

**MINISTERIUM
FÜR EIN
LEBENSWEERTES
ÖSTERREICH**

bmlfuw.gv.at

METABOLITEN IM GRUND- UND TRINKWASSER

**BIOLOGISCHE UND
HUMANTOXIKOLOGISCHE RELEVANZ
VON PFLANZENSCHUTZMITTEL-
WIRKSTOFF-METABOLITEN**



IMPRESSUM



Medieninhaber und Herausgeber:
BUNDESMINISTERIUM
FÜR LAND- UND FORSTWIRTSCHAFT,
UMWELT UND WASSERWIRTSCHAFT
Stubenring 1, 1010 Wien

Gesamtkoordination: Dr. Robert Fenz (BMLFUW, Abt. IV/3), Dr. Michael Stemmer (AGES, Institut für Pflanzenschutzmittel)
AutorInnen: Dr. Albert Bergmann, DI Katharina Böhm, Dr. Tamara Coja, DI Dr. Ingrid Langer, DI Peter Ledolter (AGES, Institut für Pflanzenschutzmittel)
Unter Mitarbeit von: Dr. Roland Grossgut (AGES, Integrative Risikobewertung, Daten, und Statistik), Dr. Nobert Inreiter (AGES, Hydroanalytik)
Druck: Gedruckt nach der Richtlinie „Druckerzeugnisse“ des Österreichischen Umweltzeichens.



Zentrale Kopierstelle des BMLFUW, UW-Nr. 907.
Alle Rechte vorbehalten.
Wien, Dezember 2014



DANKSAGUNG

Das Projektteam möchte sich ganz herzlich bei nachfolgenden Institutionen für die finanzielle Unterstützung des Projekts bedanken:

- Bundesministerium für Land- und Forstwirtschaft, Umwelt und Wasserwirtschaft (BMLFUW)
- Bundesministerium für Gesundheit (BMG)
- Land Niederösterreich
- Land Oberösterreich
- Land Steiermark
- Land Burgenland
- Österreichische Vereinigung für das Gas- und Wasserfach (ÖVGW)

INHALTSVERZEICHNIS

1	Zusammenfassung	6
2	Summary	17
3	Einleitung	29
4	Grundlagen und Prinzip der Bewertung	30
4.1	Auswahl von PSM-Wirkstoff-Metaboliten, für die eine Bewertung hinsichtlich biologischer und humantoxikologischer Relevanz vordringlich erscheint.....	30
4.2	Datenbasis	36
4.3	Bewertung von PSM-Wirkstoff-Metaboliten hinsichtlich ihrer biologischen Relevanz	36
4.4	Bewertung von PSM-Wirkstoff-Metaboliten hinsichtlich ihrer humantoxikologischen Relevanz und allfällige Ableitung humantoxikologisch maximal tolerierbarer Konzentrationen (MTK) im Grund- und Trinkwasser.....	37
5	Ergebnisse und Diskussion	39
5.1	Alachlor	40
5.2	Atrazin.....	45
5.3	Azoxystrobin	50
5.4	Bromoxynil.....	52
5.5	Captan.....	55
5.6	Chloridazon	58
5.7	Chlorthalonil.....	61
5.8	Chlortoluron	65
5.9	Clothianidin	67
5.10	Cyflufenamid.....	70
5.11	Dimethachlor	73
5.12	Dimethenamid-P.....	78
5.13	Flazasulfuron	81
5.14	Fluazifop-P	84
5.15	Flufenacet	87
5.16	Fluopicolid.....	90
5.17	Fluoxastrobin.....	93
5.18	Flurtamon	95
5.19	Folpet.....	97
5.20	Glyphosat.....	100
5.21	Isoproturon	103
5.22	Isoxaben.....	105
5.23	Mancozeb	108
5.24	Metalaxyl-M.....	112
5.25	Metamitron	114
5.26	Metazachlor	116
5.27	Metribuzin	122
5.28	Nicosulfuron.....	125
5.29	Pethoxamid.....	129
5.30	Picoxystrobin.....	131
5.31	Propazin.....	133
5.32	Quinmerac	135
5.33	S-Metolachlor	138
5.34	Sulcotrion	144

5.35	Tembotrion	147
5.36	Terbuthylazin.....	150
5.37	Thiaclopid	156
5.38	Thiamethoxam.....	160
5.39	Tolyfluanid	163
5.40	Topramezon.....	166
5.41	Trifloxystrobin.....	169
5.42	Triflursulfuron-methyl	173
5.43	Tritosulfuron.....	175
5.44	Metaboliten ohne eindeutige Wirkstoff-Zuordnung	178
5.44.1	2-Amino-4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin.....	178
5.44.2	6-Chlor-1,3,5-Triazin-2,4-Diamin (Atrazin-Desethyl-Desisopropyl).....	185
5.44.3	3,5,6-Trichlor-2-Pyridinol (TCP).....	189
6	Ausblick.....	192
7	Literatur.....	193
8	Anhang	201
	Anhang I: Einstufung und Kennzeichnung von PSM-Wirkstoffen und deren Auswirkung auf die humantoxikologische Relevanzbewertung von Metaboliten.....	201
	Anhang II: Harmonisierte humantoxikologische Einstufung und Kennzeichnung sowie ADI-Werte der in diesem Bericht behandelten PSM-Wirkstoffe	202
	Anhang III: Relevante Endpunkte für die humantoxikologische Bewertung der in diesem Bericht behandelten PSM-Wirkstoff-Metaboliten	206
	Anhang IV: ADI- und MTK-Werte sämtlicher zurzeit in Österreich zugelassener/genehmigter Wirkstoffe.....	214

1 ZUSAMMENFASSUNG

Im Zuge des Projekts „Bewertung von Metaboliten von Pflanzenschutzmittelwirkstoffen hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz und Ableitung humantoxikologisch tolerierbarer Konzentrationen im Grund- und Trinkwasser“ (Akronym: RelMet) der Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES) wurden mit Fertigstellung des nun vorliegenden Endberichts 99 Metaboliten von in Summe 55 Pflanzenschutzmittel(PSM)-Wirkstoffen entsprechend dem EU-Leitfadendokument SANCO/221/2000¹ hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz im Grund- und Trinkwasser bewertet. Drei dieser Metaboliten können mehreren Muttersubstanzen zugeordnet werden.

Nachfolgende vier Kriterien wurden zur Auswahl von PSM-Wirkstoff-Metaboliten, für die eine Bewertung hinsichtlich biologischer und humantoxikologischer Relevanz vordringlich erscheint, herangezogen:

1. Funde > 0,1 µg/l in Grundwasser-Messstellen gemäß Gewässerzustandsüberwachungsverordnung (GZÜV), i. B. GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011);
2. Berechnungen/Schätzungen von Jahresmittelausträgen > 0,1 µg/l über das grundwassernahe Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen gemäß dem georeferenzierten Expositionsmodell GeoPEARL-Austria (BMLFUW/AGES/BAW, 2012);
3. Sehr hohe Inverkehrbringung des Wirkstoffes in Österreich (> 50 t im Bezugsjahr 2012);
4. Metabolit ist ein Untersuchungsparameter in der von der BMG Codex-Unterkommission Trinkwasser vorgeschlagenen Liste von PSM-Wirkstoff-Metaboliten, die künftig im Zuge der Kontrolle (TWV) zu untersuchen sind (Stand November, 2014).

Zusätzlich enthält dieser Endbericht die Bewertungsergebnisse zu sämtlichen Metaboliten von PSM-Wirkstoffen, für die die AGES vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) bislang um eine Bewertung hinsichtlich ihrer humantoxikologischen Relevanz gebeten wurde.

Die Bewertung der biologischen und humantoxikologischen Relevanz von PSM-Wirkstoff-Metaboliten basiert im Wesentlichen auf Daten, die im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung von Antragstellern eingereicht werden und in einem gemeinschaftlichen Peer-Review-Verfahren unter Einbezug von Experten sämtlicher EU-Mitgliedsstaaten und der Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) eingehend evaluiert werden.

Hinsichtlich biologischer (pestizider) Aktivität im Sinne der Muttersubstanz sind nach derzeitigem Bewertungsstand 20 PSM-Wirkstoff-Metaboliten als relevant zu bewerten, wobei 14 dieser Metaboliten aufgrund fehlender oder unzureichender Daten *vorsorglich* als biologisch relevant erachtet werden. Lediglich die Metaboliten Atrazin-Desethyl, Atrazin-Desisopropyl, Isoproturon-Desmethyl, Metribuzin-Desamino, Terbutylazin-Desethyl und Thiacloprid-Amid weisen nachweislich eine ähnliche biologische Aktivität wie die Muttersubstanz auf. Die verbleibenden 79 Metaboliten zeigen keine biologische Aktivität im Sinne der Muttersubstanz (Tabelle A). Der Metabolit 3,5,6-Trichlor-2-Pyridinol (TCP) ist ein gemeinsamer Metabolit der beiden Insektizide Chlorpyrifos und Chlorpyrifos-methyl sowie des Herbizids Triclopyr. Dieser Metabolit weist zwar keine insektizide Aktivität auf, zur Bewertung einer möglichen herbizide Aktivität fehlen zurzeit jedoch Daten.

Die Bewertung der humantoxikologischen Relevanz ergab, dass 39 der 99 bewerteten PSM-Wirkstoff-Metaboliten aufgrund der vorliegenden Datenbasis zurzeit als relevant zu bezeichnen sind (Tabelle B). Für humantoxikologisch nicht-relevante Metaboliten wurden in Folge aus humantoxikologischer Sicht maximal tolerierbare Konzentrationen (MTK) im Grund- und Trinkwasser basierend auf der erlaubten Tagesdosis (Acceptable Daily Intake, ADI) des Metaboliten bzw. der Muttersubstanz abgeleitet. Diese MTK liegt für nicht-relevante Metaboliten im Bereich von 0,75 µg/l bis in Summe 2660 µg/l (Tabelle B).

Die Bewertung der biologischen und im Besonderen der humantoxikologischen Relevanz sämtlicher PSM-Wirkstoff-Metaboliten gilt vorbehaltlich entsprechend der zur Verfügung stehenden Datenbasis und kann sich bei Vorliegen neuer Daten bzw. neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse ändern. Dementsprechend ist eine Aktualisierung der Bewertungsergebnisse in regelmäßigen Abständen unumgänglich.

¹ Guidance document on the assessment of the relevance of metabolites in groundwater of substances regulated under Council Directive 91/414/EEC, SANCO/221/2000, rev. 10 (final), 25. Februar 2003, http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/approval_active_substances/docs/wrkdoc21_en.pdf

Tabelle A: Bewertungsergebnisse von PSM-Wirkstoff-Metaboliten hinsichtlich ihrer biologischen Relevanz.

Wirkstoff	Wirktyp	Metabolit	Alias	Biologisch relevant?	Datengrundlage	Anmerkung
Alachlor	Herbizid	Alachlor-t-Sulfonsäure	Metabolit 65, t-ESA	Nein	Entwurf des Bewertungsberichts	-
		Alachlor-s-Sulfonsäure	Metabolit 85, s-ESA	Nein	Entwurf des Bewertungsberichts	-
		Alachlor-t-Säure	Metabolit 70, t-OA	Nein	Entwurf des Bewertungsberichts	-
		Alachlor-s-Säure	Metabolit 78, s-OA	Nein	Entwurf des Bewertungsberichts	-
Atrazin	Herbizid	Atrazin-Desethyl	DEA, G-30033	Ja	Entwurf des Bewertungsberichts	-
		Atrazin-2-Hydroxy	AED, G-34048	Nein	Entwurf des Bewertungsberichts	-
		Atrazin-Desisopropyl	DIA, G-28279	Ja	Zusätzlicher Studienbericht	-
Azoxystrobin	Fungizid	Azoxystrobin-O-Demethyl	R234886, CyPM	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
Bromoxynil	Herbizid	3,5-Dibrom-4-Hydroxybenzoesäure	DBHA	Ja	-	Keine Daten
Captan	Fungizid	Tetrahydrophthalamsäure	THPAM	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
		Tetrahydrophthalimid	THPI	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
Chloridazon	Herbizid	Chloridazon-Desphenyl	Metabolit B	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
		Chloridazon-Methyl-desphenyl	Metabolit B1	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
Chlorpyrifos, Chlorpyrifos-methyl	Insektizid, Akarizid	3,5,6-Trichlor-2-Pyridinol	TCP	Nein	EFSA-Schlussfolgerung zu Triclopyr	-
Chlorthalonil	Fungizid	Chlorthalonil-Sulfonsäure	R417888	Nein	Entwurf des Bewertungsberichts	-
		R611965	SDS 46851	Nein	Entwurf des Bewertungsberichts	-
Chlortoluron	Herbizid	Chlortoluron-Desmethyl	-	Ja	-	Keine Daten
Chlortriazine, diverse	Herbizide	6-Chlor-1,3,5-Triazin-2,4-Diamin	2-Chlor-4,6-Diamino-1,3,5-Triazin, Atrazin-Desethyl-Desisopropyl, Simazin-Didesethyl, Diaminchlortriazin, DACT, MT20, G 28273	Ja	-	Keine Daten
Clothianidin	Insektizid	1-Methyl-3-Nitroguanidin	MNG	Nein	Entwurf des Bewertungsberichts	-
		2-Nitroguanidin	NTG	Nein	Entwurf des Bewertungsberichts	-
Cyflufenamid	Fungizid	149-F1	-	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
		149-F6	-	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
Dimethachlor	Herbizid	Dimethachlor-Sulfonsäure	ESA, CGA 354742	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
		Dimethachlor-Säure	OA, CGA 50266	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
		SYN 528702	-	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-

Tabelle A: Bewertungsergebnisse von PSM-Wirkstoff-Metaboliten hinsichtlich ihrer biologischen Relevanz.

