **5. Proeven op gewervelde dieren**

- 5.1. Er worden enkel proeven op gewervelde dieren uitgevoerd als er geen andere gevalideerde methoden beschikbaar zijn. Alternatieve methoden zijn in-vitromethoden of in-silicomethoden. Ook worden methoden voor proeven in vivo die rekening houden met de beginselen van vermindering en verfijning van het gebruik van dieren aangemoedigd om het aantal dieren dat gebruikt wordt bij proeven tot een minimum te beperken.
- 5.2. Bij het opzetten van de testmethoden moet rekening worden gehouden met de beginselen van vervanging, vermindering en verfijning van het gebruik van gewervelde dieren, met name wanneer er passende gevalideerde methoden ter vervanging, vermindering of verfijning van dierproeven beschikbaar komen.
- 5.3. De onderzoeksopzetten moeten zorgvuldig vanuit ethisch oogpunt worden bekeken, rekening houdend met de mogelijkheden voor vermindering, verfijning en vervanging van dierproeven. Zo kan een aanvullend onderzoek worden vermeden door een of meerdere aanvullende dosisgroepen op te nemen of door vaker bloedmonsters te nemen tijdens een onderzoek.
6. Met het oog op informatieverstrekking en harmonisatie worden de lijst met testmethoden en de richtsnoeren voor de uitvoering van deze verordening gepubliceerd in het *Publicatieblad van de Europese Unie*. Die lijst wordt regelmatig geactualiseerd.”

**BIJLAGE II**

“DEEL B

WERKZAME STOFFEN IN DE VORM VAN MICRO-ORGANISMEN

# INHOUD

## INLEIDING VAN DEEL B

1. Identiteit van de aanvrager, identiteit van de werkzame stof en informatie over de productie
  - 1.1. Aanvrager
  - 1.2. Producent
  - 1.3. Identiteit, taxonomie en fylogenie van het micro-organisme
  - 1.4. Specificatie van het microbiële plaagbestrijdingsagens zoals geproduceerd
    - 1.4.1. Gehalte aan de werkzame stof
    - 1.4.2. Identiteit en kwantificering van additieven, relevante verontreinigende micro-organismen en relevante onzuiverheden
      - 1.4.2.1. Identiteit en kwantificering van additieven
      - 1.4.2.2. Identiteit van en gehalte aan relevante verontreinigende micro-organismen
      - 1.4.2.3. Identiteit en kwantificering van relevante onzuiverheden
    - 1.4.3. Analytisch profiel van batches
  - 1.5. Informatie over het productieproces en de controlemaatregelen voor de werkzame stof
    - 1.5.1. Productie en kwaliteitscontrole
    - 1.5.2. Aanbevolen methoden en voorzorgsmaatregelen bij hantering, opslag, vervoer of brand
    - 1.5.3. Procedures voor vernietiging of decontaminatie
2. Biologische kenmerken van het micro-organisme
  - 2.1. Oorsprong, voorkomen en gebruiksgeschiedenis
    - 2.1.1. Oorsprong en isolatiebron
    - 2.1.2. Voorkomen
    - 2.1.3. Gebruiksgeschiedenis
  - 2.2. Ecologie en levenscyclus van het micro-organisme
  - 2.3. Werkingsmechanisme op het doelorganisme en gastheerbereik
  - 2.4. Groeivereisten
  - 2.5. Infectiviteit voor het doelorganisme
  - 2.6. Verwantschap met bekende pathogenen voor mensen en pathogenen voor niet-doelorganismen
  - 2.7. Genetische stabiliteit en factoren die daarop van invloed zijn
  - 2.8. Informatie over zorgwekkende metabolieten
  - 2.9. Aanwezigheid van overdraagbare genen voor resistentie tegen antimicrobiële stoffen
3. Verdere informatie

- 3.1. Functie en doelorganisme
- 3.2. Beoogd toepassingsgebied
- 3.3. Beschermde of behandelde gewassen en producten
- 3.4. Informatie over de mogelijke ontwikkeling van resistentie in het (de) doelorganisme(n)
- 3.5. Gegevens uit de literatuur
4. Analysemethoden
  - 4.1. Methoden voor de analyse van het MPCA zoals geproduceerd
  - 4.2. Methoden om de dichtheid van het micro-organisme te bepalen en residuen te kwantificeren
5. Effecten op de gezondheid van de mens
  - 5.1. Medische gegevens
    - 5.1.1. Therapeutische maatregelen en maatregelen voor eerste hulp
    - 5.1.2. Medisch toezicht
    - 5.1.3. Informatie over sensibilisering en allergeniteit
    - 5.1.4. Directe waarneming
  - 5.2. Beoordeling van de mogelijke infectiviteit en pathogeniteit van het micro-organisme bij de mens
  - 5.3. Onderzoek naar infectiviteit en pathogeniteit van het micro-organisme
    - 5.3.1. Infectiviteit en pathogeniteit
      - 5.3.1.1. Orale infectiviteit en pathogeniteit
      - 5.3.1.2. Intratracheale/intranasale infectiviteit en pathogeniteit
      - 5.3.1.3. Eenmalige intraveneuze, intraperitoneale of subcutane blootstelling
    - 5.3.2. Celkweekstudie
  - 5.4. Specifiek onderzoek naar infectiviteit en pathogeniteit van het micro-organisme
  - 5.5. Informatie over en onderzoek naar de toxiciteit van metabolieten
    - 5.5.1. Informatie over metabolieten
    - 5.5.2. Aanvullend onderzoek naar de toxiciteit van zorgwekkende metabolieten
6. Residuen in of op behandelde producten, levensmiddelen en diervoeders
  - 6.1. Schatting van de blootstelling van consumenten aan residuen
  - 6.2. Verkrijgen van gegevens over residuen
7. Het voorkomen van het micro-organisme in het milieu, met inbegrip van lotgevallen en gedrag van zorgwekkende metabolieten
  - 7.1. Het voorkomen van het micro-organisme in het milieu
    - 7.1.1. Voorspelde dichtheid van het micro-organisme in het milieu
      - 7.1.1.1. Bodem
      - 7.1.1.2. Water

- 7.1.2. Blootstelling aan micro-organismen waarvan bekend is dat zij pathogeen zijn voor planten of voor andere organismen
- 7.1.3. Kwalitatieve blootstellingsbeoordeling van het micro-organisme
- 7.1.4. Experimentele blootstellingsgegevens van het micro-organisme
- 7.2. Lotgevallen en gedrag van zorgwekkende metabolieten
  - 7.2.1. Voorspelde concentratie in het milieu
  - 7.2.2. Kwalitatieve blootstellingsbeoordeling
  - 7.2.3. Experimentele blootstellingsgegevens
- 8. Ecotoxicologisch onderzoek
  - 8.1. Effecten op gewervelde landdieren
  - 8.2. Effecten op in het water levende organismen
    - 8.2.1. Effecten op vissen
    - 8.2.2. Effecten op ongewervelde waterdieren
    - 8.2.3. Effecten op algen
    - 8.2.4. Effecten op in het water levende macrofyten
  - 8.3. Effecten op bijen
  - 8.4. Effecten op niet tot de doelsoorten behorende geleedpotigen anders dan bijen
  - 8.5. Effecten op niet tot de doelsoorten behorende meso- en macro-organismen in de bodem
  - 8.6. Effecten op niet tot de doelsoorten behorende landplanten
  - 8.7. Aanvullend onderzoek naar het micro-organisme
  - 8.8. Informatie over en onderzoek naar de toxiciteit van metabolieten
    - 8.8.1. Informatie over metabolieten
    - 8.8.2. Aanvullend onderzoek naar de toxiciteit van zorgwekkende metabolieten

## INLEIDING VAN DEEL B

- i) Deze inleiding van deel B vormt een aanvulling op de inleiding van deze bijlage met punten die specifiek zijn voor werkzame stoffen in de vorm van micro-organismen.
- ii) Voor de toepassing van deel B wordt verstaan onder:
  - 1) **“stam”**: een genetische variant van een organisme op zijn taxonomische niveau (soort), dat bestaat uit de nakomelingen van één enkel isolaat in een reïncultuur afkomstig uit de oorspronkelijke matrix (bv. het milieu) en dat gewoonlijk bestaat uit een opeenvolging van culturen die uiteindelijk zijn afgeleid van één initiële kolonie;
  - 2) **“kolonievormende eenheid” (“kve”)**: een meeteenheid die wordt gebruikt om het aantal bacterie- of schimmelcellen in een monster te schatten die zich onder gecontroleerde groeiomstandigheden kunnen vermenigvuldigen, met als gevolg dat een of meer cellen zich voortplanten en vermenigvuldigen tot één zichtbare kolonie;
  - 3) **“internationale eenheid” (“IE”)**: een hoeveelheid van een stof die een specifiek effect teweegbrengt wanneer deze volgens een internationaal aanvaarde biologische procedure wordt getest;
  - 4) **“microbieel plaagbestrijdingsagens zoals geproduceerd” (microbial pest control agent, “MPCA zoals geproduceerd”)**: het resultaat van het productieproces van het (de) micro-organisme(n) dat (die) bestemd is (zijn) om als werkzame stof in gewasbeschermingsmiddelen te worden gebruikt en dat bestaat uit het (de) micro-organisme(n) en alle additieven, metabolieten (met inbegrip van zorgwekkende metabolieten), chemische onzuiverheden (met inbegrip van relevante onzuiverheden), verontreinigende micro-organismen (met inbegrip van relevante verontreinigende micro-organismen) en het verbruikte medium/de restfractie dat/die het resultaat is van het productieproces, of — in geval van continue productieprocessen waarbij een strikte scheiding tussen de productie van het micro-organisme (de micro-organismen) en het productieproces van het gewasbeschermingsmiddel niet mogelijk is — een niet-geïsoleerd tussenproduct;
  - 5) **“additief”**: een bestanddeel dat tijdens de productie van de werkzame stof aan de werkzame stof wordt toegevoegd om de microbiële stabiliteit te behouden en/of de hantering te vergemakkelijken;
  - 6) **“zuiverheid”**: het gehalte aan het micro-organisme dat in de relevante eenheden in het MPCA zoals geproduceerd aanwezig is en in een relevante eenheid wordt uitgedrukt, en het maximumgehalte aan tot bezorgdheid aanleiding gevende stoffen als deze worden geïdentificeerd;
  - 7) **“relevant verontreinigend micro-organisme”**: een pathogeen/infectieus micro-organisme dat per ongeluk aanwezig is in het MPCA zoals geproduceerd;
  - 8) **“uitgangsmateriaal”**: een startcultuur voor een microbiële stam die wordt gebruikt voor de productie van het MPCA zoals geproduceerd of het uiteindelijke gewasbeschermingsmiddel;
  - 9) **“verbruikt medium/restfractie”**: de fractie van het MPCA zoals geproduceerd die uit achtergebleven of verwerkte grondstoffen bestaat, en met uitzondering van het (de) micro-organisme(n) waaruit de werkzame stof

bestaat, en van de additieven, zorgwekkende metabolieten, relevante verontreinigende micro-organismen en relevante onzuiverheden;