Wirkstoff	Wirktyp	Metabolit	Alias	Biologisch relevant?	Datengrundlage	Anmerkung
		CGA 369873	-	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
		CGA 373464	-	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
		SYN 530561	-	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
		CGA 102935	-	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
Dimethenamid-P	Herbizid	Dimethenamid-P-Sulfonsäure	M27	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
		Dimethenamid-P-Säure	M23	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
Flazasulfuron	Herbizid	DTPU	-	Nein	Entwurf des Bewertungsberichts	-
		DTPP	-	Nein	Entwurf des Bewertungsberichts	-
		TPSA	-	Nein	Entwurf des Bewertungsberichts	-
Fluazifop-P	Herbizid	Compound X	-	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
Flufenacet	Herbizid	Flufenacet-Sulfonsäure	ESA, FOE-Sulfonsäure, M2	Nein	Entwurf des Bewertungsberichts	-
		Flufenacet-Säure	OA, FOE-Oxalsäure, M1	Nein	Zusätzlicher Studienbericht	-
Fluopicolid	Fungizid	2,6-Dichlorbenzamid	BAM, M01	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
		M05	-	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
Fluoxastrobin	Fungizid	Fluoxastrobin-Deschlorphenyl	M48	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
Flurtamon	Herbizid	Trifluoressigsäure	TFAA	Nein	Zusätzlicher Studienbericht	-
		Phthalimid	-	Ja	-	Keine Daten
		Phthalsäure	-	Ja	-	Keine Daten
		Phthalamsäure	-	Ja	-	Keine Daten
Glyphosat	Herbizid	Aminomethylphosphonsäure	AMPA	Nein	Entwurf des Bewertungsberichts	-
Isoproturon	Herbizid	Isoproturon-Desmethyl	DM-IPU, M1	Ja	Entwurf des Bewertungsberichts	-
Isoxaben	Herbizid	Isoxaben-Hydroxy	M01	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
		2,6-Dimethoxybenzamid	2,6-DMBA	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
Mancozeb	Fungizid	Ethylenthioharnstoff	ETU	Ja	-	Keine Daten
		Ethylendiisothiocyansulfid	EBIS	Ja	-	Keine Daten
		Ethylenharnstoff	EU	Ja	-	Keine Daten
Metalaxyl-M	Fungizid	NOA 409045	CGA 62826 (Racemat)	Nein	Zusätzlicher Studienbericht	-
Metamitron	Herbizid	Metamitron-Desamino	DES	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
Metazachlor	Herbizid	Metazachlor-Sulfonsäure	ESA, BH479-8	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
		Metazachlor-Säure	OA, BH479-4	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-

Tabelle A: Bewertungsergebnisse von PSM-Wirkstoff-Metaboliten hinsichtlich ihrer biologischen Relevanz.

Wirkstoff	Wirktyp	Metabolit	Alias	Biologisch relevant?	Datengrundlage	Anmerkung
		BH479-12	-	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
		BH479-11	-	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
		BH479-9	-	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
Metribuzin	Herbizid	Metribuzin-Desamino	M01, DA	Ja	Entwurf des Bewertungsberichts	-
		Metribuzin-Diketo	M02, DK	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
		Metribuzin-Desamino-Diketo	M03, DADK	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
Nicosulfuron	Herbizid	AUSN	-	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
		UCSN	-	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
		ASDM	-	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
Pethoxamid	Herbizid	Pethoxamid-Sulfonsäure	Met-42	Nein	Entwurf des Bewertungsberichts	-
Picoxystrobin	Fungizid	Compound 3	IN-QDK50, R403814	Nein	Zusätzlicher Studienbericht	-
Propazin	Herbizid	Propazin-2-Hydroxy	-	Nein	EFSA-Schlussfolgerung zu Terbutylazin, Entwurf des Bewertungsberichts zu Atrazin	-
Quinmerac	Herbizid	BH518-5	-	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
		BH518-2	-	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
S-Metolachlor	Herbizid	S-Metolachlor-Sulfonsäure	ESA, CGA 354743, Racemat: CGA 380168	Nein	Entwurf des Bewertungsberichts	-
		S-Metolachlor-Säure	OA, CGA 51202, Racemat: CGA 351916	Nein	Entwurf des Bewertungsberichts	-
		CGA 368208	-	Nein	Entwurf des Bewertungsberichts	-
		CGA 357704	-	Nein	Zusätzlicher Studienbericht	-
		CGA 37735	-	Nein	Entwurf des Bewertungsberichts	-
		CGA 50267	-	Nein	Entwurf des Bewertungsberichts	-
		CGA 50720	-	Nein	Entwurf des Bewertungsberichts	-
NOA 413173	-	Nein	Entwurf des Bewertungsberichts	-		
Sulcotrion	Herbizid	2-Chlor-4-Methylsulfonylbenzoesäure	CMBA	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
Tembotrion	Herbizid	AE 0456148	M6	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
Terbutylazin	Herbizid	Terbutylazin-Desethyl	GS 26379, MT1	Ja	EFSA-Schlussfolgerung	-
		Terbutylazin-2-Hydroxy	GS 23158, MT13	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
		Terbutylazin-2-Hydroxy-Desethyl	GS 28620, MT14	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
		LM1	Ammelid, GS 35713, MT24	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-

Tabelle A: Bewertungsergebnisse von PSM-Wirkstoff-Metaboliten hinsichtlich ihrer biologischen Relevanz.

Wirkstoff	Wirktyp	Metabolit	Alias	Biologisch relevant?	Datengrundlage	Anmerkung
		LM2	MT28	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
		LM3	-	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
		LM4	GS 40436	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
		LM5	GS 16984, MT 23	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
		LM6	-	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
Thiacloprid	Insektizid	Thiacloprid-Sulfonsäure	M30	Nein	Entwurf des Bewertungsberichts	-
		Thiacloprid-Amid	M02	Ja	Zusätzlicher Studienbericht	-
Thiamethoxam	Insektizid	NOA 459602	-	Nein	Entwurf des Bewertungsberichts	-
Tolyfluanid	Fungizid	N,N-Dimethylsulfamid	DMS	Ja	-	Keine Daten
Topramezon	Herbizid	M670H05	-	Nein	Entwurf des Bewertungsberichts	-
Triazinylsulfonyl-harnstoffe, diverse	Herbizide	2-Amino-4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin	IN-A4098, AE-F059411, CGA 150829, N-Demethyl-Triazinamin, M-1	Ja	-	Keine Daten
Triclopyr	Herbizid	3,5,6-Trichlor-2-Pyridinol	TCP	Ja	EFSA-Schlussfolgerung	Keine Daten zu herbizider Aktivität
Trifloxystrobin	Fungizid	NOA 413161	-	Ja	-	Keine Daten
		NOA 413163	-	Ja	-	Keine Daten
Triflursulfuron-methyl	Herbizid	Methylsaccharin	IN-W6725	Nein	EFSA-Schlussfolgerung	-
Tritosulfuron	Herbizid	635M01	BH635-4	Nein	Entwurf des Bewertungsberichts	-
		635M03	BH635-3	Nein	Entwurf des Bewertungsberichts	-

Tabelle B: Bewertungsergebnisse von PSM-Wirkstoff-Metaboliten hinsichtlich ihrer humantoxikologischen Relevanz sowie humantoxikologisch maximal tolerierbare Konzentrationen (MTK) nicht relevanter PSM-Wirkstoff-Metaboliten im Grund- und Trinkwasser.

Wirkstoff	Wirktyp	Metabolit	Alias	Human-toxikologisch relevant?	ADI (mg/kg KG/Tag)	MTK ^a (µg/l)	Datengrundlage	Anmerkung
Alachlor	Herbizid	Alachlor-t-Sulfonsäure	Metabolit 65, t-ESA	Nein	0,16	213	Entwurf des Bewertungsberichts	ADI-Wert aus 90-Tage-Studie
		Alachlor-s-Sulfonsäure	Metabolit 85, s-ESA	Ja	-	-	Entwurf des Bewertungsberichts	-
		Alachlor-t-Säure	Metabolit 70, t-OA	Nein	0,8	1066	Entwurf des Bewertungsberichts	ADI-Wert aus 90-Tage-Studie
		Alachlor-s-Säure	Metabolit 78, s-OA	Ja	-	-	Entwurf des Bewertungsberichts	-
Atrazin	Herbizid	Atrazin-Desethyl	DEA, G-30033	Ja	-	-	Entwurf des Bewertungsberichts Atrazin, Berichte der US-EPA und WHO	-
		Atrazin-2-Hydroxy	AED, G-34048	Nein	0,04	53	Entwurf des Bewertungsberichts Atrazin, Berichte der US-EPA und WHO	ADI-Wert aus chronischer Studie
		Atrazin-Desisopropyl	DIA, G-28279	Ja	-	-	Entwurf des Bewertungsberichts Atrazin, Berichte der US-EPA und WHO	-
Azoxystrobin	Fungizid	Azoxystrobin-O-Demethyl	R234886, CyPM	Nein	0,2	267	EFSA-Schlussfolgerung	ADI-Wert der Muttersubstanz
Bromoxynil	Herbizid	3,5-Dibrom-4-Hydroxybenzoesäure	DBHA	Ja	-	-	Entwurf des Bewertungsberichts	-
Captan	Fungizid	Tetrahydrophthalamsäure	THPAM	Nein	0,1	∑ 133	EFSA-Schlussfolgerung	ADI-Wert der Muttersubstanz
		Tetrahydrophthalimid	THPI	Nein			EFSA-Schlussfolgerung	
Chloridazon	Herbizid	Chloridazon-Desphenyl	Metabolit B	Nein	0,1	∑ 133	EFSA-Schlussfolgerung	ADI-Wert der Muttersubstanz
		Chloridazon-Methylphenyl	Metabolit B1	Nein			EFSA-Schlussfolgerung	
Chlorpyrifos, Chlorpyrifos-methyl	Insektizid, Akarizid	3,5,6-Trichlor-2-Pyridinol	TCP	Ja	-	-	EFSA-Schlussfolgerung zu Triclopyr	-
Chlorthalonil	Fungizid	Chlorthalonil-Sulfonsäure	R417888	Nein	0,06	80	Entwurf des Bewertungsberichts	ADI-Wert aus 90-Tage-Studie

Tabelle B: Bewertungsergebnisse von PSM-Wirkstoff-Metaboliten hinsichtlich ihrer humantoxikologischen Relevanz sowie humantoxikologisch maximal tolerierbare Konzentrationen (MTK) nicht relevanter PSM-Wirkstoff-Metaboliten im Grund- und Trinkwasser.

Wirkstoff	Wirktyp	Metabolit	Alias	Human-toxikologisch relevant?	ADI (mg/kg KG/Tag)	MTK ^a (µg/l)	Datengrundlage	Anmerkung
		R611965	SDS 46851	Nein	0,5	666	Entwurf des Bewertungsberichts	ADI-Wert aus mehreren Kurzzeitstudien
Chlortoluron	Herbizid	Chlortoluron-Desmethyl	-	Ja	-	-	Entwurf des Bewertungsberichts	-
Chlortriazine, diverse	Herbizide	6-Chlor-1,3,5-Triazin-2,4-Diamin	2-Chlor-4,6-Diamino-1,3,5-Triazin, Atrazin-Desethyl-Desisopropyl, Simazin-Didesethyl, Diaminochlortriazin, DACT, MT20, G 28273	Ja	-	-	Entwurf des Bewertungsberichts Atrazin und Simazin, EFSA-Schlussfolgerung zu Terbutylazin, Berichte der US-EPA und WHO	-
Clothianidin	Insektizid	1-Methyl-3-Nitroguanidin	MNG	Nein	0,097	129	Entwurf des Bewertungsberichts	ADI-Wert der Muttersubstanz
		2-Nitroguanidin	NTG	Nein	0,02	26	Entwurf des Bewertungsberichts	ADI-Wert aus 90-Tage-Studie
Cyflufenamid	Fungizid	149-F1	-	Nein	0,04	∑ 53	EFSA-Schlussfolgerung	ADI-Wert der Muttersubstanz
		149-F6	-	Nein			EFSA-Schlussfolgerung	
Dimethachlor	Herbizid	Dimethachlor-Sulfonsäure	ESA, CGA 354742	Ja	-	-	EFSA-Schlussfolgerung	-
		Dimethachlor-Säure	OA, CGA 50266	Ja	-	-	EFSA-Schlussfolgerung	-
		SYN 528702	-	Ja	-	-	EFSA-Schlussfolgerung	-
		CGA 369873	-	Ja	-	-	EFSA-Schlussfolgerung	-
		CGA 373464	-	Ja	-	-	EFSA-Schlussfolgerung	-
		SYN 530561	-	Ja	-	-	EFSA-Schlussfolgerung	-
		CGA 102935	-	Ja	-	-	EFSA-Schlussfolgerung	-
Dimethenamid-P		Dimethenamid-P-Sulfonsäure	M27	Nein	0,02	∑ 26	Entwurf des Bewertungsberichts	ADI-Wert der Muttersubstanz
		Dimethenamid-P-Säure	M23	Nein			Entwurf des Bewertungsberichts	
Flazasulfuron	Herbizid	DTPU	-	Nein	0,013	∑ 17	Entwurf des Bewertungsberichts	ADI-Wert der Muttersubstanz
		DTPP	-	Nein			Entwurf des Bewertungsberichts	

Tabelle B: Bewertungsergebnisse von PSM-Wirkstoff-Metaboliten hinsichtlich ihrer humantoxikologischen Relevanz sowie humantoxikologisch maximal tolerierbare Konzentrationen (MTK) nicht relevanter PSM-Wirkstoff-Metaboliten im Grund- und Trinkwasser.