- 10) **“grondstof”**: stoffen die in het productieproces van het MPCA zoals geproduceerd als substraat en/of buffermiddel worden gebruikt;
- 11) **“ecologische niche”**: een ecologische functie en feitelijke fysieke ruimte die door een bepaalde soort binnen de gemeenschap of het ecosysteem wordt bezet;
- 12) **“gastheerbereik”**: het scala van verschillende biologische gastheersoorten dat door een microbiële soort of stam kan worden geïnfecteerd;
- 13) **“infectiviteit”**: het vermogen van een micro-organisme om een infectie te veroorzaken;
- 14) **“infectie”**: het niet-opportunistisch binnenbrengen of binnenkomen van een micro-organisme in een vatbare gastheer, waarbij het micro-organisme zich kan voortplanten om nieuwe infectieuze eenheden te vormen en in de gastheer kan blijven bestaan, ongeacht of het micro-organisme al dan niet pathologische effecten of een ziekte veroorzaakt;
- 15) **“pathogeniteit”**: het niet-opportunistische vermogen van een micro-organisme om de gastheer bij infectie letsel en schade toe te brengen;
- 16) **“niet-opportunistisch”**: de omstandigheden waarin een micro-organisme een infectie uitoefent of letsel of schade toebrengt wanneer de gastheer niet wordt ondermijnd door een predisponerende factor (bv. een verzwakt immuunsysteem als gevolg van een factor die geen verband houdt met deze infectie);
- 17) **“opportunistische infectie”**: een infectie die zich voordoet in een gastheer die wordt ondermijnd door een predisponerende factor (bv. een verzwakt immuunsysteem als gevolg van een factor die geen verband houdt met deze infectie);
- 18) **“virulentie”**: de mate van pathogeniteit die een pathogeen micro-organisme in de gastheer kan uitoefenen;
- 19) **“virulentiefactor”**: een factor die de pathogeniteit/virulentie van een micro-organisme vergroot;
- 20) **“zorgwekkende metaboliet”**: een door het te beoordelen micro-organisme geproduceerde metaboliet met bekende toxiciteit of bekende relevante antimicrobiële activiteit, die in het MPCA zoals geproduceerd in concentraties aanwezig is die een risico kunnen vormen voor de gezondheid van mens en dier of voor het milieu, en/of waarvoor niet afdoende kan worden aangetoond dat de in-situproductie van de metaboliet niet relevant is voor de risicobeoordeling;
- 21) **“in-situproductie”**: de productie van een metaboliet door het micro-organisme na toepassing van het gewasbeschermingsmiddel dat dat micro-organisme bevat;
- 22) **“achtergrondniveau van een metaboliet”**: een niveau van een metaboliet dat waarschijnlijk zal voorkomen in relevante Europese milieutypen (met inbegrip van andere bronnen dan gewasbescherming) en/of in levensmiddelen en diervoeders (bv. eetbare delen van planten), wanneer de micro-organismen zich

in omstandigheden bevinden waarin ze kunnen groeien, zich kunnen reproduceren en die metaboliet kunnen produceren in aanwezigheid van een gastheer of bij de beschikbaarheid van bronnen van koolstof en nutriënten, waarbij uitgegaan wordt van hoge gastheerdichtheden en de ruime beschikbaarheid van nutriënten;

- 23) **“resistentie tegen antimicrobiële stoffen”** (antimicrobial resistance, “AMR”): het intrinsieke of verworven vermogen van een micro-organisme om zich te vermenigvuldigen in aanwezigheid van een antimicrobieel agens in concentraties die relevant zijn voor therapeutische maatregelen in de menselijke of diergeneeskunde, waardoor die stof therapeutisch onwerkzaam wordt;
- 24) **“antimicrobieel agens”**: een agens met antibacteriële, antivirale, antimycotische, antihelmintische of antiprotozoale eigenschappen in de vorm van een stof met een natuurlijke, halfsynthetische of synthetische oorsprong die bij in-vivoconcentraties door interactie met een specifiek doelwit micro-organismen doodt of hun groei remt;
- 25) **“verworven resistentie tegen antimicrobiële stoffen”**: een niet-intrinsieke en verworven nieuwe resistentie die een micro-organisme in staat stelt om te overleven of zich te vermenigvuldigen in aanwezigheid van een antimicrobiële stof in concentraties die hoger zijn dan de concentraties die wilde stammen van dezelfde soort remmen;
- 26) **“intrinsieke resistentie tegen antimicrobiële stoffen”**: alle inherente eigenschappen van een microbiële soort die de werking van antimicrobiële agentia beperken, waardoor het in de aanwezigheid van de antimicrobiële agentia bij concentraties die relevant zijn voor hun therapeutische toepassingen, kan overleven en zich kan vermenigvuldigen. De inherente eigenschappen van micro-organismen worden als niet overdraagbaar beschouwd en kunnen structurele kenmerken omvatten zoals het ontbreken van aangrijpingspunten voor geneesmiddelen, de ondoordringbaarheid van celomhullingen, de activiteit van multidrug-effluxpompen of de activiteit van metabole enzymen. Een gen voor resistentie tegen antimicrobiële stoffen wordt als intrinsiek beschouwd, als het zich op een chromosoom bevindt bij afwezigheid van een mobiel genetisch element, en het door de meeste wilde stammen van dezelfde soort wordt gedeeld;
- 27) **“relevante antimicrobiële activiteit”**: de antimicrobiële activiteit veroorzaakt door relevante antimicrobiële agentia;
- 28) **“relevante antimicrobiële agentia”**: alle antimicrobiële agentia die belangrijk zijn voor therapeutisch gebruik bij mens of dier, zoals beschreven in de meest recente versies van de volgende lijsten zoals die op het moment van indiening van het dossier beschikbaar zijn:
  - een bij Verordening (EU) 2021/1760 van de Commissie<sup>6</sup> en overeenkomstig artikel 37, lid 5, van Verordening (EU) 2019/6 van het Europees Parlement en de Raad<sup>7</sup> vastgestelde lijst, of

---

<sup>6</sup> Gedelegeerde Verordening (EU) 2021/1760 van de Commissie van 26 mei 2021 tot aanvulling van Verordening (EU) 2019/6 van het Europees Parlement en de Raad door vaststelling van de criteria voor de aanwijzing van antimicrobiële stoffen die moeten worden voorbehouden voor de behandeling van bepaalde infecties bij de mens (PB L 353 van 6.10.2021, blz. 1).

- de lijsten van de Wereldgezondheidsorganisatie<sup>8</sup> van kritisch belangrijke antimicrobiële stoffen, zeer belangrijke antimicrobiële stoffen en belangrijke antimicrobiële stoffen voor de menselijke geneeskunde;
- 29) “**viroïde**”: agens van een klasse van infectieuze agentia die bestaan uit een kleine RNA-streng die niet met een eiwit is geassocieerd. Het RNA codeert niet voor eiwitten en wordt niet vertaald; het wordt gerepliceerd door enzymen van gastheercellen;
- 30) “**voorspelde dichtheid in het milieu**”: een conservatieve schatting van de populatiedichtheid van het micro-organisme in de bodem of het oppervlaktewater bij toepassing overeenkomstig de gebruiksvoorwaarden, berekend op basis van de maximale toepassingsdoserings en het maximale aantal toepassingen per jaar van het gewasbeschermingsmiddel dat het micro-organisme bevat.
- iii) De informatie uit aan collegiale toetsing onderworpen wetenschappelijke literatuur als bedoeld in punt 1.4 van de inleiding wordt op het relevante taxonomische niveau van het micro-organisme (bv. stam, soort, geslacht) verstrekt. Er wordt uitgelegd waarom het gekozen taxonomische niveau relevant wordt geacht voor het desbetreffende gegevensvereiste.
- iv) Andere beschikbare informatiebronnen, zoals medische verslagen, kunnen ook in een samenvatting worden verstrekt en ingediend.
- v) Indien nodig of specifiek aangegeven in de gegevensvereisten worden de in deel A beschreven testrichtsnoeren ook voor dit deel gebruikt, nadat zij zodanig zijn aangepast dat zij geschikt zijn voor chemische verbindingen die aanwezig zijn in het MPCA zoals geproduceerd.
- vi) Wanneer er een proef wordt uitgevoerd, moet er overeenkomstig punt 1.4. een gedetailleerde beschrijving (specificatie) worden verstrekt van het gebruikte materiaal en de verontreinigingen daarvan. Wanneer bij onderzoek gebruik wordt gemaakt van micro-organismen die in een laboratorium of in een productiesysteem op proefschaal zijn aangemaakt, moet dat onderzoek worden herhaald met gebruikmaking van het MPCA zoals geproduceerd, tenzij kan worden aangetoond dat het gebruikte testmateriaal grotendeels identiek is aan het materiaal dat wordt gebruikt voor toetsing en beoordeling.
- vii) Indien de werkzame stof een genetisch gemodificeerd micro-organisme is, moet een kopie worden ingediend van de evaluatie van de gegevens betreffende de risicobeoordeling, overeenkomstig artikel 48 van Verordening (EG) nr. 1107/2009.
- viii) De beoordeling van de pathogeniteit en infectiviteit van micro-organismen moet worden gebaseerd op een aanpak op basis van bewijskracht, waarbij rekening wordt gehouden met het feit dat:
- dierproeven vanwege verschillen tussen mens en proefdier (bv. immuunsysteem, microbiom) niet altijd geschikt zijn voor extrapolatie naar mensen, en

<sup>7</sup> Verordening (EU) 2019/6 van het Europees Parlement en de Raad van 11 december 2018 betreffende geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik en tot intrekking van Richtlijn 2001/82/EG (PB L 4 van 7.1.2019, blz. 43).

<sup>8</sup> <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515528>

- micro-organismen een beperkt gastheerbereik kunnen hebben, waardoor niet altijd kan worden aangenomen dat een micro-organisme dat bij de geteste dieren geen ziekte veroorzaakt, hetzelfde resultaat oplevert bij de mens, en omgekeerd.
- ix) De informatie over het micro-organisme moet toereikend zijn om een evaluatie van het risico op resistentie tegen antimicrobiële stoffen mogelijk te maken.
- x) Totdat gevalideerde methoden voor het testen van sensibiliserende effecten veroorzaakt door micro-organismen op de huid en de luchtwegen beschikbaar zijn, moeten alle micro-organismen als potentiële sensibilisatoren worden beschouwd.

## **1. IDENTITEIT VAN DE AANVRAGER, IDENTITEIT VAN DE WERKZAME STOF EN INFORMATIE OVER DE PRODUCTIE**

### **1.1. Aanvrager**

De naam en het adres van de aanvrager moeten worden vermeld, evenals de naam, het adres, telefoonnummer en e-mailadres van een contactpersoon.

### **1.2. Producent**

De volgende informatie wordt verstrekt:

- a) de naam en het adres van de producent van de werkzame stof;
- b) de naam en het adres van iedere fabriek waar de werkzame stof wordt of zal worden geproduceerd;
- c) een contactpunt (bij voorkeur een centraal contactpunt), inclusief naam, telefoonnummer en e-mailadres.

Indien er na goedkeuring van het micro-organisme wijzigingen optreden in het adres of in het aantal producenten, moeten de vereiste gegevens opnieuw worden gemeld.

### **1.3. Identiteit, taxonomie en fylogenie van het micro-organisme**

De verstrekte informatie moet een ondubbelzinnige identificatie en karakterisering van het micro-organisme mogelijk maken.

- i) Op het moment van indiening van het dossier moet het micro-organisme bij een internationaal erkende kweekverzameling worden gedeponed. De contactgegevens van de kweekverzameling en het volgnummer moeten worden ingediend.
- ii) Het micro-organisme moet op basis van de meest recente wetenschappelijke informatie worden geïdentificeerd als ondubbelzinnig tot een bepaalde soort behorend en wordt met de naam van de stam vermeld, met inbegrip van elke andere aanduiding die relevant kan zijn voor het micro-organisme (bv. isolaatniveau, indien relevant voor virussen). De wetenschappelijke naam en taxonomische groep van het micro-organisme moeten worden vermeld. Dit omvat de traditionele linneaanse taxonomie (rijk, fylum, klasse, orde, familie, geslacht, soort en stam), evenals gevestigde, niet-hiërarchische fylogenetische taxa tussen deze linneaanse rangen, en elke andere benaming die relevant is voor het micro-organisme (bv. serovar, pathovar, biovar).
- iii) Alle bekende synonieme, alternatieve en oudere benamingen moeten worden verstrekt. Indien tijdens de ontwikkeling codeaanduidingen zijn gebruikt, moeten deze ook worden verstrekt.
- iv) Er moet een fylogenetische boom worden verstrekt, waarin ook het micro-organisme is opgenomen. De schaal van de fylogenetische boom moet zodanig worden gekozen dat hij relevante stammen en soorten omvat (bv. bij gebruik van read-across tussen verwante stammen of soorten om aan de gegevensvereisten te voldoen). Oudere benamingen van opgenomen micro-organismen of taxonomische groepen kunnen in de fylogenetische boom worden vermeld.
- v) Er moet worden vermeld of het micro-organisme een wilde stam dan wel een (spontane of geïnduceerde) mutant is, of dat het genetisch is gemodificeerd.

Indien het micro-organisme een mutant is of is gemodificeerd, moeten alle bekende verschillen in eigenschappen, met inbegrip van genetische verschillen, tussen het gemodificeerde micro-organisme en de wilde ouderstam worden vermeld. De voor de modificatie gebruikte techniek moet worden gerapporteerd.

#### **1.4. Specificatie van het microbiële plaagbestrijdingsagens zoals geproduceerd**

##### *1.4.1. Gehalte aan de werkzame stof*

Het minimum- en maximumgehalte aan het micro-organisme in het MPCA zoals geproduceerd, wordt afgeleid uit de analyse van vijf representatieve batches zoals aangegeven in punt 1.4.3 en wordt gerapporteerd. Het gehalte moet worden uitgedrukt in een geschikte microbiële eenheid die de werking van een gewasbeschermingsmiddel het best weergeeft, zoals het aantal actieve eenheden, kolonievormende eenheden of internationale eenheden per volume of gewicht, of in een andere voor de risicobeoordeling van het micro-organisme bruikbare eenheid. De bruikbaarheid van de microbiële eenheid die in het kader van de uit te voeren proeven wordt gebruikt, moet worden gemotiveerd. De desbetreffende eenheid moet consistent zijn gebruikt in de verstrekte studies en literatuurgegevens. Indien literatuurgegevens met verschillende eenheden worden verstrekt, moet een herberekening op basis van de gebruikte eenheden worden verstrekt.

Indien wordt beweerd dat een of meer metabolieten in het MPCA zoals geproduceerd, deel uitmaken van de werking van een gewasbeschermingsmiddel, moet het gehalte aan deze metabolieten worden vermeld overeenkomstig deel A, punt 1.9.

##### *1.4.2. Identiteit en kwantificering van additieven, relevante verontreinigende micro-organismen en relevante onzuiverheden*

Gegevens over additieven, relevante verontreinigende micro-organismen, relevante onzuiverheden en zorgwekkende metabolieten die aanwezig zijn in het MPCA zoals geproduceerd, worden direct afgeleid uit de analyse van vijf representatieve batches zoals aangegeven in punt 1.4.3 en worden gerapporteerd.

###### *1.4.2.1. Identiteit en kwantificering van additieven*

De identiteit, het minimum- en maximumgehalte in g/kg van elk additief in het MPCA zoals geproduceerd, moeten worden vermeld.

###### *1.4.2.2. Identiteit van en gehalte aan relevante verontreinigende micro-organismen*

De identiteit van en het maximumgehalte aan relevante verontreinigende micro-organismen in het MPCA zoals geproduceerd, moeten — uitgedrukt in de juiste eenheid — worden gerapporteerd.

###### *1.4.2.3. Identiteit en kwantificering van relevante onzuiverheden*

De identiteit van en het maximumgehalte aan chemische onzuiverheden in het MPCA zoals geproduceerd, die relevant zijn als gevolg van ongewenste toxicologische, ecotoxicologische of milieueigenschappen, moeten in g/kg worden gerapporteerd, met inbegrip van zorgwekkende metabolieten die door het micro-organisme als onzuiverheden in de productiebatch worden geproduceerd.

### 1.4.3. *Analytisch profiel van batches*

Er moeten ten minste vijf representatieve batches van de recente en huidige productie van het micro-organisme worden geanalyseerd. Elk van de representatieve batches moet een productiedatum dragen van de afgelopen vijf jaar. De productiedata van de representatieve batches en de grootte van de batches moeten worden vermeld.

Wanneer een werkzame stof in verschillende fabrieken wordt geproduceerd, moet de informatie die overeenkomstig dit punt is vereist, voor elke fabriek afzonderlijk worden verstrekt.

Indien de verstrekte gegevens betrekking hebben op een productie in een proefinstallatie, moeten de vereiste gegevens opnieuw worden verstrekt zodra er sprake is van voldoende ingeregelde productiemethoden en -procedures op industriële schaal. Waar beschikbaar moeten gegevens op industriële schaal worden overgelegd ter goedkeuring overeenkomstig Verordening (EG) nr. 1107/2009. Wanneer er geen gegevens beschikbaar zijn over de productie op industriële schaal, moet er een verantwoording worden gegeven.

## 1.5. **Informatie over het productieproces en de controlemaatregelen voor de werkzame stof**

### 1.5.1. *Productie en kwaliteitscontrole*

Er moet voor alle stappen van het productieproces informatie worden verstrekt over de wijze waarop het micro-organisme in bulk wordt geproduceerd. Deze informatie moet relevante beschrijvingen omvatten van:

- de grondstoffen;
- de sterilisatie van kweekmedia (bv. autoclaaf);
- het oorspronkelijk gehalte aan entmateriaal voor de kweekmedia (bv. aantal conidia/g droog kweekmedium);
- de kweek- en mediumomstandigheden (bv. pH, temperatuur, wateractiviteit ( $a_w$ ));
- de fase van de groeicurve en groeifase van het micro-organisme tijdens het productieproces;
- de verhouding vegetatieve cellen/(endo)sporen;
- het gistingsproces;
- de zuivering en cellulaire dehydratie;
- andere technische parameters (bv. centrifugeringsprotocollen).

Het type productieproces (bv. continu of in batches) moet worden vermeld.

Zowel de productiemethode/het productieproces als het middel zelf moet aan voortdurende kwaliteitsbewaking worden onderworpen, en de kwaliteitsborgingscriteria moeten worden verstrekt. Vooral het mogelijk voorkomen van spontane wijzigingen in de kenmerken van het micro-organisme moet worden bewaakt. Er moet worden aangegeven waar de kwaliteitsborgingsstappen in het proces worden uitgevoerd, en er moet worden beschreven hoe de monsters voor de kwaliteitsborgingsscreening worden genomen.

De technieken die worden gebruikt om de uniformiteit van het middel te garanderen, en de testmethoden voor normalisering, instandhouding en zuiverheid ervan,

waardoor de aanwezigheid van relevante verontreinigende micro-organismen en relevante onzuiverheden in het MPCA zoals geproduceerd, moet worden voorkomen, moeten worden beschreven en gespecificeerd.

Er moet informatie worden verstrekt over het mogelijke verlies van activiteit van startcultures, samen met overeenkomstige methoden om dit te beoordelen. Indien relevant moeten methoden worden beschreven, waarmee kan worden voorkomen dat het micro-organisme zijn effect op het doelorganisme verliest.

*1.5.2. Aanbevolen methoden en voorzorgsmaatregelen bij hantering, opslag, vervoer of brand*

Voor het MPCA zoals geproduceerd moet een veiligheidsinformatieblad worden verstrekt overeenkomstig artikel 31 van Verordening (EG) nr. 1907/2006<sup>9</sup>.

*1.5.3. Procedures voor vernietiging of decontaminatie*

Er moet een beschrijving worden gegeven van methoden om het MPCA zoals geproduceerd veilig te verwijderen of, indien nodig, om het micro-organisme niet-levensvatbaar te maken vóór de verwijdering van het MPCA zoals geproduceerd, en van methoden om verontreinigd verpakkingsmateriaal en ander materiaal te verwijderen (bv. chemische methoden of behandeling in een autoclaaf).

Er moet informatie worden verstrekt aan de hand waarvan de doeltreffendheid en de veiligheid van deze methoden kunnen worden vastgesteld.

---

<sup>9</sup> Verordening (EG) nr. 1907/2006 van het Europees Parlement en de Raad van 18 december 2006 inzake de registratie en beoordeling van en de autorisatie en beperkingen ten aanzien van chemische stoffen (Reach), tot oprichting van een Europees Agentschap voor chemische stoffen, houdende wijziging van Richtlijn 1999/45/EG en houdende intrekking van Verordening (EEG) nr. 793/93 van de Raad en Verordening (EG) nr. 1488/94 van de Commissie alsmede Richtlijn 76/769/EEG van de Raad en de Richtlijnen 91/155/EEG, 93/67/EEG, 93/105/EG en 2000/21/EG van de Commissie (PB L 396 van 30.12.2006, blz. 1).

## **2. BIOLOGISCHE KENMERKEN VAN HET MICRO-ORGANISME**

### **2.1. Oorsprong, voorkomen en gebruiksgeschiedenis**

#### *2.1.1. Oorsprong en isolatiebron*

De geografische locatie en het milieucompartiment (bv. substraat, gastheerorganismen) waaruit het micro-organisme is geïsoleerd, worden vermeld. De isolatiemethode van en de selectieprocedure voor het micro-organisme worden aangegeven.

#### *2.1.2. Voorkomen*

De geografische verspreiding van het micro-organisme wordt aangegeven.

Het (de) milieucompartiment(en) waarin het micro-organisme naar verwachting al voorkomt, wordt (worden) beschreven (bv. bodem, water, rhizosfeer, fyllosfeer, gastheerorganisme).

Indien relevant worden levensmiddelen of diervoeders waarin het micro-organisme naar verwachting al voorkomt, beschreven.

De in dit punt bedoelde informatie wordt verstrekt op het meest relevante hoogste taxonomische niveau (bv. stam, soort, geslacht) en de keuze voor het relevante hoogste taxonomische niveau wordt verantwoord.

#### *2.1.3. Gebruiksgeschiedenis*

Eerdere en huidige bekende toepassingen van het micro-organisme (bv. onderzoek, commerciële toepassingen en toepassingen die voor de aanbeveling van de status gekwalificeerd vermoeden van veiligheid<sup>10</sup> zijn geëvalueerd) moeten worden beschreven. De beschrijving moet zowel gewasbescherming als andere toepassingen omvatten (bv. toepassingen en/of beoordelingen uit hoofde van andere regelgevingskaders, bioremediëring, toepassingen in levensmiddelen en diervoeders).

De in dit punt bedoelde informatie wordt verstrekt op het meest relevante hoogste taxonomische niveau (bv. stam, soort, geslacht). De keuze van het relevante hoogste taxonomische niveau moet worden verantwoord.

### **2.2. Ecologie en levenscyclus van het micro-organisme**

De bekende levenscyclus (-cycli) van het micro-organisme, zijn levensstijl (bv. parasitair, saprofytair, endofytisch, pathogeen) en zijn ecologische niche(s) worden beschreven, evenals alle vormen die voor kunnen komen en de wijze van voortplanting.

Voor bacteriofagen moet informatie worden verstrekt over lysogene en lytische eigenschappen, indien van toepassing.

Voor schimmels en bacteriën moet, indien van toepassing, informatie worden verstrekt over:

- externe omstandigheden voor rustfasen, informatie over de weerstand van sporen tegen ongunstige milieuomstandigheden, overlevingstijd van de sporen en voorwaarden voor ontkiemen, en/of
- vorming van een biofilm.

---

<sup>10</sup> <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/qualified-presumption-safety-qps>

### **2.3. Werkingsmechanisme op het doelorganisme en gastheerbereik**

Alle beschikbare informatie over de werkingsmechanismen tegen het (de) doelorganisme(n) wordt verstrekt.

In het geval van een pathogeen of parasitair werkingsmechanisme op het doelorganisme wordt informatie verstrekt over de plaats van besmetting en de wijze van binnendringen in het doelorganisme, de infectieuze dosis en de gevoelige stadia van het doelorganisme. De resultaten van experimentele studies moeten worden gerapporteerd.

In het geval van een werkingsmechanisme dat is gebaseerd op een zorgwekkende metaboliet die door het te beoordelen micro-organisme wordt geproduceerd en die is geïdentificeerd zoals vereist op grond van punt 2.8, moet informatie uit aan collegiale toetsing onderworpen wetenschappelijke literatuur of uit een andere betrouwbare bron over het waarschijnlijke werkingsmechanisme van de zorgwekkende metaboliet en de waarschijnlijke blootstellingsroute van het doelorganisme aan de zorgwekkende metaboliet worden verstrekt.

Alle bekende gastheerorganismen van het micro-organisme moeten op het relevante taxonomische niveau worden opgenomen. De beschikbare informatie over de mogelijke dichtheid van gastheerorganismen, waarmee gegevens over de natuurlijke aanwezigheid van de micro-organismen worden ondersteunt, moet worden verstrekt.

### **2.4. Groeivereisten**

De omstandigheden die nodig zijn voor de groei en proliferatie van het micro-organisme moeten worden beschreven (bv. gastheer, nutriënten, pH, osmotische kracht, vochtigheid). De voor groei en proliferatie vereiste minimumtemperatuur, maximumtemperatuur en optimale temperatuur moet worden gerapporteerd. De generatietijd onder gunstige groeiomstandigheden moet worden gerapporteerd.

### **2.5. Infectiviteit voor het doelorganisme**

Indien een of meer pathogene werkingsmechanismen op het doelorganisme in punt 2.3 worden beschreven, moeten virulentiefactoren en (indien van toepassing) milieufactoren die daarop van invloed zijn, worden vermeld en beschreven. De resultaten van relevante experimentele studies en/of gegevens/informatie uit de bestaande literatuur worden op het relevante taxonomische niveau gerapporteerd.