Wirkstoff	Wirktyp	Metabolit	Alias	Human-toxikologisch relevant?	ADI (mg/kg KG/Tag)	MTK ^a (µg/l)	Datengrundlage	Anmerkung
		TPSA	-	Nein			Entwurf des Bewertungsberichts	
Fluazifop-P	Herbizid	Compound X	-	Nein	0,01	13	EFSA-Schlussfolgerung	ADI-Wert der Muttersubstanz
Flufenacet	Herbizid	Flufenacet-Sulfonsäure	ESA, FOE-Sulfonsäure, M2	Nein	0,005	∑ 6,7	SCP-Opinion	ADI-Wert der Muttersubstanz
		Flufenacet-Säure	OA, FOE-Oxalsäure, M1	Nein			In Analogie zu Flufenacet-Sulfonsäure	
Fluopicolid	Fungizid	2,6-Dichlorbenzamid	BAM, M01	Nein	0,05	66	EFSA-Schlussfolgerung	ADI-Wert aus chronischer Studie
		M05	-	Nein	0,08	106	EFSA-Schlussfolgerung	ADI-Wert der Muttersubstanz
Fluoxastrobin	Fungizid	Fluoxastrobin-Deschlorphenyl	M48	Nein	0,015	20	EFSA-Schlussfolgerung	ADI-Wert der Muttersubstanz
Flurtamon	Herbizid	Trifluoressigsäure	TFAA	Ja	-	-	Entwurf des Bewertungsberichts	-
Folpet	Fungizid	Phthalimid	-	Nein	0,1	∑ 133	EFSA-Schlussfolgerung	ADI-Wert der Muttersubstanz
		Phthalsäure	-	Nein			EFSA-Schlussfolgerung	
		Phthalamsäure	-	Nein			EFSA-Schlussfolgerung	
Glyphosat	Herbizid	Aminomethylphosphonsäure	AMPA	Nein	0,3	400	Entwurf des Bewertungsberichts	ADI-Wert der Muttersubstanz
Isoproturon	Herbizid	Isoproturon-Desmethyl	DM-IPU, M1	Ja	-	-	Entwurf des Bewertungsberichts	-
Isoxaben	Herbizid	Isoxaben-Hydroxy	M01	Nein	0,05	66	EFSA-Schlussfolgerung	ADI-Wert der Muttersubstanz
		2,6-Dimethoxybenzamid	2,6-DMBA	Nein	-	0,75	EFSA-Schlussfolgerung	-
Mancozeb	Fungizid	Ethylenthioharnstoff	ETU	Ja	-	-	Entwurf des Bewertungsberichts	-
		Ethylendiisothiocyanatsulfid	EBIS	Ja	-	-	Entwurf des Bewertungsberichts	-
		Ethylenharnstoff	EU	Ja	-	-	Entwurf des Bewertungsberichts	-
Metalaxyl-M	Fungizid	NOA 409045	CGA 62826 (Racemat)	Ja	-	-	Entwurf des Bewertungsberichts	-

Tabelle B: Bewertungsergebnisse von PSM-Wirkstoff-Metaboliten hinsichtlich ihrer humantoxikologischen Relevanz sowie humantoxikologisch maximal tolerierbare Konzentrationen (MTK) nicht relevanter PSM-Wirkstoff-Metaboliten im Grund- und Trinkwasser.

Wirkstoff	Wirktyp	Metabolit	Alias	Human-toxikologisch relevant?	ADI (mg/kg KG/Tag)	MTK ^a (µg/l)	Datengrundlage	Anmerkung
Metamitron	Herbizid	Metamitron-Desamino	DES	Nein	0,03	40	EFSA-Schlussfolgerung	ADI-Wert der Muttersubstanz
		Metazachlor-Sulfonsäure	ESA, BH479-8	Nein			Bestätigende Informationen zur EFSA Schlussfolgerung	
		Metazachlor-Säure	OA, BH479-4	Nein	0,08	∑ 106	Bestätigende Informationen zur EFSA Schlussfolgerung	ADI-Wert der Muttersubstanz
Metazachlor	Herbizid	BH479-12	-	Nein			Bestätigende Informationen zur EFSA Schlussfolgerung	
		BH479-11	-	Ja	-	-	Bestätigende Informationen zur EFSA Schlussfolgerung	-
		BH479-9	-	Ja	-	-	Bestätigende Informationen zur EFSA Schlussfolgerung	-
Metribuzin	Herbizid	Metribuzin-Desamino	M01, DA	Nein			EFSA-Schlussfolgerung	
		Metribuzin-Diketo	M02, DK	Nein	0,013	∑ 17	EFSA-Schlussfolgerung	ADI-Wert der Muttersubstanz
		Metribuzin-Desamino-Diketo	M03, DADK	Nein			EFSA-Schlussfolgerung	
Nicosulfuron	Herbizid	AUSN	-	Nein			EFSA-Schlussfolgerung	
		UCSN	-	Nein	2	∑ 2660	EFSA-Schlussfolgerung	ADI-Wert der Muttersubstanz
		ASDM	-	Nein			EFSA-Schlussfolgerung	
Pethoxamid	Herbizid	Pethoxamid-Sulfonsäure	MET-42	Nein	0,01	13	Entwurf des Bewertungsberichts	ADI-Wert der Muttersubstanz
Picoxystrobin	Fungizid	Compound 3	IN-QDK50, R403814	Ja	-	-	Entwurf des Bewertungsberichts	-
Propazin	Herbizid	Propazin-2-Hydroxy	-	Ja	-	-	Harmonisierte Einstufung der Muttersubstanz	-
Quinmerac	Herbizid	BH518-5	-	Nein	0,08	∑ 106	EFSA-Schlussfolgerung	ADI-Wert der Muttersubstanz
		BH518-2	-	Nein			EFSA-Schlussfolgerung	
S-Metolachlor	Herbizid	S-Metolachlor-Sulfonsäure	ESA, CGA 354743, Racemat: CGA 380168	Nein			Entwurf des Bewertungsberichts	ADI-Wert der Muttersubstanz
		S-Metolachlor-Säure	OA, CGA 51202, Racemat: CGA 351916	Nein	0,1	∑ 133	Entwurf des Bewertungsberichts	
		CGA 368208	-	Nein	-	0,75	Entwurf des Bewertungsberichts	-

Tabelle B: Bewertungsergebnisse von PSM-Wirkstoff-Metaboliten hinsichtlich ihrer humantoxikologischen Relevanz sowie humantoxikologisch maximal tolerierbare Konzentrationen (MTK) nicht relevanter PSM-Wirkstoff-Metaboliten im Grund- und Trinkwasser.

Wirkstoff	Wirktyp	Metabolit	Alias	Human-toxikologisch relevant?	ADI (mg/kg KG/Tag)	MTK ^a (µg/l)	Datengrundlage	Anmerkung
		CGA 357704	-	Nein	-	0,75	Entwurf des Bewertungsberichts	-
		CGA 37735	-	Nein	-	0,75	Entwurf des Bewertungsberichts	-
		CGA 50267	-	Nein	-	0,75	Entwurf des Bewertungsberichts	-
		CGA 50720	-	Nein	-	0,75	Entwurf des Bewertungsberichts	-
		NOA 413173	-	Nein	-	0,75	Entwurf des Bewertungsberichts	-
Sulcotrione	Herbizid	2-Chlor-4-Methylsulfonyl-benzoesäure	CMBA	Nein	0,2	266	EFSA-Schlussfolgerung	ADI-Wert aus reproduktionstoxikologischer Studie
Tembotrione	Herbizid	AE 0456148	M6	Nein	0,2	266	EFSA-Schlussfolgerung	ADI-Wert aus subchronischer Studie
		Terbuthylazin-Desethyl	GS 26379, MT1	Ja	-	-	EFSA-Schlussfolgerung	-
		Terbuthylazin-2-Hydroxy	GS 23158, MT13	Ja	-	-	EFSA-Schlussfolgerung	-
		Terbuthylazin-2-Hydroxy-Desethyl	GS 28620, MT14	Ja	-	-	EFSA-Schlussfolgerung	-
		LM1	Ammelid, GS 35713, MT24	Ja	-	-	EFSA-Schlussfolgerung, nationale Anträge	-
		LM2	MT28	Ja	-	-	EFSA-Schlussfolgerung, nationale Anträge	-
Terbuthylazin	Herbizid	LM3	-	Ja	-	-	EFSA-Schlussfolgerung, nationale Anträge	-
		LM4	GS 40436	Ja	-	-	EFSA-Schlussfolgerung, nationale Anträge	-
		LM5	GS 16984, MT 23	Ja	-	-	EFSA-Schlussfolgerung, nationale Anträge	-
		LM6	-	Ja	-	-	EFSA-Schlussfolgerung	-
Thiacloprid	Insektizid	Thiacloprid-Sulfonsäure	M30	Ja	-	-	Entwurf des Bewertungsberichts	-
		Thiacloprid-Amid	M02	Ja	-	-	Entwurf des Bewertungsberichts	-

Tabelle B: Bewertungsergebnisse von PSM-Wirkstoff-Metaboliten hinsichtlich ihrer humantoxikologischen Relevanz sowie humantoxikologisch maximal tolerierbare Konzentrationen (MTK) nicht relevanter PSM-Wirkstoff-Metaboliten im Grund- und Trinkwasser.

Wirkstoff	Wirktyp	Metabolit	Alias	Human-toxikologisch relevant?	ADI (mg/kg KG/Tag)	MTK ^a (µg/l)	Datengrundlage	Anmerkung
Thiamethoxam	Insektizid	NOA 459602	-	Nein	0,026	34	Entwurf des Bewertungsberichts	ADI-Wert der Muttersubstanz
Tolyfluanid	Fungizid, Akarizid	N,N-Dimethylsulfamid	DMS	Ja	-	-	EFSA-Schlussfolgerung	-
Topramezon	Herbizid	M670H05	-	Ja	-	-	EFSA-Schlussfolgerung	-
Triazinylsulfonharnstoffe, diverse	Herbizid	2-Amino-4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin	IN-A4098, AE-F059411, CGA 150829, N-Demethyl-Triazinamin, M-1	Ja	-	-	Entwurf des Bewertungsberichts zu Iodosulfuron-methyl, Metsulfuron-methyl, Thifensulfuron-methyl, Triasulfuron und Prosulfuron, EFSA-Schlussfolgerung zu Chlorsulfuron, Prosulfuron und Tribenuron-methyl	-
Triclopyr	Herbizid	3,5,6-Trichlor-2-Pyridinol	TCP	Ja	-	-	EFSA-Schlussfolgerung	-
Trifloxystrobin	Fungizid	NOA 413161	-	Nein	0,1	∑ 133	Entwurf des Bewertungsberichts	ADI-Wert der Muttersubstanz
		NOA 413163	-	Nein			Entwurf des Bewertungsberichts	
Triflursulfuron-methyl	Herbizid	Methylsaccharin	IN-W6725	Nein	0,04	53	EFSA-Schlussfolgerung	ADI-Wert der Muttersubstanz
Tritosulfuron	Herbizid	635M01	BH635-4	Nein	0,06	∑ 80	Entwurf des Bewertungsberichts	ADI-Wert der Muttersubstanz
		635M03	BH635-3	Nein			Entwurf des Bewertungsberichts	

^a 20 % ADI-Ausschöpfung, 5 kg Körpergewicht, 0,5 L/Tag (Säugling) (WHO, 2011a)

2 SUMMARY

Within the framework of the project „Assessment of the relevance/non-relevance of metabolites of pesticides in ground- and drinking water with respect to biological activity and human toxicity and calculation of maximum allowable concentrations in drinking water” (acronym: RelMet) of the Austrian Agency for Health and Food Safety (AGES), 99 metabolites of in total 55 active compounds were re-evaluated with respect to their biological and human toxicological relevance in ground- and drinking water following the EU guidance document SANCO/221/2000². Among them are three metabolites which may derive from several different parent compounds.

The following four criteria were applied to select metabolites for which a relevance assessment is considered of high priority:

1. Findings above 0.1 µg/l in national groundwater monitoring campaigns (in particular based on results of the special monitoring programme 2010 (BMLFUW/UBA, 2011));
2. Calculated or estimated yearly average leaching concentrations above 0.1 µg/l in the groundwater under unfavourable soil and weather conditions applying the spatial exposure model GeoPEARL-Austria (BMLFUW/AGES/BAW, 2012);
3. High use rates in Austria (above 50 tons per year in 2012);
4. Metabolite is a parameter proposed by the Federal Ministry of Health to be regularly measured in the framework of the drinking water directive.

The assessment of the biological and human toxicological relevance is primarily based on results of scientific studies which are provided by applicants in the framework of the evaluation of active substances in the EU and which are evaluated by experts from all EU member states and the European Food Safety Agency (EFSA) in a joint peer review process.

Based on data available, 20 of the 99 metabolites investigated are currently considered to be biologically relevant. 14 of these 20 metabolites are *precautionarily* considered relevant owing to missing or incomplete data. Solely atrazine-desethyl, atrazine-desisopropyl, isoproturon-desmethyl, metribuzin-desamino and terbuthylazin-desethyl and thiacloprid-amid were shown to bearing a similar biological (pesticidal) activity in comparison to the parent compound. All other metabolites are considered to be non-relevant in terms of biological activity (Table A). Metabolite 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (TCP) is a common metabolite of the two insecticides chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl and the herbicide triclopyr. Although the metabolite does not show insecticide activity its herbicide activity is still unknown.

Based on the data available 39 metabolites of the 99 metabolites investigated are considered human toxicologically relevant (Table B). All other metabolites are currently considered human toxicologically non-relevant. For these non-relevant metabolites compound specific maximum allowable concentrations (MAC) in ground- and drinking water in the range from 0.75 – 2660 µg/l (the latter representing the total sum for several metabolites of one active compound) were calculated based on the ADI (acceptable daily intake) derived from the metabolite or the parent compound (Table B).

This evaluation may be subject to revision in case of new data or new scientific knowledge available.

² Guidance document on the assessment of the relevance of metabolites in groundwater of substances regulated under Council Directive 91/414/EEC, SANCO/221/2000, rev. 10 (final), 25. Februar 2003, http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/approval_active_substances/docs/wrkdoc21_en.pdf

Table A: Evaluation of metabolites in ground- and drinking water with respect to their biological activity.

Active compound	Mode of action	Metabolite	Alias	Biological relevant?	Data source	Remarks
Alachlor	Herbicide	Alachlor-t-sulfonic acid	Metabolite 65, t-ESA	No	Draft assessment report	-
		Alachlor-s-sulfonic acid	Metabolite 85, s-ESA	No	Draft assessment report	-
		Alachlor-t-acid	Metabolite 70, t-OA	No	Draft assessment report	-
		Alachlor-s-acid	Metabolite 78, s-OA	No	Draft assessment report	-
Atrazine	Herbicide	Atrazine-desethyl	DEA, G-30033	Yes	Draft assessment report	-
		Atrazine-2-hydroxy	AED, G-34048	No	Draft assessment report	-
		Atrazine-desisopropyl	DIA, G-28279	Yes	Additional study report	-
Azoxystrobin	Fungicide	Azoxystrobin-O-demethyl	R234886, CyPM	No	EFSA-Conclusion	-
Bromoxynil	Herbicide	3,5-Dibromo-4-hydroxybenzoic acid	DBHA	Yes	-	No data
Captan	Fungicide	Tetrahydrophthalamic acid	THPAM	No	EFSA-Conclusion	-
		Tetrahydrophthalimide	THPI	No	EFSA-Conclusion	-
Chloridazon	Herbicide	Chloridazon-desphenyl	Metabolite B	No	EFSA-Conclusion	-
		Chloridazon-methyl-desphenyl	Metabolite B1	No	EFSA-Conclusion	-
Chlorpyrifos, Chlorpyrifos-methyl	Insecticide, acaricide	3,5,6-Trichloro-2-pyridinol	TCP	No	EFSA-Conclusion of triclopyr	-
Chlorothalonil	Fungicide	Chlorothalonil-sulfonic acid	R417888	No	Draft assessment report	-
		R611965	SDS 46851	No	Draft assessment report	-
Chlorotoluron	Herbicide	Chlorotoluron-desmethyl	-	Yes	-	No data
Chlorotriazines, various	Herbicides	6-Chloro-1,3,5-triazine-2,4-diamine	2-Chloro-4,6-diamino-1,3,5-triazine, atrazine-desethyl-desisopropyl, simazine-didesethyl, diaminochlorotriazine, DACT, MT20, G 28273	Yes	-	No data
Clothianidin	Insecticide	1-Methyl-3-nitroguanidine	MNG	No	Draft assessment report	-
		2-Nitroguanidine	NTG	No	Draft assessment report	-
Cyflufenamid	Fungicide	149-F1	-	No	EFSA-Conclusion	-
		149-F6	-	No	EFSA-Conclusion	-
Dimethachlor	Herbicide	Dimethachlor-sulfonic acid	CGA 354742	No	EFSA-Conclusion	-
		Dimethachlor-acid	CGA 50266	No	EFSA-Conclusion	-

Table A: Evaluation of metabolites in ground- and drinking water with respect to their biological activity.

Active compound	Mode of action	Metabolite	Alias	Biological relevant?	Data source	Remarks
		SYN 528702	-	No	EFSA-Conclusion	-
		CGA 369873	-	No	EFSA-Conclusion	-
		CGA 373464	-	No	EFSA-Conclusion	-
		SYN 530561	-	No	EFSA-Conclusion	-
		CGA 102935	-	No	EFSA-Conclusion	-
Dimethenamid-P	Herbicide	Dimethenamid-P-sulfonic acid	M27	No	EFSA-Conclusion	-
		Dimethenamid-P-acid	M23	No	EFSA-Conclusion	-
Flazasulfuron	Herbicide	DTPU	-	No	Draft assessment report	-
		DTPP	-	No	Draft assessment report	-
		TPSA	-	No	Draft assessment report	-
Fluazifop-P	Herbicide	Compound X	-	No	EFSA-Conclusion	-
Flufenacet	Herbicide	Flufenacet-sulfonic acid	FOE-Sulfonic acid, M2	No	Draft assessment report	-
		Flufenacet-acid	FOE-Oxalate, M1	No	Additional study report	-
Fluopicolide	Fungicide	2,6-Dichlorobenzamide	BAM, M01	No	EFSA-Conclusion	-
		M05	-	No	EFSA-Conclusion	-
Fluoxastrobin	Fungicide	Fluoxastrobin-deschlorphenyl	M48	No	EFSA-Conclusion	-
Flurtamone	Herbicide	Trifluoroacetic acid	TFAA	No	Additional study report	-
Folpet	Fungicide	Phthalimide	-	Yes	-	No data
		Phthalic acid	-	Yes	-	No data
		Phthalamic acid	-	Yes	-	No data
Glyphosate	Herbicide	Aminomethylphosphonic acid	AMPA	No	Draft assessment report	-
Isoproturon	Herbicide	Isoproturon-desmethyl	DM-IPU, M1	Yes	Draft assessment report	-
Isoxaben	Herbicide	Isoxaben-hydroxy	M01	No	EFSA-Conclusion	-
		2,6-Dimethoxybenzamide	2,6-DMBA	No	EFSA-Conclusion	-
Mancozeb	Fungicide	Ethylenthiourea	ETU	Yes	-	No data
		Ethylenebisisothiocyanatsulfide	EBIS	Yes	-	No data
		Ethyleneurea	EU	Yes	-	No data
Metalaxyl-M	Fungicide	NOA 409045	CGA 62826 (racemate)	No	Additional study report	-
Metamitron	Herbicide	Metamitron-desamino	DES	No	EFSA-Conclusion	-
Metazachlor	Herbicide	Metazachlor-sulfonic acid	BH479-8	No	EFSA-Conclusion	-
		Metazachlor-acid	BH479-4	No	EFSA-Conclusion	-

Table A: Evaluation of metabolites in ground- and drinking water with respect to their biological activity.

Active compound	Mode of action	Metabolite	Alias	Biological relevant?	Data source	Remarks
		BH479-12	-	No	EFSA-Conclusion	-
		BH479-11	-	No	EFSA-Conclusion	-
		BH479-9	-	No	EFSA-Conclusion	-
Metribuzin	Herbicide	Metribuzin-desamino	M01, DA	Yes	Draft assessment report	-
		Metribuzin-diketo	M02, DK	No	EFSA-Conclusion	-
		Metribuzin-desamino-diketo	M03, DADK	No	EFSA-Conclusion	-
Nicosulfuron	Herbicide	AUSN	-	No	EFSA-Conclusion	-
		UCSN	-	No	EFSA-Conclusion	-
		ASDM	-	No	EFSA-Conclusion	-
Pethoxamid	Herbicide	Pethoxamid-sulfonic acid	Met-42	No	Draft assessment report	-
Picoxystrobin	Fungicide	Compound 3	IN-QDK50, R403814	No	Additional study report	-
Propazin	Herbicide	Propazin-2-hydroxy	-	No	EFSA-Conclusion of terbuthylazine, draft assessment report of atrazine	-
Quinmerac	Herbicide	BH518-5	-	No	EFSA-Conclusion	-
		BH518-2	-	No	EFSA-Conclusion	-
S-Metolachlor	Herbicide	S-Metolachlor-sulfonic acid	ESA, CGA 354743, Racemate: CGA 380168	No	Draft assessment report	-
		S-Metolachlor-acid	OA, CGA 51202, Racemate: CGA 351916	No	Draft assessment report	-
		CGA 368208	-	No	Draft assessment report	-
		CGA 357704	-	No	Additional study report	-
		CGA 37735	-	No	Draft assessment report	-
		CGA 50267	-	No	Draft assessment report	-
		CGA 50720	-	No	Draft assessment report	-
		NOA 413173	-	No	Draft assessment report	-
Sulcotrione	Herbicide	2-Chloro-4-methylsulfonylbenzoic acid	CMBA	No	EFSA-Conclusion	-
Tembotrione	Herbicide	AE 0456148	M6	No	EFSA-Conclusion	-
Terbuthylazin	Herbicide	Terbuthylazin-desethyl	GS 26379, MT1	Yes	EFSA-Conclusion	-
		Terbuthylazin-2-hydroxy	GS 23158, MT13	No	EFSA-Conclusion	-
		Terbuthylazin-2-hydroxy-desethyl	GS 28620, MT14	No	EFSA-Conclusion	-
		LM1	Ammelide, GS 35713, MT24	No	EFSA- Conclusion	-

Table A: Evaluation of metabolites in ground- and drinking water with respect to their biological activity.

Active compound	Mode of action	Metabolite	Alias	Biological relevant?	Data source	Remarks
		LM2	MT28	No	EFSA-Conclusion	-
		LM3	-	No	EFSA-Conclusion	-
		LM4	GS 40436	No	EFSA-Conclusion	-
		LM5	GS 16984, MT 23	No	EFSA-Conclusion	-
		LM6	-	No	EFSA-Conclusion	-
Thiacloprid	Insecticide	Thiacloprid-sulfonic acid	M30	No	Draft assessment report	-
		Thiacloprid-amide	M02	Yes	Additional study report	-
Thiamethoxam	Insecticide	NOA 459602	-	No	Draft assessment report	-
Tolyfluanid	Fungicide	N,N-Dimethylsulfamide	DMS	Yes	-	No data
Topramenzon	Herbicide	M670H05	-	No	Draft assessment report	-
Triazinyl-sulfonylureas, various	Herbicides	2-Amino-4-methoxy-6-methyl-1,3,5-triazine	IN-A4098, AE-F059411, CGA 150829, N-Demethyltriazinamine, M-1	Yes	-	No data
Triclopyr	Herbicide	3,5,6-Trichloro-2-pyridinol	TCP	Yes	EFSA-Conclusion	No data with respect to herbicide activity
Trifloxystrobin	Fungicide	NOA 413161	-	Yes	-	No data
		NOA 413163	-	Yes	-	No data
Triflurosulfuron-methyl	Herbicide	Methylsaccharin	In-W6725	No	EFSA-Conclusion	-
Tritosulfuron	Herbicide	635M01	BH635-4	No	Draft assessment report	-
		635M03	BH635-3	No	Draft assessment report	-

Table B: Evaluation of metabolites in ground- and drinking water with respect to their toxicological relevance and maximum allowable concentrations (MAC) of non-relevant metabolites in ground- and drinking water.

Active substance	Mode of action	Metabolite	Alias	Toxicological relevance?	ADI (mg/kg body weight/d)	MAC ^a (µg/l)	Data source	Remarks
Alachlor	Herbicide	Alachlor-t-sulfonic acid	Metabolite 65, t-ESA	No	0.16	213	Draft assessment report	ADI based on the 90-days study
		Alachlor-s-sulfonic acid	Metabolite 85, s-ESA	Yes	-	-	Draft assessment report	-
		Alachlor-t-acid	Metabolite 70, t-OA	No	0.8	1066	Draft assessment report	ADI based on the 90-days study
		Alachlor-s-acid	Metabolite 78, s-OA	Yes	-	-	Draft assessment report	-
Atrazine	Herbicide	Atrazine-desethyl	DEA, G-30033	Yes	-	-	Draft assessment report of atrazine, evaluation reports of US-EPA and WHO	-
		Atrazine-2-hydroxy	AED, G-34048	No	0.04	53	Draft assessment report of atrazine, evaluation reports of US-EPA and WHO	ADI based on 2-years study
		Atrazine-desisopropyl	DIA, G-28279	Yes	-	-	Draft assessment report of atrazine, evaluation reports of US-EPA and WHO	-
Azoxystrobin	Fungicide	Azoxystrobin-O-demethyl	R234886, CyPM	No	0.2	267	EFSA-Conclusion	ADI of parent substance
Bromoxynil	Herbicide	3,5-Dibromo-4-hydroxybenzoic acid	DBHA	Yes	-	-	Draft assessment report	-
Captan	Fungicide	Tetrahydrophthalimide	THPI	No	0.1	∑ 133	EFSA-Conclusion	ADI of parent substance
		Tetrahydrophthalamic acid	THPAM	No			EFSA-Conclusion	
Chloridazon	Herbicide	Chloridazon-desphenyl	Metabolite B	No	0.1	∑ 133	EFSA-Conclusion	ADI of parent substance
		Chloridazon-methyl-desphenyl	Metabolite B1	No			EFSA-Conclusion	
Chlorpyrifos, Chlorpyrifos-methyl	Insecticide, acaricide	3,5,6-Trichloro-2-pyridinol	TCP	Yes	-	-	EFSA-Conclusion of triclopyr	-
Chlorothalonil	Fungicide	Chlorothalonil-sulfonic acid	R417888	No	0.06	80	Draft assessment report	ADI based on the 90-days study
		R611965	SDS 46851	No	0.5	666	Draft assessment report	ADI based on several short-term studies
Chlorotoluron	Herbicide	Chlortoluron-desmethyl	-	Yes	-	-	Draft assessment report	-

Table B: Evaluation of metabolites in ground- and drinking water with respect to their toxicological relevance and maximum allowable concentrations (MAC) of non-relevant metabolites in ground- and drinking water.