### **2.6. Verwantschap met bekende pathogenen voor mensen en pathogenen voor niet-doelorganismen**

Wanneer het micro-organisme nauw verwant is aan bekende pathogenen voor mensen, dieren, gewassen of andere niet-doelsoorten, moet de aanvrager:

- de pathogenen en het soort bekende ziekten dat erdoor wordt veroorzaakt, vermelden;
- de bekende virulentiefactoren van de pathogenen beschrijven;
- de bekende virulentiefactoren van het micro-organisme in de vorm van een werkzame stof beschrijven;
- de fylogenetische relatie tussen het micro-organisme en de verwante geïdentificeerde pathogenen beschrijven;
- de manier waarop of de middelen waarmee het actieve micro-organisme van pathogene soorten kan worden onderscheiden, beschrijven.

## **2.7. Genetische stabiliteit en factoren die daarop van invloed zijn**

Indien het micro-organisme een niet-virulente variant van een plantpathogeen virus is, moet worden gerapporteerd hoe groot de kans is dat na toepassing onder de voorgestelde gebruiksvoorwaarden door mutatie weer virulentie wordt verkregen, met inbegrip van informatie over de maatregelen die kunnen worden genomen om deze kans te verkleinen, en over de doeltreffendheid van dergelijke maatregelen.

## **2.8. Informatie over zorgwekkende metabolieten**

De aanvrager moet bij dit punt de door het micro-organisme geproduceerde zorgwekkende metabolieten identificeren en vermelden, met inbegrip van een samenvatting van de overeenkomstig de punten 5.5.1, 8.8.1, 6.1, 7.2.1 en 7.2.2 ingediende informatie die is gebruikt om metabolieten als zorgwekkend te identificeren of om uit te sluiten dat zij zorgwekkend zijn, tenzij het micro-organisme een virus is.

Zorgwekkende metabolieten kunnen op basis van de wetenschappelijke literatuur of op basis van observatie van toxiciteit, ecotoxiciteit of antimicrobiële activiteit in studies die met het micro-organisme of nauw verwante stammen zijn uitgevoerd, worden geïdentificeerd. Wanneer het ontbreken van het (de) gen(en) dat (die) nodig is (zijn) voor de productie van de geïdentificeerde zorgwekkende metaboliet(en) is aangetoond met behulp van geschikte genomische methoden (bv. sequencing van het volledige genoom), wordt ook geacht te zijn aangetoond dat een dergelijk gevaar voor die metaboliet (en) ontbreekt.

Alle beschikbare informatie (bv. wetenschappelijke literatuur, experimentele studies) over de metabolieten en de daarmee verband houdende geïdentificeerde gevaren (bv. de toxicologische karakterisering) en, indien relevant, de blootstelling aan de metaboliet moeten worden ingediend overeenkomstig de relevante punten (d.w.z. de punten 5.5, 6.1, 6.2 en 7.2 indien relevant voor de gezondheid van mens en dier en de punten 7.2 en 8.8 indien relevant voor niet-doelorganismen).

## **2.9. Aanwezigheid van overdraagbare genen voor resistentie tegen antimicrobiële stoffen**

Indien het micro-organisme een bacterie is, moet informatie over eventuele resistentie tegen relevante antimicrobiële stoffen op het niveau van de stam worden gerapporteerd en moet informatie over de vraag of de genen voor resistentie tegen antimicrobiële stoffen verworven, overdraagbaar en functioneel zijn, worden gerapporteerd. De verstrekte informatie moet toereikend zijn voor een evaluatie van de risico's voor de gezondheid van mens en dier als gevolg van een mogelijke overdracht van relevante genen voor resistentie tegen antimicrobiële stoffen.

### **3. VERDERE INFORMATIE**

#### **3.1. Functie en doelorganisme**

De biologische functie moet als volgt worden gespecificeerd:

- bestrijding van bacteriën;
- bestrijding van schimmels;
- bestrijding van virussen;
- bestrijding van insecten;
- bestrijding van mijten;
- bestrijding van weekdieren;
- bestrijding van nematoden;
- bestrijding van planten;
- overige (moet worden gespecificeerd).

#### **3.2. Beoogd toepassingsgebied**

Het (de) bestaande en voorgestelde toepassingsgebied(en) van een gewasbeschermingsmiddel met het micro-organisme moet(en) als volgt worden gespecificeerd:

- veldtoepassing, bijvoorbeeld landbouw, tuinbouw, bosbouw en wijnbouw,
- bedekte teelten (bv. in kassen),
- niet-beteelde terreinen,
- moestuinen,
- kamerplanten,
- opgeslagen levensmiddelen/diervoerders,
- behandeling van zaad,
- overige (moet worden gespecificeerd).

#### **3.3. Beschermd of behandelde gewassen en producten**

Er moeten uitvoerige gegevens worden verstrekt over het bestaande of beoogde gebruik, met name over de te beschermen gewassen, groepen gewassen, planten of plantaardige producten.

#### **3.4. Informatie over de mogelijke ontwikkeling van resistentie in het (de) doelorganisme(n)**

Er moet beschikbare informatie uit aan collegiale toetsing onderworpen wetenschappelijke literatuur of een andere betrouwbare bron van informatie over het mogelijk ontstaan van resistentie of kruisresistentie bij het (de) doelorganisme(n) worden verstrekt. Indien mogelijk worden adequate beheersstrategieën beschreven.

#### **3.5. Gegevens uit de literatuur**

Er wordt een samenvatting voorgelegd van de systematische beoordeling van aan collegiale toetsing onderworpen wetenschappelijke literatuur die is gebruikt om de op grond van deel B vereiste gegevens te verstrekken, met vermelding van de

gebruikte bibliografische databanken, criteria voor de beoordeling van relevantie en betrouwbaarheid met betrekking tot de gegevensvereisten en zoekstrategieën, enz.

In de samenvatting worden de referenties vermeld die zijn gebruikt voor de samenstelling van het dossier, alsmede de punten waarvoor de respectieve referenties relevant zijn.

## 4. ANALYSEMETHODEN

### Inleiding

Analysemethoden moeten in het kader van de analyse van de conformiteit van productiebatches met de overeengekomen specificatie worden gebruikt, indien relevant (deel 1), en in het kader van het verkrijgen van gegevens voor de risicobeoordeling voor humane toxicologie of ecotoxicologie. Analysemethoden dienen ook ter ondersteuning van fasen na de toelating, bijvoorbeeld om residuen op gewassen te bewaken (deel 6), indien van toepassing. De gebruikte methode moet worden gemotiveerd.

In de beschrijving van de toegepaste methoden moeten nadere bijzonderheden worden gegeven van de apparatuur, de materialen en de gebruiksomstandigheden. De toepasbaarheid van internationaal erkende methoden moet worden gerapporteerd.

Voor analytische chemische methoden die worden gebruikt om relevante onzuiverheden, zorgwekkende metabolieten en additieven in het MPCA zoals geproduceerd te analyseren, zijn ook gegevens vereist inzake specificiteit, lineariteit, nauwkeurigheid en herhaalbaarheid zoals vastgesteld in deel A, punten 4.1 en 4.2.

Op verzoek van de lidstaat-rapporteur worden de volgende gegevens verstrekt:

- i) monsters van het MPCA zoals geproduceerd;
- ii) indien technisch mogelijk, analytische normen voor zorgwekkende metabolieten en alle andere bestanddelen die onder de residudefinitie vallen (indien een dergelijk monster niet wordt verstrekt, moet dit worden verantwoord);
- iii) indien beschikbaar, monsters van referentiestoffen voor de relevante onzuiverheden.

### 4.1. Methoden voor de analyse van het MPCA zoals geproduceerd

De volgende methoden moeten worden beschreven, waarbij valideringsgegevens worden verstrekt:

- a) de overeenkomstig de punten 1.3, ii), en 1.3, iv), vereiste methoden om het micro-organisme te identificeren, met inbegrip van de meest geschikte moleculaire analysemethoden of fenotypische methoden die op unieke genotypische of fenotypische markers zijn gebaseerd, om de stam van andere stammen van dezelfde soort te onderscheiden, met informatie over passende testprocedures en -criteria voor identificatie (bv. morfologie, biochemie, serologie en moleculaire identificatie);
- b) methoden om het micro-organisme te karakteriseren, met inbegrip van de meest geschikte moleculaire analysemethoden of fenotypische methoden, zoals vereist in deel 2, met informatie over passende testprocedures en -criteria voor identificatie (bv. morfologie, biochemie, serologie en moleculaire identificatie);
- c) methoden die informatie moeten opleveren over de mogelijke variabiliteit van het uitgangsmateriaal/het actieve micro-organisme, en de houdbaarheid ervan (met inbegrip van verlies van activiteit en de beoordeling van dat verlies), zoals vereist in deel 1;

- d) methoden om een spontane of geïnduceerde mutant van het micro-organisme en de wilde ouderstam van elkaar te kunnen onderscheiden, bv. met inbegrip van de meest geschikte moleculaire analysemethoden zoals vereist in deel 1;
- e) methoden om de zuiverheid van het uitgangsmateriaal waaruit batches worden geproduceerd vast te kunnen stellen en methoden om die zuiverheid te controleren, bijvoorbeeld met inbegrip van de meest geschikte moleculaire analysemethoden zoals vereist in deel 1;
- f) methoden om het gehalte aan het micro-organisme in de productiebatch te bepalen en methoden om relevante verontreinigende micro-organismen op te sporen en te tellen, zoals vereist in deel 1, zodat het mogelijk wordt om na te gaan of het materiaal/de batch aan een maximumdrempel voor relevant besmet micro-organisme voldoet;
- g) methoden om relevante onzuiverheden, additieven en zorgwekkende metabolieten te bepalen, indien deze aanwezig zijn in het productiemateriaal, zoals vereist in deel 1.

#### **4.2. Methoden om de dichtheid van het micro-organisme te bepalen en residuen te kwantificeren**

De methoden die worden gebruikt voor het bepalen en kwantificeren van:

- de dichtheid van de micro-organismen, indien relevant, zoals vereist in de punten 5.3, 5.4, 6.1 en 7.1.4 en in deel 8;
- de residuen van de zorgwekkende metabolieten, indien relevant, zoals vereist in de punten 2.8, 5.5 en 8,8 en deel 6,

die aanwezig zijn op en/of in gewassen, levensmiddelen, diervoeders, lichaamswefsels en -vloeistoffen van mensen en dieren en in relevante milieucompartimenten, moeten worden beschreven.

Indien relevant moeten methoden voor toezicht na de goedkeuring worden beschreven. Voor zover mogelijk moeten de methoden na de goedkeuring zo eenvoudig mogelijk zijn, zo laag mogelijke kosten met zich meebrengen en het gebruik van algemeen beschikbare uitrusting en apparatuur vereisen.

## 5. EFFECTEN OP DE GEZONDHEID VAN DE MENS

### Inleiding

- i) De verstrekte informatie moet, samen met de gegevens over een of meer gewasbeschermingsmiddelen die het micro-organisme bevatten, toereikend zijn om een evaluatie uit te voeren van de risico's voor de gezondheid van mensen en dieren (d.w.z. soorten die gewoonlijk door mensen worden gevoederd en gehouden of die voedsel produceren):
  - a) die direct en/of indirect verbonden zijn aan de hantering en het gebruik van gewasbeschermingsmiddelen die het micro-organisme bevatten;
  - b) die verbonden zijn aan de hantering van behandelde producten; en
  - c) die het gevolg zijn van residuen of onzuiverheden die in levensmiddelen en water achterblijven.