Active substance	Mode of action	Metabolite	Alias	Toxicological relevance?	ADI (mg/kg body weight/d)	MAC ^a (µg/l)	Data source	Remarks
Chlorotriazines, various	Herbicides	6-Chloro-1,3,5-triazin-2,4-diamine	2-Chloro-4,6-diamino-1,3,5-triazine, atrazine-desethyl-desisopropyl, simazine-didesethyl, diaminochlorotriazine, DACT, MT20, G 28273	Yes	-	-	Draft assessment report of atrazine and simazine, EFSA-Conclusion of terbutylazine, evaluation reports of US-EPA and WHO	-
Clothianidin	Insecticide	1-Methyl-3-nitroguanidin	MNG	No	0.097	129	Draft assessment report	ADI of parent substance
		2-Nitroguanidin	NTG	No	0.02	26	Draft assessment report	ADI based on the 90-days study
Cyflufenamid	Fungicide	149-F1	-	No	0.04	∑ 53	EFSA-Conclusion	ADI of parent substance
		149-F6	-	No			EFSA-Conclusion	
Dimethachlor	Herbicide	Dimethachlor-sulfonicacid	ESA, CGA 354742	Yes	-	-	EFSA-Conclusion	-
		Dimethachlor-acid	OA, CGA 50266	Yes	-	-	EFSA-Conclusion	-
		SYN 528702	-	Yes	-	-	EFSA-Conclusion	-
		CGA 369873	-	Yes	-	-	EFSA-Conclusion	-
		CGA 373464	-	Yes	-	-	EFSA-Conclusion	-
		SYN 530561	-	Yes	-	-	EFSA-Conclusion	-
		CGA 102935	-	Yes	-	-	EFSA-Conclusion	-
Dimethenamid-P	Herbicide	Dimethenamid-P-sulfonic acid	M27	No	0.02	∑ 26	Draft assessment report	ADI of parent substance
		Dimethenamid-P-acid	M23	No			Draft assessment report	
Flazasulfuron	Herbicide	DTPU	-	No	0.013	∑ 17	Draft assessment report	ADI of parent substance
		DTPP	-	No			Draft assessment report	
		TPSA	-	No			Draft assessment report	
Fluazifop-P	Herbicide	Compound X	-	No	0.01	13	EFSA-Conclusion	ADI of parent substance
Flufenacet	Herbicide	Flufenacet-sulfonic acid	FOE-sulfonic acid, M2	No	0.005	∑ 6.7	SCP-Opinion	ADI of parent substance
		Flufenacet-acid	FOE-oxalate, M1	No			Analogous to flufenacet sulfonic acid	

Table B: Evaluation of metabolites in ground- and drinking water with respect to their toxicological relevance and maximum allowable concentrations (MAC) of non-relevant metabolites in ground- and drinking water.

Active substance	Mode of action	Metabolite	Alias	Toxicological relevance?	ADI (mg/kg body weight/d)	MAC ^a (µg/l)	Data source	Remarks
Fluopicolide	Fungicide	2,6-Dichlorbenzamid	BAM, M01	No	0.05	66	EFSA-Conclusion	ADI based on chronic study
		M05	-	No	0.08	106	EFSA-Conclusion	ADI of parent substance
Fluoxastrobin	Fungicide	Fluoxastrobin-deschlorphenyl	M48	No	0.015	20	EFSA-Conclusion	ADI of parent substance
Flurtamone	Herbicide	Trifluoracetic acid	TFAA	Yes	-	-	Draft assessment report	-
		Phthalimide	-	No	-	-	EFSA-Conclusion	-
Folpet	Fungicide	Phthalic acid	-	No	0.1	∑ 133	EFSA-Conclusion	ADI of parent substance
		Phthalamic acid	-	No	-	-	EFSA-Conclusion	-
Glyphosate	Herbicide	Aminomethylphosphonic acid	AMPA	No	0.3	400	Draft assessment report	ADI of parent substance
Isoproturon	Herbicide	Isoproturon-desmethyl	DM-IPU, M1	Yes	-	-	Draft assessment report	-
Isoxaben	Herbicide	Isoxaben-hydroxy	M01	No	0.05	66	EFSA-Conclusion	ADI of parent substance
		2,6-Dimethoxybenzamid	2,6-DMBA	No	-	0.75	EFSA-Conclusion	-
Mancozeb	Fungicide	Ethylenethiourea	ETU	Yes	-	-	Draft assessment report	-
		Ethylenebisisothiocyanatesulfid	EBIS	Yes	-	-	Draft assessment report	-
		Ethylenurea	EU	Yes	-	-	Draft assessment report	-
Metalaxyl-M	Fungizid	NOA 409045	CGA 62826 (racemate)	Yes	-	-	Draft (renewal) assessment report	-
Metamitron	Herbicide	Metamitron-desamino	DES	No	0.03	40	EFSA-Conclusion	ADI of parent substance
Metazachlor	Herbicide	Metazachlor-sulfonic acid	ESA, BH479-8	No	-	-	Confirmatory data for EFSA-Conclusion	-
		Metazachlor-acid	OA, BH479-4	No	0.08	∑ 106	Confirmatory data for EFSA-Conclusion	ADI of parent substance
		BH479-12	-	No	-	-	Confirmatory data for EFSA-Conclusion	-
		BH479-11	-	Yes	-	-	Confirmatory data for EFSA-Conclusion	-

Table B: Evaluation of metabolites in ground- and drinking water with respect to their toxicological relevance and maximum allowable concentrations (MAC) of non-relevant metabolites in ground- and drinking water.

Active substance	Mode of action	Metabolite	Alias	Toxicological relevance?	ADI (mg/kg body weight/d)	MAC ^a (µg/l)	Data source	Remarks
		BH479-9	-	Yes	-	-	Confirmatory data for EFSA-Conclusion	-
Metribuzin	Herbicide	Metribuzin-desamino	M01, DA	No	0.013	∑ 17	EFSA-Conclusion	ADI of parent substance
		Metribuzin-diketo	M02, DK	No			EFSA-Conclusion	
		Metribuzin-desamino-diketo	M03, DADK	No			EFSA-Conclusion	
Nicosulfuron	Herbicide	AUSN	-	No	2	∑ 2660	EFSA-Conclusion	ADI of parent substance
		UCSN	-	No			EFSA-Conclusion	
		ASDM	-	No			EFSA-Conclusion	
Pethoxamid	Herbicide	Pethoxamid-sulfonic acid	MET-42	No	0.01	13	Draft assessment report	ADI of parent substance
Picoxystrobin	Fungizid	Compound 3	IN-QDK50, R403814	Yes	-	-	Draft assessment report	-
Propazin	Herbicide	Propazin-2-hydroxy	-	Yes	-	-	Harmonised classification of parent substance	-
Quinmerac	Herbicide	BH518-5	-	No	0.08	∑ 106	EFSA-Conclusion	ADI of parent substance
		BH518-2	-	No			EFSA-Conclusion	
S-Metolachlor	Herbicide	S-Metolachlor-sulfonic acid	ESA, CGA 354743, racemate: CGA 380168	No	0.1	∑ 133	Draft assessment report	ADI of parent substance
		S-Metolachlor-acid	OA, CGA 51202, racemate: CGA 351916	No			Draft assessment report	
		CGA 368208	-	No	-	0.75	Draft assessment report	-
		CGA 357704	-	No	-	0.75	Draft assessment report	-
		CGA 37735	-	No	-	0.75	Draft assessment report	-
		CGA 50267	-	No	-	0.75	Draft assessment report	-
		CGA 50720	-	No	-	0.75	Draft assessment report	-
		NOA 413173	-	No	-	0.75	Draft assessment report	-
Sulcotrione	Herbicide	2-Chloro-4-methylsulfonylbenzoic acid	CMBA	No	0.2	266	EFSA-Conclusion	ADI based on reproductive toxicity study
Tembotrione	Herbicide	AE 0456148	M6	No	0.2	266	EFSA-Conclusion	ADI based on subchronic study
Terbutylazine	Herbicide	Terbutylazine-desethyl	GS 26379, MT1	Yes	-	-	EFSA-Conclusion	-

Table B: Evaluation of metabolites in ground- and drinking water with respect to their toxicological relevance and maximum allowable concentrations (MAC) of non-relevant metabolites in ground- and drinking water.

Active substance	Mode of action	Metabolite	Alias	Toxicological relevance?	ADI (mg/kg body weight/d)	MAC ^a (µg/l)	Data source	Remarks
		Terbutylazine-2-hydroxy	GS 23158, MT13	Yes	-	-	EFSA-Conclusion	-
		Terbutylazine-2-hydroxy-desethyl	GS 28620, MT14	Yes	-	-	EFSA-Conclusion	-
		LM1	Ammelide, GS 35713, MT24	Yes	-	-	EFSA-Conclusion, national applications	-
		LM2	MT28	Yes	-	-	EFSA-Conclusion, national applications	-
		LM3	-	Yes	-	-	EFSA-Conclusion, national applications	-
		LM4	GS 40436	Yes	-	-	EFSA-Conclusion, national applications	-
		LM5	GS 16984, MT 23	Yes	-	-	EFSA-Conclusion, national applications	-
		LM6	-	Yes	-	-	EFSA-Conclusion	-
Thiacloprid	Insecticide	Thiacloprid-sulphonic acid	M30	Yes	-	-	Draft assessment report	-
		Thiacloprid-amide	M02	Yes	-	-	Draft assessment report	-
Thiamethoxam	Insecticide	NOA 459602	-	No	0.026	34	Draft assessment report	ADI of parent substance
Tolyfluamid	Fungicide, Acaricide	N,N-Dimethylsulfamide	DMS	Yes	-	-	Draft assessment report	-
Topramezone	Herbicide	M670H05	-	Yes	-	-	EFSA-Conclusion	-
Triazinyl-sulfonylureas, various	Herbicides	2-Amino-4-methoxy-6-methyl-1,3,5-triazine	IN-A4098, AE-F059411, CGA 150829, N-Demethyl-triazinamine, M-1	Yes	-	-	Draft assessment report for iodosulfuron-methyl, metsulfuron-methyl, thifensulfuron-methyl, triasulfuron and prosulfuron, EFSA-Conclusion for chlorosulfuron, prosulfuron und tribenuron-methyl	-
Triclopyr	Herbicide	3,5,6-Trichloro-2-pyridinol	TCP	Yes	-	-	EFSA-Conclusion	-
Trifloxystrobin	Fungicide	NOA 413161	-	No	0.1	∑ 133	Draft assessment report	ADI of parent substance
		NOA 413163	-	No			Draft assessment report	
Triflursulfuron-methyl	Herbicide	Methylsaccharin	IN-W6725	No	0.04	53	EFSA-Conclusion	ADI of parent substance

Table B: Evaluation of metabolites in ground- and drinking water with respect to their toxicological relevance and maximum allowable concentrations (MAC) of non-relevant metabolites in ground- and drinking water.