Daarnaast moet de verstrekte informatie toereikend zijn om:

- te kunnen beslissen of het micro-organisme moet worden goedgekeurd of niet;
  - te bepalen welke toepasselijke beperkingen en voorwaarden moeten worden gesteld aan de goedkeuring;
  - te bepalen welke waarschuwings- en veiligheidszinnen voor de bescherming van het milieu en de gezondheid van mens en dier op de verpakkingen (recipiënten) moeten worden aangebracht;
  - vast te stellen wat relevante maatregelen voor eerste hulp en ook adequate diagnostische en therapeutische maatregelen zijn bij infectie of andere nadelige effecten bij mensen.
- ii) Alle in het kader van het onderzoek gevonden nadelige effecten worden gerapporteerd. Eventueel onderzoek dat nodig is voor de evaluatie van het betrokken mechanisme en voor de beoordeling van de significantie van deze effecten, moet ook worden uitgevoerd.
  - iii) Bij alle studies moet melding worden gemaakt van de feitelijk bereikte dosis van de micro-organismen of van de zorgwekkende metabooliet, uitgedrukt in geschikte eenheden per kg lichaamsgewicht (bv. kve/kg) of in andere geschikte eenheden. De gekozen eenheid moet worden gemotiveerd.
  - iv) De beschikbare informatie over de identiteit en de biologische eigenschappen van het micro-organisme (delen 1 en 2) evenals gezondheidsrapporten en medische verslagen kunnen volstaan om de infectiviteit en pathogeniteit van het micro-organisme te kunnen beoordelen.
  - v) Om de beoordeling van de effecten op de gezondheid van de mens te voltooien, kan aanvullend onderzoek nodig zijn en het soort aanvullend onderzoek wordt op basis van het oordeel van deskundigen per geval bepaald, afhankelijk van de beschikbare informatie die wordt verstrekt, met name betreffende de biologische eigenschappen van het micro-organisme. In afwachting van de vaststelling van specifieke richtsnoeren op internationaal niveau, wordt de vereiste informatie verkregen door toepassing van de beschikbare richtsnoeren.
  - vi) Indien de beschikbare gegevens (zie punt 5.2) of de proeven uit hoofde van punt 5.3 nader onderzocht moeten worden of nadelige gevolgen voor de

gezondheid aan het licht hebben gebracht, moet aanvullend onderzoek (zie punt 5.4) worden uitgevoerd. De aard van de te verrichten studie kan verschillen naar gelang van de geconstateerde effecten.

## **5.1. Medische gegevens**

### *5.1.1. Therapeutische maatregelen en maatregelen voor eerste hulp*

Er moet een beschrijving worden gegeven van de toe te passen behandeling en van de maatregelen voor eerste hulp bij ingestie, inhalatie of contaminatie van de ogen en de huid. Er wordt beschikbare informatie op basis van praktische ervaring of theoretische gronden verstrekt.

Indien beschikbaar en onverminderd artikel 10 van Richtlijn 98/24/EG<sup>11</sup> worden gegevens uit de praktijk en informatie met betrekking tot de herkenning van symptomen van infectie of pathogeniteit en betreffende de doeltreffendheid van therapeutische maatregelen overgelegd.

Voor micro-organismen, met uitzondering van virussen, moeten antimicrobiële stoffen die werkzaam zijn tegen het micro-organisme in de lijst worden opgenomen. Als de zorgwekkende metabooliet(en) wordt (worden) geïdentificeerd, zoals vereist in punt 2.8, moet de werkzaamheid van bekende antagonist(en) van die metabooliet(en) worden gerapporteerd.

### *5.1.2. Medisch toezicht*

De beschikbare verslagen van programma's voor toezicht op gezonde werkomstandigheden worden ingediend. Deze rapporten kunnen betrekking hebben op de te beoordelen stam, op nauw verwante stammen of op zorgwekkende metaboolieten, en worden ondersteund door informatie over de opzet van het programma, het gebruik van de juiste beschermingsmaatregelen waaronder persoonlijke beschermingsmiddelen, de blootstelling aan het micro-organisme of de zorgwekkende metaboolieten. Deze verslagen moeten, indien beschikbaar, gegevens bevatten over de effecten op personen die aan het micro-organisme of de zorgwekkende metaboolieten zijn blootgesteld in fabrieken of na toepassing van het micro-organisme (bv. mensen die in het onderzoek of in de landbouw werken). Deze verslagen moeten, indien beschikbaar, ook betrekking hebben op gegevens over sensibilisering en/of allergische reacties.

Bij nadelige effecten moet aandacht worden besteed aan de vraag of de gevoeligheid van het individu kan zijn vergroot door predisponerende aandoeningen, bijvoorbeeld een reeds bestaande ziekte, medicatie, verminderde immuniteit, zwangerschap of het geven van borstvoeding.

### *5.1.3. Informatie over sensibilisering en allergeniteit*

Beschikbare verslagen uit de aan collegiale toetsing onderworpen gepubliceerde literatuur inzake het micro-organisme of nauw verwante leden van de taxonomische groep, die betrekking hebben op sensibilisering bij mensen moeten worden ingediend. Aangezien er geen geschikte methode beschikbaar is om het sensibiliserende vermogen van micro-organismen te beoordelen, moeten zij als potentiële sensibilisatoren worden beschouwd totdat een gevalideerde test

---

<sup>11</sup> Richtlijn 98/24/EG van de Raad van 7 april 1998 betreffende de bescherming van de gezondheid en de veiligheid van werknemers tegen risico's van chemische agentia op het werk (14e bijzondere richtlijn in de zin van artikel 16, lid 1, van Richtlijn 89/391/EEG) (PB L 131 van 5.5.1998, blz. 11).

beschikbaar is en de mogelijke afwezigheid van sensibiliserend potentieel per geval wordt aangetoond.

#### 5.1.4. *Directe waarneming*

Beschikbare rapporten uit de aan collegiale toetsing onderworpen gepubliceerde literatuur inzake het micro-organisme of nauw daaraan verwante leden van dezelfde taxonomische groep, die betrekking hebben op infecties bij mensen, moeten samen met rapporten van eventuele follow-upstudies worden overgelegd. Dergelijke rapporten bevatten beschrijvingen van de aard en het niveau van de blootstelling, evenals van klinische symptomen, maatregelen voor eerste hulp en therapeutische maatregelen en verrichte metingen en overige gedane waarnemingen.

Bij nadelige effecten moet aandacht worden besteed aan de vraag of de gevoeligheid van het individu kan zijn vergroot door predisponerende aandoeningen, bijvoorbeeld een reeds bestaande ziekte, medicatie, verminderde immuniteit, zwangerschap of het geven van borstvoeding.

### 5.2. **Beoordeling van de mogelijke infectiviteit en pathogeniteit van het micro-organisme bij de mens**

Studies om de mogelijke infectiviteit en pathogeniteit van het micro-organisme te bepalen moeten overeenkomstig de punten 5.3.1 en 5.4 worden uitgevoerd, tenzij de aanvrager aan de hand van een aanpak op basis van bewijskracht aantoonde dat dergelijke effecten niet te verwachten zijn. De aanpak op basis van bewijskracht kan worden gebaseerd op de in de punten 2.1, 2.3, 2.4, 2.6 en 5.1 verstrekte informatie en/of uit andere betrouwbare bronnen worden gehaald (bv. gekwalificeerd vermoeden van veiligheid<sup>12</sup>). In een samenvatting moet met deze informatie rekening worden gehouden om de afwezigheid van infectiviteit en pathogeniteit bij de mens aan te tonen, en zo te rechtvaardigen dat de in de punten 5.3.1 en 5.4 vereiste studies niet zijn ingediend.

### 5.3. **Onderzoek naar infectiviteit en pathogeniteit van het micro-organisme**

#### 5.3.1. *Infectiviteit en pathogeniteit*

Tenzij de aanvrager aan de hand van een aanpak op basis van bewijskracht kan aantonen dat er geen sprake is van infectiviteit en pathogeniteit overeenkomstig punt 5.2, moeten studies, gegevens en informatie worden verstrekt en geëvalueerd zoals vereist in de punten 5.3.1.1 tot en met 5.3.1.3. Deze moeten toereikend zijn om te bepalen welke effecten optreden na eenmalige blootstelling aan het micro-organisme en, meer in het bijzonder, om de hieronder genoemde zaken te kunnen vaststellen of aangeven:

- de infectiviteit en pathogeniteit van het micro-organisme;
- het tijdsverloop en de kenmerken van de effecten met volledige nadere gegevens over de waargenomen veranderingen (klinische en gedragsveranderingen) en eventuele globale pathologische bevindingen bij autopsie;
- het aan de verschillende blootstellingsroutes verbonden relatieve gevaar, en
- analyses in het kader van de studies om de klaring van het micro-organisme te kunnen evalueren.

---

<sup>12</sup> <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6377>

Indien deze studies worden uitgevoerd, moet de aanvrager:

- de observatieperiode aan de biologische eigenschappen van het toegediende micro-organisme aanpassen, met name aan de incubatietijd, de klaringsnelheid en het tijdstip waarop nadelige effecten kunnen worden waargenomen;
- tijdens het onderzoek naar infectiviteit en pathogeniteit een schatting maken van het klaren van micro-organismen in de organen die relevant zijn voor microbiologisch onderzoek (bv. de lever, nieren, milt, longen, hersenen, het bloed en de toedieningsplaats);
- bij de beoordeling van de onderzoeksresultaten en hun relevantie voor de mens rekening houden met de mogelijke onderscheidende gevoeligheid van soorten (d.w.z. de relevantie van de voor de proeven gekozen soort) voor het micro-organisme (bv. op basis van de literatuur).

#### 5.3.1.1. Orale infectiviteit en pathogeniteit

De orale infectiviteit en pathogeniteit na eenmalige blootstelling aan het micro-organisme moeten worden gerapporteerd.

Er wordt overeenkomstig de relevante richtsnoeren een onderzoek bij proefdieren uitgevoerd, tenzij de aanvrager de afwezigheid van orale infectiviteit en pathogeniteit kan aantonen aan de hand van een aanpak op basis van bewijskracht zoals beschreven in punt 5.2.

#### 5.3.1.2. Intratracheale/intranasale infectiviteit en pathogeniteit

De intratracheale/intranasale infectiviteit en pathogeniteit na eenmalige blootstelling aan het micro-organisme moeten worden gerapporteerd. Het advies van deskundigen kan helpen bij de beoordeling van de vraag welk van de twee blootstellingsroutes — op basis van de biologische eigenschappen van het micro-organisme en de beschikbare informatie zoals beschreven in de punten 5.1 en 5.2 — het best kan worden onderzocht.

Er wordt overeenkomstig de relevante richtsnoeren een onderzoek bij proefdieren uitgevoerd, tenzij de aanvrager de afwezigheid van intratracheale/intranasale infectiviteit en pathogeniteit kan aantonen aan de hand van een aanpak op basis van bewijskracht zoals beschreven in punt 5.2.

#### 5.3.1.3. Eenmalige intraveneuze, intraperitoneale of subcutane blootstelling

De intraveneuze, intraperitoneale of subcutane proef wordt beschouwd als een zeer gevoelige proef om vooral infectiviteit uit te lokken. Als er onzekerheden zijn, kan het meest ongunstige scenario (micro-organismen die de huidbarrière omzeilen en het lichaam in een hoge concentratie binnendringen) worden gebruikt om de resultaten van orale en intratracheale/intranasale proeven te beoordelen.

De keuze van welke blootstellingsroute het best kan worden onderzocht, wordt gebaseerd op de biologische eigenschappen van het micro-organisme en de beschikbare informatie zoals vereist in de punten 5.1 en 5.2.

Er wordt overeenkomstig de relevante richtsnoeren een onderzoek bij proefdieren uitgevoerd, tenzij de aanvrager de afwezigheid van intraveneuze, intraperitoneale of subcutane infectiviteit en pathogeniteit kan aantonen aan de hand van een aanpak op basis van bewijskracht zoals beschreven in punt 5.2.

### 5.3.2. *Celkweekstudie*

Deze informatie moet worden gerapporteerd voor intracellulair vermeerderende micro-organismen, bijvoorbeeld virussen, viroïden of, indien van toepassing, bacteriën en protozoën, tenzij uit de informatie die overeenkomstig de delen 1, 2 en 3 is verstrekt, duidelijk blijkt dat het micro-organisme zich niet vermeerderd in homeotherme (warmbloedige) organismen.

Indien deze informatie is vereist, wordt een celkweekstudie uitgevoerd met cel- of weefselcultures van diverse menselijke organen. Deze keuze mag worden gebaseerd op de waarschijnlijke doelorganen na infectie. Wanneer geen cel- of weefselcultures van specifieke menselijke organen beschikbaar zijn, worden cel- en weefselcultures van andere zoogdieren gebruikt. Voor virussen moet vooral aandacht worden besteed aan het vermogen tot interactie met het menselijke genoom.