Active substance	Mode of action	Metabolite	Alias	Toxicological relevance?	ADI (mg/kg body weight/d)	MAC ^a (µg/l)	Data source	Remarks
Tritosulfuron	Herbicide	635M01	BH635-4	No	0.06	∑ 80	Draft assessment report	ADI of parent substance
		635M03	BH635-3	No			Draft assessment report	

^a based on 20 % ADI consumption, 5 kg body weight, 0,5 L/day (bottle-fed infants)(WHO, 2011a)

GLOSSAR

ADI	Acceptable daily intake, erlaubte Tagesdosis (mg/kg KG/Tag)
AMES-Test	Testverfahren zur Identifizierung (chemischer) Mutagene
BG	Bestimmungsgrenze
Chromosomenabberation	Testverfahren zur Identifizierung (chemischer) Mutagene
CLH-Bericht	Vorschlag zur harmonisierten Einstufung und Kennzeichnung (von Chemikalien)
CMR-Kriterien	Kriterien für karzinogene, mutagene und/oder reproduktionstoxische Eigenschaften
DAR	Draft Assessment Report, Entwurf des Bewertungsberichts
RAR	Renewal Assessment Report, Entwurf des Bewertungsberichts zur Erneuerung des Wirkstoffs
DG SANCO	Generaldirektion Gesundheit und Verbraucher der Europäischen Kommission
DG Environment	Generaldirektion Umwelt der Europäischen Kommission
ECHA	European Chemicals Agency, Europäische Chemikalienagentur
EFSA	European Food Safety Authority, Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit
EFSA-Schlussfolgerung	Zusammenfassung der Ergebnisse des Europäischen Peer Reviews zu Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffen in Form eines EFSA-Gutachtens
Genmutation in Säugerzellen	Testverfahren zur Identifizierung (chemischer) Mutagene
MTK	Humantoxikologisch maximal tolerierbare Konzentration im Grund- und Trinkwasser
KG	Körpergewicht
LD ₅₀	Letale Dosis, die bei 50 % der Testorganismen zum Tod führt
Maus-Micronucleus-Test	Testverfahren zur Identifizierung (chemischer) Mutagene
NOAEL	No observed adverse effect level (mg/kg KG/Tag)
NOEL	No observed effect level (mg/kg KG/Tag)
RAC	Committee for Risk Assessment, Ausschuss für Risikobeurteilung (in der ECHA)
RMS	Rapporteur Member State, Berichterstattender Mitgliedsstaat
RoI	Registry of Intention; Ankündigung des Berichterstattenden Mitgliedsstaats, den CLH-Bericht bei ECHA einzureichen
SCP	Scientific Committee on Plants
UDS-Test	Testverfahren zur Identifizierung (chemischer) Mutagene

3 EINLEITUNG

Gemäß Trinkwasserverordnung (TWV) (BGBl. II Nr. 304/2001 idgF) muss Trinkwasser geeignet sein, ohne Gefährdung der menschlichen Gesundheit getrunken oder verwendet zu werden. Das ist gegeben, wenn es Mikroorganismen, Parasiten und Stoffe jedweder Art nicht in einer Anzahl oder Konzentration enthält, die eine potentielle Gefährdung der menschlichen Gesundheit darstellen und den in Anhang I der TWV festgelegten Mindestanforderungen entspricht. Für Pestizide und die „relevanten Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte“ ist im Anhang I der Trinkwasserverordnung bzw. im Anhang I der Richtlinie 98/83/EG (Trinkwasserrichtlinie) (EU, 1998b) ein einheitlicher Parameterwert von 0,1 µg/l (0,5 µg/l in Summe) bzw. 0,03 µg/l für Aldrin, Dieldrin, Heptachlor und Heptachlorepoxyd festgelegt. Dieser basiert nicht auf einer humantoxikologischen Risikobewertung, sondern es handelt sich um einen Vorsorgewert im Sinne des Schutzes der Gesundheit von Menschen.

Die Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 (EU, 2009b) zur Genehmigung von Wirkstoffen und Zulassung von Pflanzenschutzmitteln (PSM) schreibt vor, dass unter Annahme von realistischen Verwendungsbedingungen zu überprüfen ist, ob und in welchem Ausmaß PSM-Wirkstoffe oder deren Metaboliten (das sind Abbau-, Umwandlungs- oder Reaktions-Produkte des Wirkstoffes) bei ordnungsgemäßer Anwendung des PSM über den Boden und das Sickerwasser in das Grundwasser gelangen können. Die zu erwartenden Konzentrationen von PSM-Wirkstoffen und sogenannten „relevanten Metaboliten“ im Grundwasser dürfen dabei 0,1 µg/l nicht überschreiten. Bei „nicht relevanten Metaboliten“ werden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung prognostizierte Konzentrationen über 0,1 µg/l im Grundwasser hingegen akzeptiert.

Zur Beurteilung der sogenannten „Relevanz“ von Metaboliten im Grundwasser hat die Europäische Kommission, Generaldirektion Gesundheit und Verbraucher (SANCO) 2003 ein Leitfadendokument (SANCO, 2003) ausgearbeitet, das vom „Ständigen Ausschuss für die Nahrungskette und Tiergesundheit“ (SCFCAH) zur Kenntnis genommen wurde. Dem Leitfadendokument entsprechend ist bei der Genehmigung eines PSM-Wirkstoffes in mehreren Schritten zu prüfen, ob ein Metabolit relevant oder nicht relevant im Grundwasser ist. Als „relevant“ für das Grundwasser gelten jene Metaboliten von Wirkstoffen, die hinsichtlich ihrer biologischen/pestiziden Aktivität vergleichbare Eigenschaften besitzen wie die Muttersubstanz, oder aufgrund ihrer toxischen das Grundwasser oder andere hiervon abhängige Ökosysteme oder die Gesundheit von Mensch und Tier gefährden. Treffen diese Eigenschaften für einen Metaboliten nicht zu, kann er als „nicht relevant“ bewertet werden und gilt somit nicht als Pestizid im Sinne der TWV sondern als unerwünschter Stoff.

In Österreich werden „nicht relevante“ Metaboliten von PSM-Wirkstoffen seit 2010 per Erlass des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) geregelt (BMG, 2010, inklusive Ergänzungen). Für „nicht relevante“ Metaboliten wird vorsorglich jeweils eine Konzentration im Trinkwasser („Aktionswert“) vorgeschlagen, bei deren Überschreitung die Ursache zu prüfen und festzustellen ist, ob bzw. welche Maßnahmen zur Wiederherstellung einer einwandfreien Wasserqualität erforderlich sind. Es ist erforderlich, dass der Betreiber einer Wasserversorgungsanlage die zuständigen Behörden von der Überschreitung von Aktionswerten informiert. Bei Auftreten von nicht relevanten Metaboliten, auch wenn diese in Konzentrationen unterhalb des Aktionswertes vorliegen, sollte der Verlauf in geeigneter Weise beobachtet werden, um allenfalls rechtzeitig Maßnahmen setzen zu können. Zurzeit (Stand November 2014) sind für die Verwendung von Wasser für den menschlichen Gebrauch für 13 Metaboliten Aktionswerte im Bereich von 0,3 - 3,0 µg/l festgesetzt (BMG, 2010, inklusive Ergänzungen). Grundsätzlich ist festzuhalten, dass die erlassenen Aktionswerte nicht mit etwaigen ausgearbeiteten humantoxikologisch maximal tolerierbaren Konzentrationen übereinstimmen.

Es sei in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, dass die Bewertung der Relevanz von Metaboliten von PSM-Wirkstoffen im Zuge der Annex-I Aufnahme entsprechend der Richtlinie 91/414/EEC (EU, 1991) bzw. der Wirkstoffgenehmigung entsprechend der Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b) nicht immer vollständig abgeschlossen ist und eine Bewertung in diesen Fällen nur vorbehaltlich möglich ist und gegebenenfalls auch Änderungen unterliegen kann. In diesem Sinne ist eine Aktualisierung der Bewertungsergebnisse in regelmäßigen Abständen unumgänglich.

4 GRUNDLAGEN UND PRINZIP DER BEWERTUNG

4.1 AUSWAHL VON PSM-WIRKSTOFF-METABOLITEN, FÜR DIE EINE BEWERTUNG HINSICHTLICH BIOLOGISCHER UND HUMANTOXIKOLOGISCHER RELEVANZ VORDRINGLICH ERSCHEINT

Nachfolgende Kriterien wurden zur Auswahl von PSM-Wirkstoff-Metaboliten herangezogen, für die eine Bewertung hinsichtlich biologischer und humantoxikologischer Relevanz vordringlich erscheint (siehe auch Tabelle 4.1-1):

1. Funde $> 0,1 \mu\text{g/l}$ in Grundwasser-Messstellen gemäß Gewässerzustandsüberwachungsverordnung (GZÜV), i. B. GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011);
2. Berechnungen/Schätzungen von Jahresmittelausträgen $> 0,1 \mu\text{g/l}$ über das grundwassernahe Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen gemäß dem georeferenzierten Expositionsmodell GeoPEARL-Austria (BMLFUW/AGES/BAW, 2012);
3. Sehr hohe Inverkehrbringung des Wirkstoffes in Österreich ($> 50 \text{ t}$ im Bezugsjahr 2012);
4. Metabolit ist ein Untersuchungsparameter in der von der BMG Codex-Unterkommission Trinkwasser vorgeschlagenen Liste von PSM-Wirkstoff-Metaboliten, die künftig im Zuge der Kontrolle (TWV) zu untersuchen sind (Stand November, 2014).

Gegenstand des gemäß GZÜV durchgeführten Sondermessprogramms 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) war die einmalige Untersuchung von potentiell durch PSM gefährdeten Grundwassermessstellen auf bisher nicht beobachtete PSM-Wirkstoffe und deren Metaboliten. Insgesamt wurden 201 Grundwassermessstellen auf 121 Parameter (Wirkstoffe bzw. Metaboliten) untersucht. Über die tatsächliche Grundwasserbelastung wird das sehr umfangreiche Pestizidmonitoring (inkl. Metaboliten) im Jahr 2013 im Rahmen der GZÜV mit jeweils 3 Messungen an über 2000 Grundwassermessstellen Aufschluss geben. Die vollständige Auswertung der Ergebnisse wird Ende 2014 zur Verfügung stehen und einen flächendeckenden Überblick über ganz Österreich bieten.

2009 wurde die AGES im Rahmen eines Forschungsprojektes beauftragt, das Gefährdungspotential von PSM-Wirkstoffen und deren Metaboliten für das Grundwasser unter Berücksichtigung regionaler Boden- und Witterungsbedingungen zu bewerten und gegebenenfalls Möglichkeiten zur Austragsreduktion zu erarbeiten. In Kooperation mit dem Bundesamt für Wasserwirtschaft, Petzenkirchen (BAW) und der Netherlands Environmental Assessment Agency (PBL) wurde ein georeferenziertes Stofftransportmodell (GeoPEARL-Austria) für die gesamte Ackerfläche Österreichs basierend auf 1-km^2 -Rasterzellen entwickelt. Die Datenbasis bilden die Digitale Bodenkarte Österreichs, Wetterdaten von Klimastationen der Zentralanstalt für Meteorologie und Geodynamik sowie Daten zur aktuellen Bewirtschaftung (Invekos Datenbank) und Bewässerung. Das Modell wurde auf seine Sensibilität überprüft und mittels Messergebnissen aus Lysimetern verifiziert. GeoPEARL-Austria berechnet, unter Annahme einer langjährigen Anwendung entsprechend den Zulassungsbestimmungen und guter landwirtschaftlicher Praxis, die zu erwartenden Konzentrationen von Wirkstoffen und deren Metaboliten im Sickerwasser in 1 m Bodentiefe unter regionalen Boden- und Witterungsbedingungen. Über den Kulturartenanteil wird die regionale Konzentration im grundwassernahen Sickerwasser einer 1-km^2 -Rasterzelle abgeleitet (BMLFUW/AGES/BAW, 2012).

Tabelle 4.1-1: Liste von PSM-Wirkstoff-Metaboliten, für die eine Bewertung der biologischen und humantoxikologischen Relevanz entsprechend den Auswahlkriterien 1 bis 4 (siehe Text) vordringlich erscheint.

Wirkstoff	Wirktyp	Metabolit	Alias	Zulassung in Österreich	Kriterium 1: GZÜV Sondermessprogramm 2010 ^a > 0,1 µg/l	Kriterium 2: Berechnung/ ^b Schätzung > 0,1 µg/l	Kriterium 3: Inverkehrbringung ^c (2012)	Kriterium 4: Untersuchungsparameter TWV ^d
Alachlor	Herbizid	Alachlor-t-Sulfonsäure	Metabolit 65, t-ESA	Nein	Ja	k.A.	<i>Keine</i>	Ja
		Alachlor-s-Sulfonsäure	Metabolit 85, s-ESA		n.a.	k.A.		Nein
		Alachlor-t-Säure	Metabolit 70, t-OA		Nein	k.A.		Ja
		Alachlor-s-Säure	Metabolit 78, t-OA		n.a.	k.A.		Nein
Atrazin	Herbizid	Atrazin-Desethyl	DEA, G-30033	Nein	n.a.	Ja	<i>Keine</i>	Ja
		Atrazin-2-Hydroxy	AED, G-34048		n.a.	Ja		Ja
		Atrazin-Desisopropyl	DIA, G-28279		Ja	Ja		Ja
Azoxystrobin	Fungizid	Azoxystrobin-O-Demethyl	R234886, CyPM	Ja	Nein	Ja	Mittel	Ja
Bromoxynil	Herbizid	3,5-Dibrom-4-Hydroxybenzoesäure	DBHA	Ja	Nein	Nein	Mittel	Nein
Captan	Fungizid	Tetrahydrophthalamsäure	THPAM	Ja	n.a.	Ja	Hoch	Nein
		Tetrahydrophthalimid	THPI		n.a.	Ja		Nein
Chloridazon	Herbizid	Chloridazon-Desphenyl	Metabolit B	Ja	Ja	Ja	Mittel	Ja
		Chloridazon-Methyl-desphenyl	Metabolit B1		Ja	Ja		Ja
Chlorpyrifos, Chlorpyrifos-methyl	Insektizid, Akarizid	3,5,6-Trichlor-2-Pyridinol	TCP	Ja	Ja	Nein	Mittel	Ja
Chlorthalonil	Fungizid	Chlorthalonil-Sulfonsäure	R417888	Ja	n.a.	Ja	Mittel	Nein
		R611965	SDS 46851		n.a.	Ja		Nein
Chlortoluron	Herbizid	Chlortoluron-Desmethyl	-	Ja	n.a.	Ja	Gering	Nein
Chlortriazine, diverse	Herbizide	6-Chlor-1,3,5-Triazin-2,4-Diamin	2-Chlor-4,6-Diamino-1,3,5-Triazin, Atrazin-Desethyl-Desisopropyl, Simazin-Didesethyl, Diaminchlortriazin, DACT, MT20, G 28273	Nur Terbutylazin	Ja	k.A.	Sehr hoch (nur Terbutylazin)	Ja
Clothianidin	Insektizid	1-Methyl-3-Nitroguanidin	MNG	Ja	n.a.	Ja	Mittel	Nein
		2-Nitroguanidin	NTG		n.a.	Ja		Nein
Cyflufenamid	Fungizid	149-F1	-	Ja	n.a.	Ja	Sehr gering	Nein

Tabelle 4.1-1: Liste von PSM-Wirkstoff-Metaboliten, für die eine Bewertung der biologischen und humantoxikologischen Relevanz entsprechend den Auswahlkriterien 1 bis 4 (siehe Text) vordringlich erscheint.