### 5.4. **Specifiek onderzoek naar infectiviteit en pathogeniteit van het micro-organisme**

Indien op basis van het oordeel van deskundigen de beschikbare informatie (zie punt 5.2) of de effecten die bij het onderzoek naar infectiviteit en pathogeniteit bij eenmalige toediening (zie punt 5.3.1) zijn waargenomen, nader onderzoek vereisen, moet specifiek onderzoek naar infectiviteit en/of pathogeniteit worden uitgevoerd, met name als er sprake is van nauwe verwantschap met micro-organismen die pathogeen zijn voor mens of dier.

Als dit onderzoek vereist is, moet het op individuele basis worden opgezet, in het licht van de specifieke, te onderzoeken parameters en de te bereiken doelstellingen.

### 5.5. **Informatie over en onderzoek naar de toxiciteit van metabolieten**

#### 5.5.1. *Informatie over metabolieten*

Er moet informatie (bv. wetenschappelijke literatuur, onderzoeksresultaten) worden verstrekt over de toxicologische karakterisering van de metabolieten en de daarmee verband houdende geïdentificeerde gevaren voor de gezondheid van mens en dier, die is verzameld of verkregen om metabolieten als zorgwekkend te identificeren of om uit te sluiten dat zij zorgwekkend zijn.

Er wordt overeenkomstig de punten 6.1 en 7.2.1 een schatting van de blootstelling van de mens gegeven voor metabolieten waarvoor een gevaar voor de gezondheid van mens of dier is vastgesteld.

#### 5.5.2. *Aanvullend onderzoek naar de toxiciteit van zorgwekkende metabolieten*

Voor de zorgwekkende metaboliet(en), die op basis van informatie betreffende gevaar voor (zie punt 5.5.1) en blootstelling van (zie de punten 6.1, 7.2.1 en 7.2.2) mensen en dieren is (zijn) geïdentificeerd en in punt 2.8 vermeld, worden toxicologische referentiewaarden vastgesteld op basis van de beschikbare toxicologische informatie voor alle zorgwekkende metabolieten. Dankzij de referentiewaarden kunnen er risicobeoordelingen worden uitgevoerd voor, naar gelang het geval, toedieners, werknemers, omstanders, omwonenden en consumenten, tenzij er op een andere manier een risicobeoordeling kan worden uitgevoerd (bv. een kwalitatieve beoordeling of een beoordeling met gebruikmaking van het toxicologische drempelwaarde-concept (Threshold of Toxicological Concern, TTC)).

Als er geen referentiewaarden kunnen worden vastgesteld op basis van reeds bestaande informatie of als de gerapporteerde effecten nader onderzoek vereisen, kan

onderzoek vereist zijn en moet dit per geval worden uitgevoerd (bijvoorbeeld onderzoek naar de toxiciteit na kortdurende blootstelling en genotoxiciteitsonderzoek). Indien onderzoek naar de toxiciteit van metabolieten wordt uitgevoerd, moeten voor het specifieke type onderzoek de vereisten van deel A worden nageleefd.

Voor organismen die niet uitgebreid zijn onderzocht, d.w.z. waarvoor de hoeveelheid gepubliceerde informatie niet voldoende is om conclusies te trekken over de productie van zorgwekkende metabolieten, moet een toxiciteitsonderzoek met herhaalde toediening worden uitgevoerd naar relevante fracties van het MPCA zoals geproduceerd, overeenkomstig de bepalingen van deel A voor hetzelfde type onderzoek. Het besluit dat er nader onderzoek moet worden uitgevoerd, wordt gebaseerd op het soort toxische effecten dat bij een toxiciteitsonderzoek met herhaalde toediening is waargenomen, en op het oordeel van deskundigen.

## **6. RESIDUEN IN OF OP BEHANDELDE PRODUCTEN, LEVENSMIDDELEN EN DIERVOEDERS**

### **Inleiding**

Er moeten gegevens over residuen als vereist in punt 6.2 worden verstrekt, tenzij:

- aan de hand van een aanpak op basis van bewijskracht betreffende de overeenkomstig de delen 2, 3, 5 en 7 ingediende informatie kan worden aangetoond dat als gevolg van het beoogde gebruik mogelijk zorgwekkende metaboliëten (zie punt 2.8) niet gevaarlijk zijn voor de mens;
- door de blootstelling van consumenten aan residuen van metaboliëten waarvoor een gevaar voor de menselijke gezondheid is vastgesteld (zie punt 5.5.1), te schatten, kan worden geconcludeerd dat het risico voor de consument aanvaardbaar is, of
- het micro-organisme een virus is.

### **6.1. Schatting van de blootstelling van consumenten aan residuen**

Er moet een schatting van de blootstelling van consumenten worden gegeven voor metaboliëten waarvoor op basis van de overeenkomstig punt 5.5.1 verstrekte informatie een gevaar voor de gezondheid van de mens is vastgesteld, waarbij rekening wordt gehouden met het beoogde gebruik.

Voor de metaboliëten waarvoor een gevaar voor de gezondheid van de mens is vastgesteld, omvat de schatting een berekening van de verwachte residugehalten van deze metaboliëten op eetbare delen van behandelde gewassen aan de hand van schattingen voor het meest ongunstige scenario, rekening houdend met kritische goede landbouwpraktijken, de ecologie van het micro-organisme, zoals levensstijl (bv. saprofytair, parasitair, endofytisch), gastheerbereik, levenscyclus, vereisten voor populatiegroei en met de omstandigheden waardoor de productie en eigenschappen worden geactiveerd van de metaboliëten waarvoor een gevaar voor de gezondheid van de mens is vastgesteld.

De schatting van de blootstelling aan residuen van metaboliëten waarvoor een gevaar voor de menselijke gezondheid is vastgesteld, kan ook door rechtstreekse metingen van de metaboliëten worden ondersteund, bijvoorbeeld door op het moment van de oogst de afwezigheid van de metaboliëten op eetbare delen aan te tonen. Bij het bepalen van de noodzaak van rechtstreekse metingen moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid en de relevantie van blootstelling aan de metaboliëten die na toediening op de eetbare delen wordt geproduceerd (in-situproductie). Dit kan een vergelijking omvatten tussen het achtergrondniveau van de metaboliëten en het verhoogde niveau ervan als gevolg van de behandeling met het gewasbeschermingsmiddel dat de werkzame stof bevat. Read-across-benaderingen moeten worden verantwoord.

Een schatting van de blootstelling aan metaboliëten waarvoor een gevaar voor de menselijke gezondheid is vastgesteld, kan door rechtstreekse metingen van de dichtheid van het micro-organisme op eetbare delen van behandelde gewassen worden ondersteund, bijvoorbeeld indien niet afdoende kan worden aangetoond dat de in-situproductie van de metaboliëten niet relevant is voor de consument. Deze metingen worden onder normale gebruiksomstandigheden en in overeenstemming met de goede landbouwpraktijken uitgevoerd.

Bij de schatting wordt, afhankelijk van het geval, rekening gehouden met de gehele levenscyclus van het gewas (bv. vóór en na de oogst), zodat het risico voor de

consument naar behoren kan worden beoordeeld. Er wordt een aanpak op basis van bewijskracht gevolgd. In voorkomend geval moet het gebruik van read-across naar behoren worden gemotiveerd (bv. tussen verschillende stoffen, exemplaren van een soort, klimatologische omstandigheden).

Op basis van de schatting van de blootstelling wordt een indicatieve beoordeling van de risico's voor de consument uitgevoerd om aan te tonen dat de verwachte blootstelling aan metabolieten waarvoor een gevaar voor de menselijke gezondheid is vastgesteld, geen onaanvaardbaar risico voor de consument vormt via de voeding.

## **6.2. Verkrijgen van gegevens over residuen**

Voor de zorgwekkende metabolieten die overeenkomstig punt 2.8 zijn geïdentificeerd en waarvoor op basis van de overeenkomstig punt 6.1 verstrekte informatie niet afdoende is aangetoond dat het risico voor de consument aanvaardbaar is, zijn relevante studies van een gegevenspakket betreffende residuen als bedoeld in deel A, deel 6, vereist. De studies worden met een representatief gewasbeschermingsmiddel uitgevoerd om de verschillende zorgwekkende metabolieten te analyseren en, indien mogelijk, te kwantificeren zoals beschreven in punt 2.8.

Indien een gegevenspakket over residuen is vereist:

- moeten de helft van de residuproeven onder toezicht proeven zijn waarbij de afbraak van residuen wordt onderzocht, die ten minste één meting na de oogst omvatten, tenzij kan worden aangetoond dat op het moment van de oogst alleen niet-levensvatbare micro-organismen aanwezig zijn;
- moet informatie worden verstrekt over de niveaus van het micro-organisme en de concentraties van de zorgwekkende metaboliet(en);
- moet op basis van de residuproeven een beoordeling van de risico's voor de consument worden uitgevoerd om aan te tonen dat de blootstelling geen onaanvaardbaar risico voor de consument vormt.

## 7. HET VOORKOMEN VAN HET MICRO-ORGANISME IN HET MILIEU, MET INBEGRIJF VAN LOTGEVALLEN EN GEDRAG VAN ZORGWEEKKENDE METABOLIETEN

### Inleiding

- i) Dit deel bevat voorschriften aan de hand waarvan de ecologische gevolgen van het micro-organisme kunnen worden bepaald, waarbij rekening wordt gehouden met het voorkomen ervan in de relevante milieuc compartimenten en de mogelijke blootstelling van mensen en niet-doelorganismen aan de werkzame stof en, indien relevant, aan zorgwekkende metaboliëten kan worden beoordeeld. Informatie over de biologische eigenschappen en ecologie van het micro-organisme en het beoogde gebruik ervan, d.w.z. informatie die overeenkomstig de delen 1 tot en met 6 is ingediend, zoals het voorkomen in Europese milieutypen, is de belangrijkste bron van informatie. Deze informatie kan worden aangevuld met gegevens uit literatuur, laboratoriumonderzoek of veldmetingen.
- ii) De verstrekte informatie over het micro-organisme en een of meer preparaten die het micro-organisme bevatten, moet toereikend zijn om een beoordeling van de blootstelling van niet-doelorganismen aan het micro-organisme mogelijk te maken. Bovendien moet voldoende informatie worden verstrekt om een beoordeling van zorgwekkende metaboliëten mogelijk te maken, indien zij overeenkomstig punt 2.8 worden geïdentificeerd.
- iii) De verstrekte informatie moet toereikend zijn om maatregelen vast te stellen die nodig zijn om de gevolgen voor niet-doelsoorten en het milieu tot een minimum te beperken.

### 7.1. Het voorkomen van het micro-organisme in het milieu

#### 7.1.1. *Voorspelde dichtheid van het micro-organisme in het milieu*

##### 7.1.1.1. Bodem

De voorspelde dichtheid van het micro-organisme in de bodem na behandeling met het gewasbeschermingsmiddel dat dat micro-organisme onder de voorgestelde gebruiksvoorwaarden bevat, wordt geschat, tenzij de aanvrager de afwezigheid van gevaar naar behoren motiveert overeenkomstig deel 8.

##### 7.1.1.2. Water

De voorspelde dichtheid van het micro-organisme in het oppervlaktewater na behandeling met het gewasbeschermingsmiddel dat dat micro-organisme bevat, wordt onder de voorgestelde gebruiksvoorwaarden geschat, tenzij de aanvrager de afwezigheid van gevaar overeenkomstig deel 8 naar behoren motiveert.

#### 7.1.2. *Blootstelling aan micro-organismen waarvan bekend is dat zij pathogeen zijn voor planten of voor andere organismen*

Voor micro-organismen die niet voorkomen in de relevante Europese milieutypen op het relevante hoogste taxonomische niveau en waarvan bekend is dat zij pathogeen zijn voor planten of andere organismen (zie de punten 2.2 en 2.3), moeten de gastheerorganismen worden vermeld waarin de proliferatie van het micro-organisme wordt verwacht. Indien de in punt 8 vermelde niet-doelorganismen kunnen worden blootgesteld aan de door het pathogeen gekoloniseerde gastheerorganismen, moet informatie worden verstrekt over de waarschijnlijkheid daarvan en, indien van toepassing, het blootstellingsniveau.

Deze informatie kan worden verstrekt op basis van de biologische eigenschappen (zie deel 2), gegevens uit de literatuur en/of studies die overeenkomstig deel 8 vereist zijn.