Wirkstoff	Wirktyp	Metabolit	Alias	Zulassung in Österreich	Kriterium 1: GZÜV Sondermessprogramm 2010 ^a > 0,1 µg/l	Kriterium 2: Berechnung/Schätzung ^b > 0,1 µg/l	Kriterium 3: Inverkehrbringung ^c (2012)	Kriterium 4: Untersuchungsparameter TWV ^d
		149-F6	-		n.a.	Ja		Nein
		Dimethachlor-Sulfonsäure	CGA 354742		Nein	Ja		Ja
		Dimethachlor-Säure	CGA 50266		n.a.	Ja		Ja
		SYN 528702	-		n.a.	Ja		Nein
Dimethachlor	Herbizid	CGA 369873	-	Ja	n.a.	Ja	Mittel	Nein
		CGA 373464	-		n.a.	Ja		Nein
		SYN 530561	-		n.a.	Ja		Nein
		CGA 102935	-		n.a.	Ja		Nein
Dimethenamid-P	Herbizid	Dimethenamid-P-Sulfonsäure	M27	Ja	n.a.	Ja	Hoch^e	Ja
		Dimethenamid-P-Säure	M23		n.a.	Ja		Ja
		DTPU	-		n.a.	Ja		Nein
Flazasulfuron	Herbizid	DTPP	-	Ja	n.a.	Ja	Sehr gering	Nein
		TPSA	-		n.a.	Ja		Nein
Fluazifop-P	Herbizid	Compound X	-	Ja	n.a.	Ja	Mittel	Nein
Flufenacet	Herbizid	Flufenacet-Sulfonsäure	ESA, FOE-Sulfonsäure, M2	Ja	Ja	Ja	Hoch	Ja
		Flufenacet-Säure	OA, FOE-Oxalsäure, M1		Nein	Ja		Ja
Fluopicolid	Fungizid	2,6-Dichlorbenzamid	BAM, M01	Ja	n.a.	Ja	Mittel	Ja
		M05	-		n.a.	Ja		Nein
Fluoxastrobin	Fungizid	Fluoxastrobin-Deschlorphenyl	M48	Ja	n.a.	Ja	Sehr gering	Nein
Flurtamon	Herbizid	Trifluoressigsäure	TFAA	Ja	n.a.	Ja	Gering	Nein
		Phthalimid	-		n.a.	Nein		Nein
Folpet	Fungizid	Phthalsäure	-	Ja	n.a.	Nein	Sehr hoch	Nein
		Phthalamsäure	-		n.a.	Nein		Nein
Glyphosat	Herbizid	Aminomethylphosphonsäure	AMPA	Ja	n.a.	Nein	Sehr hoch	Ja
Isoproturon	Herbizid	Isoproturon-Desmethyl	DM-IPU, M1	Ja	Nein	Ja	Hoch^e	Ja
		Isoxaben-Hydroxy	M01		n.a.	Ja		Nein
Isoxaben	Herbizid	2,6-Dimethoxybenzamid	2,6-DMBA	Ja	n.a.	Ja	Gering	Nein

Tabelle 4.1-1: Liste von PSM-Wirkstoff-Metaboliten, für die eine Bewertung der biologischen und humantoxikologischen Relevanz entsprechend den Auswahlkriterien 1 bis 4 (siehe Text) vordringlich erscheint.

Wirkstoff	Wirktyp	Metabolit	Alias	Zulassung in Österreich	Kriterium 1: GZÜV Sondermessprogramm 2010 ^a > 0,1 µg/l	Kriterium 2: Berechnung/Schätzung ^b > 0,1 µg/l	Kriterium 3: Inverkehrbringung ^c (2012)	Kriterium 4: Untersuchungsparameter TWV ^d
Mancozeb	Fungizid	Ethylenthioharnstoff	ETU	Ja	n.a.	Nein	Sehr hoch	Nein
		Ethylendiisothiocyanatsulfid	EBIS		n.a.	Nein		Nein
Metalaxyl-M	Fungizid	Ethylenharnstoff	EU	Ja	n.a.	Nein	Gering	Nein
		NOA 409045	CGA 62826 (Racemat)		n.a.	Ja		Nein
Metamitron	Herbizid	Metamitron-Desamino	DES	Ja	Nein	Ja	Sehr hoch	Nein
Metazachlor	Herbizid	Metazachlor-Sulfonsäure	BH479-8	Ja	Ja	Ja	Hoch	Ja
		Metazachlor-Säure	BH479-4		Ja	Ja		Ja
		BH479-12	-		n.a.	Ja		Nein
		BH479-11	-		n.a.	Ja		Nein
		BH479-9	-		n.a.	Ja		Nein
Metribuzin	Herbizid	Metribuzin-Desamino	M01, DA	Ja	Nein	k.A.	Mittel	Ja
		Metribuzin-Diketo	M02, DK		Nein	Nein		Nein
		Metribuzin-Desamino-Diketo	M03, DADK		Nein	Nein		Nein
Nicosulfuron	Herbizid	AUSN	-	Ja	n.a.	Ja	Gering	Nein
		UCSN	-		n.a.	Ja		Nein
		ASDM	-		n.a.	Ja		Nein
Pethoxamid	Herbizid	Pethoxamid-Sulfonsäure	Met-42	Ja	n.a.	Ja	Mittel	Nein
Picoxystrobin	Fungizid	Compound 3	IN-QDK50, R403814	Ja	n.a.	Ja	Sehr gering	Nein
Propazin	Herbizid	Propazin-2-Hydroxy	-	Nein	Nein	Ja	<i>Keine</i>	Ja
Quinmerac	Herbizid	BH518-5	-	Ja	n.a.	Ja	Mittel	Nein
		BH518-2	-		n.a.	Ja		Nein
S-Metolachlor	Herbizid	S-Metolachlor-Sulfonsäure	CGA 354743, Racemat: 380168	Ja	Ja	Ja	Hoch^e	Ja
		S-Metolachlor-Säure	CGA 51202, Racemat: 351916		Ja	Ja		Ja
		CGA 368208	-		n.a.	Ja		Nein
		CGA 357704	-		n.a.	Ja		Nein
		CGA 37735	-		n.a.	Ja		Nein
CGA 50267	-	n.a.	Ja	Nein				

Tabelle 4.1-1: Liste von PSM-Wirkstoff-Metaboliten, für die eine Bewertung der biologischen und humantoxikologischen Relevanz entsprechend den Auswahlkriterien 1 bis 4 (siehe Text) vordringlich erscheint.

Wirkstoff	Wirktyp	Metabolit	Alias	Zulassung in Österreich	Kriterium 1: GZÜV Sondermessprogramm 2010 ^a > 0,1 µg/l	Kriterium 2: Berechnung/Schätzung ^b > 0,1 µg/l	Kriterium 3: Inverkehrbringung ^c (2012)	Kriterium 4: Untersuchungsparameter TWV ^d
		CGA 50720	-		n.a.	Ja		Nein
		NOA 413173	-		n.a.	Ja		Ja
Sulcotrion	Herbizid	2-Chlor-4-Methylsulfonylbenzoesäure	CMBA	Ja	n.a.	Ja	Sehr gering	Nein
Tembotrion	Herbizid	AE 0456148	M6	Ja	n.a.	Ja	Mittel	Nein
		Terbuthylazin-Desethyl	GS 26379, MT1		Ja	Ja		Ja
		Terbuthylazin-2-Hydroxy	GS 23158, MT13		Ja	Ja		Ja
		Terbuthylazin-2-Hydroxy-Desethyl	GS 28620, MT14		Ja	Ja		Ja
Terbuthylazin	Herbizid	LM1	Ammelid, GS 35713, MT24	Ja	n.a.	Nein		Nein
		LM2	MT28		n.a.	Nein	Sehr hoch	Nein
		LM3	-		n.a.	Ja		Nein
		LM4	GS 40436		n.a.	Nein		Nein
		LM5	GS 16984, MT 23		n.a.	Ja		Nein
		LM6	-		n.a.	Ja		Nein
Thiacloprid	Insektizid	Thiacloprid-Sulfonsäure	M30	Ja	n.a.	Ja	Mittel	Nein
		Thiacloprid-Amid	M02		Nein	Nein		Nein
Thiamethoxam	Insektizid	NOA 459602	-	Ja	n.a.	Ja	Mittel	Nein
Tolyfluanid	Fungizid	N,N-Dimethylsulfamid	DMS	Nein	Ja	Ja	Keine	Ja
Topramezon	Herbizid	M670H05	-	Ja	n.a.	Ja	Gering	Nein
Triazinylsulfonylharnstoffe, diverse	Herbizide	2-Amino-4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin	IN-A4098, AE-F059411, CGA 150829, N-Demethyl-Triazinamin, M-1	Ja	Nein	Nein	Sehr gering bis gering	Ja
Triclopyr	Herbizid	3,5,6-Trichlor-2-Pyridinol	TCP	Ja	Ja	Ja	Gering	Ja
Trifloxystrobin	Fungizid	NOA 413161	-	Ja	n.a.	Ja	Mittel	Nein
		NOA 413163	-		n.a.	Ja		Nein
Triflursulfuron-methyl	Herbizid	Methylsaccharin	IN-W6725	Ja	n.a.	Ja	Sehr gering	Nein
Tritosulfuron	Herbizid	635M01	BH635-4	Ja	n.a.	Ja	Gering	Nein

Tabelle 4.1-1: Liste von PSM-Wirkstoff-Metaboliten, für die eine Bewertung der biologischen und humantoxikologischen Relevanz entsprechend den Auswahlkriterien 1 bis 4 (siehe Text) vordringlich erscheint.

Wirkstoff	Wirktyp	Metabolit	Alias	Zulassung in Österreich	Kriterium 1: GZÜV Sondermessprogramm 2010 ^a > 0,1 µg/l	Kriterium 2: Berechnung/Schätzung ^b > 0,1 µg/l	Kriterium 3: Inverkehrbringung ^c (2012)	Kriterium 4: Untersuchungsparameter TWV ^d
		635M03	BH635-3		n.a.	Ja		Nein

n.a. nicht analysiert

k.A. keine Angaben (nicht berechnet)

^a *BMLFUW/UBA (2011)*

^b *Berechnung/Schätzung entsprechend GeoPEARL-Austria (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)*

^c *Inverkehrbringung: Sehr gering: ≤ 1 t, gering: > 1 – 5 t, mittel > 5 – 25 t, hoch: > 25 – 100 t, sehr hoch > 100 t*

^d *Von der BMG Codex-Unterkommission Trinkwasser vorgeschlagenen Liste von PSM-Wirkstoff-Metaboliten, die künftig im Zuge der Kontrolle (TWV) zu untersuchen sind (Stand November, 2014)*

^e *Inverkehrbringung > 50 t*

4.2 DATENBASIS

Die Bewertung von PSM-Wirkstoff-Metaboliten hinsichtlich ihrer biologischen bzw. humantoxikologischen Relevanz sowie die Ableitung humantoxikologisch maximal tolerierbarer Konzentrationen (MTK) im Grund- und Trinkwasser basiert im Wesentlichen auf Ergebnissen wissenschaftlicher Studien, die im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung vom Antragsteller vorgelegt wurden und in einem EU-weiten, gemeinschaftlichen peer-review Verfahren evaluiert und bewertet wurden (EFSA-Schlussfolgerungen, Entwürfe der Bewertungsberichte, etc.).

Liegen zu PSM-Wirkstoff-Metaboliten keine Daten zur Bewertung der biologischen oder humantoxikologischen Relevanz vor, wurden diese vorsorglich als relevant bewertet.

4.3 BEWERTUNG VON PSM-WIRKSTOFF-METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Die Bewertung der biologischen Relevanz von PSM-Wirkstoff-Metaboliten erfolgt entsprechend den Vorgaben des Leitfadendokuments der Europäischen Kommission (SANCO, 2003), wobei im ersten Schritt eine Bewertung der biologischen Aktivität hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit der Muttersubstanz gefordert wird. Für diese Einschätzung werden üblicherweise biologische Screening-Tests herangezogen. So werden z.B. bei Herbiziden die Muttersubstanz und die Metaboliten auf sensitive Unkräuter bzw. Kulturpflanzen appliziert und deren Wirksamkeit verglichen. Gemäß dem Leitfadendokument der Europäischen Kommission wird ein Metabolit als biologisch nicht relevant angesehen, wenn seine biologische Aktivität bei vergleichbarer Aufwandmenge „deutlich unter 50 %“ der biologischen Aktivität der Muttersubstanz liegt.