### 7.1.3. *Kwalitatieve blootstellingsbeoordeling van het micro-organisme*

Er wordt een kwalitatieve beoordeling van de blootstelling aan het micro-organisme uitgevoerd indien:

- er nadelige effecten worden waargenomen op niet-doelorganismen (zie punt 8) na blootstelling aan voor het milieu relevante concentraties op basis van de voorspelde dichtheid van het micro-organisme in het milieu die wordt berekend overeenkomstig punt 7.1.1, of indien de informatie ontoereikend is om daarover conclusies te trekken, of
- in het licht van de in punt 7.2 bedoelde informatie een potentieel risico voor mensen of niet-doelorganismen wordt vastgesteld, of de informatie ontoereikend is om daarover conclusies te trekken.

Indien het nodig is om ondersteunende informatie voor de risicobeoordeling te verstrekken, wordt een kwalitatieve beoordeling van de blootstelling aan het micro-organisme verstrekt aan de hand van een aanpak op basis van bewijskracht. Een dergelijke kwalitatieve beoordeling kan worden gebaseerd op de ecologie van het micro-organisme, zoals levensstijl (bv. saprofytair, parasitair, endofytisch), gastheerbereik en dichtheden van mogelijke gastheren, levenscyclus, vereisten voor populatiegroei of beschikbare monitoringgegevens op het relevante hoogste taxonomische niveau, waarbij rekening wordt gehouden met de overeenkomstig punt 7.1.1 berekende voorspelde milieudichtheden. Het gebruik van read-across moet naar behoren worden gemotiveerd (bv. tussen stammen van dezelfde soort).

### 7.1.4. *Experimentele blootstellingsgegevens van het micro-organisme*

Indien in het licht van de overeenkomstig de punten 7.1.1, 7.1.2, 7.1.3 en 7.2 verstrekte informatie een potentieel risico voor mensen of niet-doelorganismen wordt vastgesteld of de informatie niet toereikend is om daarover conclusies te trekken, moet de populatiedichtheid van het micro-organisme in het (de) relevante milieucompartiment(en) (bv. bodem, water, oppervlakken van planten) worden bepaald.

De proefgegevens omvatten de populatiedichtheden die gedurende een bepaalde periode zijn gemeten, met inbegrip van metingen vóór en onmiddellijk na de toepassing, om de potentiële afname van de populatiedichtheid aan te tonen.

## 7.2. **Lotgevallen en gedrag van zorgwekkende metabolieten**

### 7.2.1. *Voorspelde concentratie in het milieu*

Indien metabolieten die gevaarlijk zijn voor mensen of niet-doelorganismen (zie de punten 5.5.1 en 8.8.1) aanwezig zijn in het MPCA zoals geproduceerd, moet de voorspelde concentratie van de metabolieten in het relevante milieucompartiment (d.w.z. bodem, oppervlaktewater, grondwater of lucht) worden overgelegd. Indien niet afdoende kan worden aangetoond dat de in-situ-productie van de metabolieten niet relevant is voor de risicobeoordeling, moeten de bepalingen van punt 7.2.2 worden gevolgd.

Er zijn geen berekeningen van de voorspelde concentratie in het milieu nodig voor metabolieten waarvoor een gevaar voor de gezondheid van de mens of niet-

doelorganismen is vastgesteld en die in situ worden geproduceerd maar niet aanwezig zijn in het MPCA zoals geproduceerd.

### 7.2.2. *Kwalitatieve blootstellingsbeoordeling*

Bij de identificatie van metaboliëten waarvoor een gevaar voor de gezondheid van de mens of niet-doelorganismen is vastgesteld (zie de punten 5.5.1 en 8.8.1), wordt een kwalitatieve blootstellingsbeoordeling van die metaboliëten uitgevoerd, indien de overeenkomstig punt 7.2.1 verstrekte informatie niet volstaat om conclusies te trekken over aanvaardbare risico's voor niet-doelorganismen of over het ontbreken van risico's voor de gezondheid van de mens.

Indien nodig kan de beoordeling worden gebaseerd op bestaande kennis over:

- het micro-organisme, zoals ecologie, levensstijl, gastheerbereik, levenscyclus, vereisten voor populatiegroei, beschikbare monitoringgegevens op het relevante hoogste taxonomische niveau of de omstandigheden waardoor de productie van de metaboliët wordt geactiveerd, of
- de metaboliët, zoals fysische en chemische eigenschappen of achtergrondniveaus.

Er wordt een aanpak op basis van bewijskracht gevolgd. Het gebruik van read-across moet naar behoren worden gemotiveerd (bv. tussen verschillende stoffen, exemplaren van een soort, klimatologische omstandigheden).

### 7.2.3. *Experimentele blootstellingsgegevens*

Er moeten experimentele blootstellingsgegevens worden verstrekt voor de in punt 2.8 genoemde zorgwekkende metaboliëten waarvoor de overeenkomstig de punten 7.2.1 en 7.2.2 verstrekte informatie niet volstaat om conclusies te trekken over aanvaardbare risico's voor niet-doelorganismen of over het ontbreken van risico's voor de gezondheid van de mens.

In dergelijke gevallen en op voorwaarde dat het technisch mogelijk is, moet er voldoende informatie over de concentratie van de betrokken metaboliët in de relevante milieucompartimenten (bv. bodem, oppervlaktewater, grondwater, lucht, bloemen, bladeren, wortels, gastheerorganismen) worden verstrekt, om een beoordeling mogelijk te maken. Het onderzoek moet overeenkomstig de desbetreffende bepalingen van deel A voor het relevante type onderzoek worden uitgevoerd.

## 8. ECOTOXICOLOGISCH ONDERZOEK

### Inleiding

- i) Dit deel bevat vereisten voor de gegevens om mogelijk te maken dat:
- de mogelijke nadelige effecten op niet-doelorganismen die waarschijnlijk aan het micro-organisme en aan relevante verwante zorgwekkende metabolieten zullen worden blootgesteld, worden beoordeeld, en
  - relevante proeven die op specifieke niet-doelorganismen moeten worden uitgevoerd, op basis van informatie over de intrinsieke eigenschappen worden geïdentificeerd, teneinde de proeven te beperken tot wat nodig is om de risicobeoordeling af te ronden.

Er wordt bijzondere aandacht besteed aan microbiële soorten waarvan bekend is dat zij niet voorkomen in de relevante Europese milieutypen. De verstrekte informatie moet toereikend zijn om het fysiologische en ecologische gastheerbereik te bepalen (in combinatie met de analyse van de belangrijkste biologische kenmerken van de micro-organismen) teneinde de effecten op niet-doelorganismen te beoordelen.

- ii) De op het meest relevante hoogste taxonomische niveau verstrekte informatie moet, samen met die voor een of meer preparaten die het micro-organisme bevatten, toereikend zijn voor een beoordeling van het effect op niet-doelsoorten die waarschijnlijk risico lopen bij blootstelling aan het micro-organisme. Bij het indienen van deze informatie houdt de aanvrager er rekening mee dat de effecten op niet-doelsoorten het gevolg kunnen zijn van eenmalige, langdurige of herhaalde blootstelling en dat ze omkeerbaar of onomkeerbaar kunnen zijn. De verstrekte informatie moet toereikend zijn om:
- te beslissen of het micro-organisme al dan niet kan worden goedgekeurd;
  - te bepalen welke toepasselijke voorwaarden en beperkingen moeten worden gesteld aan goedkeuringen;
  - de risico's op de korte en de lange termijn te kunnen evalueren voor niet-doelsoorten — populaties, gemeenschappen en processen — naar gelang het geval; en
  - te bepalen welke voorzorgen noodzakelijk worden geacht om niet-doelsoorten te beschermen.
- iii) In het algemeen moet de duur van experimenteel onderzoek lang genoeg zijn om voor voldoende tijd te zorgen voor incubatie, infectie en het optreden van nadelige effecten bij niet-doelorganismen afhankelijk van de biologische eigenschappen van het micro-organisme. Bij de verstrekte studies wordt rekening gehouden met de aanbevolen maximale toepassingsdosering of de verwachte concentratie in het milieu, de mogelijke blootstelling bij de beoogde toepassingen en het potentieel van het micro-organisme om zich in het milieu of de gastheer te vermenigvuldigen.

Om een onderscheid te kunnen maken tussen de pathogeniteit van het levende micro-organisme en de toxische effecten die door de zorgwekkende metabolieten ervan worden veroorzaakt, moeten naast de controlegroep die niet wordt behandeld, passende controles worden opgenomen, zoals geïnactiveerde

vormen van de levende micro-organismen en/of controles met steriel filtraat/supernatans.

- iv) Indien onderzoek naar pathogeniteit/infectiviteit nodig is voor een van de in de punten 8.1 tot en met 8.6 aangegeven groepen niet-doelorganismen, wordt de keuze van de geschikte soort van die groep niet-doelorganismen gebaseerd op de biologische eigenschappen van het micro-organisme (met inbegrip van de specificiteit van het gastheerbereik, het werkingsmechanisme en de ecologie), het (de) voorgestelde gebruikspatroon (gebruikspatronen) van het gewasbeschermingsmiddel (bv. behandelde gewassen, frequentie, tijdstip, gebruikspatronen zoals spuiten of bestrijken) en worden bij die keuze, voor zover beschikbaar, relevante richtsnoeren in overweging genomen.

Indien uit de in de punten 8.1 tot en met 8.6 bedoelde proeven blijkt dat er nadelige effecten bij een of meer niet-doelorganismen optreden, kan aanvullend onderzoek worden uitgevoerd, dat onderzoek bij andere soorten kan omvatten.

- v) Alle bekende nadelige effecten moeten worden gerapporteerd. Er kan aanvullend onderzoek nodig zijn voor de evaluatie van de betrokken mechanismen en voor de beoordeling van de significantie van deze effecten.
- vi) Het kan nodig zijn afzonderlijke onderzoek uit te voeren naar de overeenkomstig punt 2.8 geïdentificeerde zorgwekkende metaboliëten die een relevant risico voor niet-doelorganismen vormen. Het onderzoek naar niet-doelorganismen moet overeenkomstig de relevante bepaling van deel A worden uitgevoerd.
- vii) Om de significantie van de testresultaten beter te kunnen beoordelen, worden bij de verschillende proeven dezelfde soorten, dezelfde gedocumenteerde herkomst, of waar mogelijk, exemplaren van dezelfde stam van elke betrokken niet-doelsoort gebruikt.

### **8.1. Effecten op gewervelde landdieren**

Er moet een samenvatting worden verstrekt over de mogelijke infectiviteit en pathogeniteit van het micro-organisme bij gewervelde landdieren (bv. zoogdieren, vogels, reptielen en amfibieën), die is gebaseerd op de reeds overeenkomstig de delen 1, 2, 3, 5 en 7 verstrekte informatie en de informatie die uit andere betrouwbare bronnen kan worden verkregen.

Er moet relevant onderzoek naar de pathogeniteit/infectiviteit worden uitgevoerd, tenzij de aanvrager aan de hand van een aanpak op basis van bewijskracht aantoonst dat de pathogeniteit/infectiviteit van het micro-organisme bij niet tot de doelsoorten behorende gewervelde landdieren op basis van de verstrekte samenvatting kan worden beoordeeld.

Indien deze studies vereist zijn:

- moet macroscopische obductie worden uitgevoerd, en
- kan voor micro-organismen met pathogene werkingsmechanismen of virussen (bv. entomopathogenen) waarvan wordt verwacht dat zij zich na een toepassing significant in het milieu zullen vermenigvuldigen, de in het onderzoek toegediende orale dosis worden gerechtvaardigd op basis van de overeenkomstig de punten 7.1.1 en 7.1.2 verstrekte informatie.

## **8.2. Effecten op in het water levende organismen**

### *8.2.1. Effecten op vissen*

Er moet een samenvatting worden verstrekt over de mogelijke infectiviteit en pathogeniteit van het micro-organisme bij vissen, die is gebaseerd op de reeds overeenkomstig de delen 1, 2, 3 en 7 verstrekte informatie en op informatie die uit andere betrouwbare bronnen kan worden opgevraagd.

Er moet relevant onderzoek naar de pathogeniteit/infectiviteit worden uitgevoerd, tenzij de aanvrager aan de hand van een aanpak op basis van bewijskracht aantoont dat:

- de pathogeniteit/infectiviteit van het micro-organisme bij vissen op basis van de verstrekte samenvatting kan worden beoordeeld; of
- dat er op basis van de overeenkomstig deel 7 verstrekte informatie naar verwachting geen blootstelling van vissen aan het micro-organisme zal optreden.

Wanneer bij dergelijk onderzoek nadelige effecten worden waargenomen, moet verder relevant onderzoek (bv. onder representatieve omstandigheden overeenkomstig de voorgestelde gebruiksvoorwaarden) worden uitgevoerd.

### *8.2.2. Effecten op ongewervelde waterdieren*

Er moet een samenvatting worden verstrekt over de mogelijke infectiviteit en pathogeniteit van het micro-organisme bij ongewervelde waterdieren, die is gebaseerd op de reeds overeenkomstig de delen 1, 2, 3 en 7 verstrekte informatie en op informatie die uit andere betrouwbare bronnen kan worden opgevraagd.

Er moet relevant onderzoek naar de pathogeniteit/infectiviteit worden uitgevoerd, tenzij de aanvrager aan de hand van een aanpak op basis van bewijskracht aantoont dat:

- de pathogeniteit/infectiviteit van het micro-organisme bij ongewervelde waterdieren op basis van de verstrekte samenvatting kan worden beoordeeld; of
- dat er op basis van de overeenkomstig deel 7 verstrekte informatie naar verwachting geen blootstelling van ongewervelde waterdieren aan het micro-organisme zal optreden.

Wanneer bij dergelijk onderzoek nadelige effecten worden waargenomen, moet verder relevant onderzoek (bv. onder representatieve omstandigheden overeenkomstig de voorgestelde gebruiksvoorwaarden) worden uitgevoerd.

### *8.2.3. Effecten op algen*

Er moet een samenvatting worden verstrekt over de mogelijke infectiviteit en pathogeniteit van het micro-organisme bij algen, die is gebaseerd op de reeds overeenkomstig de delen 1, 2, 3 en 7 verstrekte informatie en op informatie die uit andere betrouwbare bronnen kan worden opgevraagd.

Indien bekend is dat het micro-organisme een onkruidbestrijdend werkingsmechanisme heeft of nauw verwant is aan een plantpathogeen, moet relevant onderzoek naar pathogene/infectieuze effecten op de groei en de groeisnelheid van algen worden uitgevoerd, tenzij de aanvrager aan de hand van een aanpak op basis van bewijskracht aantoont dat:

- de pathogeniteit/infectiviteit van het micro-organisme bij algen op basis van de verstrekte samenvatting kan worden beoordeeld; of
- dat er op basis van de overeenkomstig deel 7 verstrekte informatie naar verwachting geen blootstelling van algen aan het micro-organisme zal optreden.

Wanneer bij dergelijk onderzoek nadelige effecten worden waargenomen, moet verder relevant onderzoek (bv. onder representatieve omstandigheden overeenkomstig de voorgestelde gebruiksvoorwaarden) worden uitgevoerd.

#### 8.2.4. *Effecten op in het water levende macrofyten*

Er moet een samenvatting worden verstrekt over de mogelijke infectiviteit en pathogeniteit van het micro-organisme bij in het water levende macrofyten die is gebaseerd op de reeds overeenkomstig de delen 1, 2, 3 en 7 verstrekte informatie en op informatie die uit andere betrouwbare bronnen kan worden opgevraagd.

Indien bekend is dat het micro-organisme een onkruidbestrijdend werkingsmechanisme heeft of nauw verwant is aan een plantpathogeen, moet relevant onderzoek naar pathogene/infectieuze effecten op in het water levende macrofyten worden uitgevoerd, tenzij de aanvrager aan de hand van een aanpak op basis van bewijskracht aantoont dat:

- de pathogeniteit/infectiviteit van het micro-organisme bij in het water levende macrofyten op basis van de verstrekte samenvatting kan worden beoordeeld; of
- dat er op basis van de overeenkomstig deel 7 verstrekte informatie naar verwachting geen blootstelling van in het water levende macrofyten aan het micro-organisme zal optreden.

Wanneer bij dergelijk onderzoek nadelige effecten worden waargenomen, moet verder relevant onderzoek (bv. onder representatieve omstandigheden overeenkomstig de voorgestelde gebruiksvoorwaarden) worden uitgevoerd.

### 8.3. **Effecten op bijen**

Er moet een samenvatting worden verstrekt over de mogelijke infectiviteit en pathogeniteit van het micro-organisme bij bijen, die is gebaseerd op de reeds overeenkomstig de delen 1, 2, 3 en 7 verstrekte informatie en op informatie die uit andere betrouwbare bronnen kan worden opgevraagd.

Er moet relevant onderzoek naar de pathogeniteit/infectiviteit worden uitgevoerd, ook bij adulte en larvale stadia, tenzij de aanvrager aan de hand van een aanpak op basis van bewijskracht aantoont dat:

- de pathogeniteit/infectiviteit van het micro-organisme bij bijen op basis van de verstrekte samenvatting kan worden beoordeeld; of
- dat er op basis van de overeenkomstig deel 7 verstrekte informatie naar verwachting geen blootstelling van bijen aan het micro-organisme zal optreden.

Wanneer bij dergelijk onderzoek nadelige effecten worden waargenomen, moet verder relevant onderzoek (bv. veldonderzoek onder representatieve omstandigheden overeenkomstig de voorgestelde gebruiksvoorwaarden) worden uitgevoerd.

### 8.4. **Effecten op niet tot de doelsoorten behorende geleedpotigen anders dan bijen**

Er moet een samenvatting worden verstrekt over de mogelijke infectiviteit en pathogeniteit van het micro-organisme bij niet tot de doelsoorten behorende

geleedpotigen anders dan bijen, die is gebaseerd op de reeds overeenkomstig de delen 1, 2, 3 en 7 verstrekte informatie en op informatie die uit andere betrouwbare bronnen kan worden opgevraagd.

Er moet relevant onderzoek naar de pathogeniteit/infectiviteit worden uitgevoerd, tenzij de aanvrager aan de hand van een aanpak op basis van bewijskracht aantoont dat:

- de pathogeniteit/infectiviteit van het micro-organisme bij niet tot de doelsoorten behorende geleedpotigen anders dan bijen op basis van de verstrekte samenvatting kan worden beoordeeld; of
- dat er op basis van de overeenkomstig deel 7 verstrekte informatie naar verwachting geen blootstelling van niet tot de doelsoorten behorende geleedpotigen aan het micro-organisme zal optreden.

Indien er onderzoek nodig is, wordt dit uitgevoerd op twee soorten geleedpotigen anders dan bijen, die een rol spelen in de biologische bestrijding en die, waar mogelijk, verschillende taxonomische groepen (ordes) omvatten waarvoor overeengekomen testprotocollen beschikbaar zijn, en moet de aanvrager het aantal en de taxonomie van de geteste soorten motiveren. Bovendien kunnen voor deze proeven omstandigheden nodig zijn, die van invloed zijn op de groei of levensvatbaarheid van het micro-organisme.

Wanneer bij dergelijk onderzoek nadelige effecten worden waargenomen, moet verder relevant onderzoek (bv. uitvoerig laboratoriumonderzoek of veldonderzoek onder representatieve omstandigheden overeenkomstig de voorgestelde gebruiksvoorwaarden) worden uitgevoerd.

#### **8.5. Effecten op niet tot de doelsoorten behorende meso- en macro-organismen in de bodem**

Er moet een samenvatting worden verstrekt over de mogelijke infectiviteit en pathogeniteit van het micro-organisme bij niet tot de doelsoorten behorende meso- en macro-organismen in de bodem, die is gebaseerd op de reeds overeenkomstig de delen 1, 2, 3 en 7 verstrekte informatie en op informatie die uit andere betrouwbare bronnen kan worden opgevraagd.

Er moet relevant onderzoek naar de pathogeniteit/infectiviteit worden uitgevoerd, tenzij:

- de pathogeniteit/infectiviteit van het micro-organisme bij niet tot de doelsoorten behorende meso- en macro-organismen in de bodem kan worden beoordeeld op basis van de verstrekte samenvatting, of
- er op basis van de overeenkomstig deel 7 verstrekte informatie naar verwachting geen blootstelling van meso- en macroorganismen van niet-doelsoorten in de bodem aan het micro-organisme zal optreden.

Indien er onderzoek nodig is, wordt dit uitgevoerd op twee niet tot de doelsoorten behorende meso- en macro-organismen in de bodem, die zijn gekozen op basis van de biologische eigenschappen van het te beoordelen micro-organisme, waarvoor, waar mogelijk, overeengekomen testprotocollen beschikbaar zijn.

Wanneer bij dergelijk onderzoek nadelige effecten worden waargenomen, moet verder relevant onderzoek (bv. onder representatieve omstandigheden overeenkomstig de voorgestelde gebruiksvoorwaarden) worden uitgevoerd.

## **8.6. Effecten op niet tot de doelsoorten behorende landplanten**

Er moet een samenvatting worden verstrekt over de mogelijke infectiviteit en pathogeniteit van het micro-organisme bij niet tot de doelsoorten behorende landplanten, die is gebaseerd op de reeds overeenkomstig de delen 1, 2, 3 en 7 verstrekte informatie en op informatie die uit andere betrouwbare bronnen kan worden opgevraagd.

Indien bekend is dat het micro-organisme een onkruidbestrijdend werkingsmechanisme heeft of nauw verwant is aan een plantpathogeen, moet relevant onderzoek naar pathogene/infectieuze effecten op niet tot de doelsoorten behorende landplanten worden uitgevoerd, tenzij de aanvrager aan de hand van een aanpak op basis van bewijskracht aantoont dat:

- de pathogeniteit/infectiviteit van het micro-organisme bij niet tot de doelsoorten behorende landplanten op basis van de verstrekte samenvatting kan worden beoordeeld; of
- dat er op basis van de overeenkomstig deel 7 verstrekte informatie naar verwachting geen blootstelling van niet tot de doelsoorten behorende planten aan het micro-organisme zal voorkomen.

Wanneer bij dergelijk onderzoek nadelige effecten worden waargenomen, moet verder relevant onderzoek (bv. onder representatieve omstandigheden overeenkomstig de voorgestelde gebruiksvoorwaarden) worden uitgevoerd.

## **8.7. Aanvullend onderzoek naar het micro-organisme**

Er moeten mogelijk nadere gegevens over de mogelijke pathogeniteit/infectiviteit van het micro-organisme bij niet-doelsoorten worden ingediend, die verschillen van de soorten die zijn beoordeeld om aan de vereisten van de punten 8.1 tot en met 8.6 te voldoen.

De gegevens kunnen ook bestaan uit een samenvatting met inbegrip van de reeds overeenkomstig de punten 2, 3, 5 en 7 verstrekte informatie en de informatie die uit een andere bron of uit aanvullend onderzoek naar infectiviteit en pathogeniteit kan worden opgevraagd.

## **8.8. Informatie over en onderzoek naar de toxiciteit van metabolieten**

### *8.8.1. Informatie over metabolieten*

Er moet informatie (bv. wetenschappelijke literatuur, onderzoeksresultaten) worden verstrekt over de toxicologische karakterisering van de metabolieten en de daarmee verband houdende geïdentificeerde gevaren die relevant zijn voor niet doelorganismen, die is verzameld of verkregen om metabolieten als zorgwekkend te identificeren of om uit te sluiten dat zij zorgwekkend zijn.

Voor die metabolieten waarvoor een gevaar voor niet-doelorganismen is vastgesteld, wordt overeenkomstig punt 7.2.1 een schatting van de blootstelling van de relevante niet-doelorganismen verstrekt.

### *8.8.2. Aanvullend onderzoek naar de toxiciteit van zorgwekkende metabolieten*

Voor de zorgwekkende metaboliet(en), die op basis van informatie over het gevaar voor (zie punt 8.8.1) en de blootstelling van (zie de punten 7.2.1 en 7.2.2) niet-doelorganismen is (zijn) geïdentificeerd en die in punt 2.8 is (zijn) vermeld, moet nadere informatie worden verstrekt over de toxiciteit van deze metaboliet(en) bij de

relevante niet-doelorganismen (bv. op basis van blootstelling en aanwijzingen voor toxiciteit) zoals beschreven in de punten 8.1 tot en met 8.6. Indien er proefgegevens moeten worden verkregen, worden relevante studies over ecotoxicologie als bedoeld in deel A, deel 8, ingediend.”