Das Leitfadendokument bleibt bezüglich der Anforderungen an die vorzulegenden Versuche vage und lässt somit breiten Spielraum für die Anzahl an Versuchen, die Zahl der zu testenden Schadorganismen, die Wahl des Versuchsdesigns oder dessen Dokumentation. Zur Evaluierung der herbiziden Wirkung wird weitgehend das Testdesign des Vegetative Vigour Tests³ herangezogen, während für die Bewertung der fungiziden bzw. insektiziden Wirkung keine anerkannten Testdesigns eingeführt bzw. verfügbar sind. Daher sind die präsentierten Versuchsdesigns für die Beurteilung der biologischen Wirkung äußerst vielfältig. Ebenso stellt sich die Treffsicherheit der vorgelegten Versuche dar. Lässt die Darstellung der Ergebnisse mehrere Möglichkeiten der Interpretation zu, wurde ein in europäischen Fachgremien abgestimmtes Ergebnis, z.B. im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA-Schlussfolgerung), zur Entscheidungsfindung herangezogen.

Wurde die Muttersubstanz in den Screening-Tests nicht mituntersucht (womit kein direkter Vergleich mit der Muttersubstanz möglich ist), wurde anhand der Molmassen von der getesteten Aufwandmenge des Metaboliten auf die äquivalente Aufwandmenge der Muttersubstanz umgerechnet. Liegt diese im Bereich oder über den in Österreich zugelassenen Aufwandmengen der Muttersubstanz wird davon ausgegangen, dass die Vergleichbarkeit mit der Wirksamkeit der Muttersubstanz gegeben ist.

Es wird darauf hingewiesen, dass die biologische Aktivität eines Metaboliten, dem EU-Leitfadendokument entsprechend, ausschließlich im Sinne der Muttersubstanz zu überprüfen ist. Zu einer möglichen biologischen Aktivität, die nicht jener der Muttersubstanz entspricht, liegen in der Regel keine Informationen vor.

³ OECD Guideline for the testing of chemicals, proposal for a new guideline 227, terrestrial plant test: vegetative vigour test, draft document, September 2003, <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/11988186.pdf>

4.4 BEWERTUNG VON PSM-WIRKSTOFF-METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG HUMANTOXIKOLOGISCH MAXIMAL TOLERIERBARER KONZENTRATIONEN (MTK) IM GRUND- UND TRINKWASSER

Die Vorgangsweise zur Bewertung der humantoxikologischen Relevanz von PSM-Wirkstoff-Metaboliten ist ebenfalls im Leitfadendokument der Europäischen Kommission (SANCO, 2003) festgelegt. Demnach ist ein Metabolit humantoxikologisch relevant, wenn er genotoxisch ist oder bestimmte sonstige nicht annehmbare toxikologische Eigenschaften besitzt. Für den Fall, dass keine entsprechenden humantoxikologischen Informationen zu einem PSM-Wirkstoff-Metaboliten vorliegen, wird dieser als humantoxikologisch relevant angesehen, wenn die Muttersubstanz (Wirkstoff) als toxisch oder sehr toxisch nach akuter oder chronischer Exposition eingestuft ist, sowie wenn eine Einstufung für kanzerogene, mutagene oder reproduktionstoxische Eigenschaften für die Muttersubstanz zutrifft. Daraus ergibt sich, dass die Bewertung der Metaboliten hinsichtlich ihrer humantoxikologischen Relevanz im hohen Ausmaß von der Einstufung und Kennzeichnung der Muttersubstanz und somit von den inhärenten Stoffeigenschaften abhängig ist (Details zur Einstufung und Kennzeichnung von Wirkstoffen und deren Auswirkung auf die Relevanzbewertung der Metaboliten siehe Annex I). Falls die vorliegenden Informationen zum Metaboliten ausreichen, um nicht annehmbare humantoxikologische Eigenschaften auszuschließen, wird dieser Metabolit als humantoxikologisch nicht relevant bewertet.

Wenn das humantoxikologische Datenpaket Informationen zu subchronischen bzw. chronischen Eigenschaften des PSM-Wirkstoff-Metaboliten enthält, wurden für nicht relevante Metaboliten humantoxikologisch maximal tolerierbare Konzentrationen (MTK) im Grund- und Trinkwasser abgeleitet, die bei einer lebenslangen Aufnahme ohne gesundheitliche Besorgnis aufgenommen werden können. Grundlage für die Ableitung der MTK für nicht relevante Metaboliten im Grund- und Trinkwasser ist die Kenntnis der erlaubten Tagesdosis (englisch Acceptable Daily Intake, ADI) des Metaboliten, gemessen in mg/kg Körpergewicht und Tag. Der ADI-Wert ist der humantoxikologische Referenzwert für die Langzeit-Exposition des Verbrauchers und gibt die Höchstmenge eines Wirkstoffes bzw. eines Metaboliten auf Basis der Körpermasse oder des Körpergewichts an, die nach Stand des aktuellen Wissens jeder Verbraucher und jede Verbraucherin täglich lebenslang ohne gesundheitliche Besorgnis aufnehmen könnte. ADI-Werte werden gemäß internationalen Konventionen auf Grundlage von Ergebnissen umfangreicher toxikologischer Untersuchungen, wie sie Anhang II der Richtlinie 91/414/EWG (EU, 1991) bzw. nunmehr die EU-Verordnungen 545/2011 (EU, 2011a) und 283/2013 (EU, 2013) fordern, abgeleitet. Dabei gibt die WHO (2011a) an, dass im Normalfall maximal 20 % des ADI-Wertes durch die Konsumation von Trinkwasser und 80 % durch die Konsumation von anderen Lebensmitteln ausgeschöpft werden darf.

Da Säuglinge die empfindlichste Konsumentengruppe darstellen, wurden für die Ableitung der MTK im Grund- und Trinkwasser ein Körpergewicht von 5 Kilogramm und ein täglicher Wasserkonsum von 0,75 Liter herangezogen:

$$\text{MTK } (\mu\text{g/l}) = \frac{\text{Körpergewicht (5 kg)} \cdot \text{ADI (mg/kg Körpergewicht/Tag)} \cdot 0,2 \cdot 1000}{0,75 \text{ (l)}}$$

Bei einem ADI-Wert von z.B. 0,1 mg pro kg Körpergewicht und Tag ergibt sich somit eine MTK von 133 $\mu\text{g/l}$, die im Grund- bzw. Trinkwasser aus humantoxikologischer Sicht tolerierbar ist und ohne gesundheitliche Besorgnis lebenslang konsumiert werden kann.

Bei einem begrenzten toxikologischen Datenpaket (d.h. es liegen nur negative Studien zur Genotoxizität vor) wurde der Grenzwert für nicht relevante Metaboliten im Grund- und Trinkwasser entsprechend dem Leitfadendokument der Europäischen Kommission (SANCO, 2003) auf 0,75 $\mu\text{g/l}$ gesetzt.

Sollten für Metaboliten keine eigenen Studien vorliegen, wird anhand von vorhandenen Metabolismus-Studien an Ratten mit der Muttersubstanz überprüft, ob die Metaboliten als Abbauprodukte im Rattenkörper entstehen. Sollte

dies der Fall sein, kann man in Abhängigkeit der Studienergebnisse davon ausgehen, dass die Metaboliten auch an toxikologischen Effekten, die in Studien mit der Muttersubstanz durchgeführt waren, beteiligt sind. In diesem Fall kann man für die Ableitung des MTK für nicht relevante Metaboliten auch den ADI-Wert der Muttersubstanz heranziehen, wobei bei Vorliegen mehrerer Metaboliten desselben Wirkstoffs ein Summen-MTK („kumulative Auslastung“) für diese Metaboliten abzuleiten ist.

Zur gesundheitlichen Bewertung von Mehrfachrückständen von PSM-Wirkstoffen und deren Metaboliten in Lebensmitteln (und somit auch im Trinkwasser) fehlt zurzeit eine in der EU abgestimmte, wissenschaftsbasierte Methode. Daher sind Mehrfachrückstände, im Sinne einer kumulativen Bewertung, in der gegenwärtigen Evaluierung der Metaboliten im Grund- und Trinkwasser nicht berücksichtigt worden.

5 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Den Bewertungsergebnissen zur biologischen und humantoxikologischen Relevanz der einzelnen PSM-Wirkstoff-Metaboliten werden nachfolgende Hintergrund-Informationen gegenübergestellt:

- Ergebnisse der EU-Wirkstoffbewertung hinsichtlich einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff und seine Metaboliten
- Austragspotential des Wirkstoffs und seiner Metaboliten über das grundwassernahe Sickerwasser bei ordnungsgemäßer Anwendung gemäß Berechnungsergebnissen mit dem georeferenzierten Expositionsmodell GeoPEARL-Austria (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)
- Grundwasser-Messergebnisse für den Wirkstoff und seine Metaboliten im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011)

5.1 ALACHLOR

Factsheet

EU-Genehmigung	-
EU-Erneuerung	-
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Chloracetanilide
Kultur	Mais, Sojabohne
Inverkehrbringungsmenge 2012	-
Produkte	-
EFSA-Schlussfolgerung	-

5.1.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Für den Wirkstoff Alachlor besteht eine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag in Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f): Alachlor ist, gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) hinsichtlich seiner humantoxikologischen Eigenschaften als Carc. Cat. 3, R40 (Verdacht auf krebserzeugende Wirkung), Xn, R22 (Gesundheitsschädlich beim Verschlucken) und Xi, R43 (Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich), bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Carc. 2, H351 (Kann vermutlich Krebs erzeugen), Acute Tox., H302 (Gesundheitsschädlich bei Verschlucken) und Skin Sens. 1, H317 (Kann allergische Hautreaktionen verursachen) eingetragen. Die Einstufung als potenziell kanzerogen basiert auf erhöhten Inzidenzen für Nasenmuscheltumore, beobachtet in der chronischen Studie an Ratten.

Mit 18. Dezember 2006 wurde die Entscheidung der Kommission (EU, 2006c) über die Nichtaufnahme von Alachlor in Anhang I der Richtlinie 91/414/EWG (EU, 1991) und den Widerruf der Zulassungen für PSM mit diesem Wirkstoff publiziert. Dabei wird im Artikel 2 folgendes festgehalten: „Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass a) die Zulassungen von Pflanzenschutzmitteln, die Alachlor enthalten, bis 18. Juni 2007 widerrufen werden; b) ab 19. Dezember 2006 Zulassungen für Alachlor enthaltende Pflanzenschutzmittel im Rahmen der Ausnahmeregelung gemäß Artikel 8 Absatz 2 der Richtlinie 91/414/EWG weder erteilt noch erneuert werden.“

In der Entscheidung der Kommission werden u.a. auch folgende Gründe angeführt, die zur Nicht-Aufnahme des Wirkstoffs Alachlor in Anhang I der Richtlinie 91/414/EWG (EU, 1991) geführt haben: „Bei der Prüfung von Alachlor ergab sich eine Reihe von Fragen, mit denen sich das Wissenschaftliche Gremium für Pflanzengesundheit, Pflanzenschutzmittel und deren Rückstände (PPR) befasste. Das Wissenschaftliche Gremium wurde ersucht, zu folgenden zwei Fragen Stellung zu nehmen: Ist das in der Studie zur Kanzerogenität bei Ratten beobachtete Auftreten von Nasenmuscheltumoren für den Menschen von Bedeutung und wenn ja, liegt ein genotoxischer Mechanismus zugrunde? Die zweite Frage war, ob die vorgelegten Informationen über die Metaboliten 65, 85, 54, 25, 76 und 51, bei denen der Wert von 0,1 µg/l überschritten wird, ausreichen, um nachzuweisen, dass sie nicht relevant sind? In seinem Gutachten zur ersten Frage kommt das Wissenschaftliche Gremium zu dem Schluss, dass die verfügbaren Daten allen Anlass zu der Annahme geben, dass ein anderer Wirkmechanismus als die Genotoxizität den in Studien zur Kanzerogenität bei Ratten aufgetretenen Nasenmuscheltumoren zugrunde liegen muss. Wenngleich der Wirkmechanismus für den Menschen relevant sein könnte, ist es äußerst unwahrscheinlich, dass Konzentrationen des aktiven Metaboliten erreicht werden, durch die die Kette von Ereignissen in Gang gesetzt wird, die schließlich zu Krebs führt. Das PPR-Gremium gelangt hinsichtlich der zweiten Frage zu dem Schluss, dass die Metaboliten 65, 54 und 25 bezüglich ihrer Toxizität hinlänglich untersucht worden sind, dass jedoch die Datenlage zur Toxizität im Fall der Bodenmetaboliten 85, 76 und 51 unzulänglich ist. Die Datenlage zur Genotoxizität ist für die Bodenmetaboliten 85, 76 und 51 ebenfalls unzureichend. Im Falle des Metaboliten 25 konnte das PPR-Gremium nicht feststellen, dass dieser Metabolit aus genotoxischer Sicht unbedenklich ist. Es wird abschließend festgestellt, dass die für die Metaboliten 65 und 54 vorgelegten Informationen ausreichen, um zu belegen, dass diese nicht relevant sind; eine ähnliche Schlussfolgerung kann für die Metaboliten 85, 76, 51 und 25 nicht gezogen werden.“

5.1.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Alachlor wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Spanien) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.1.2-1):

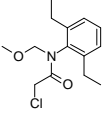
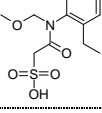
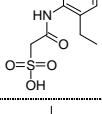
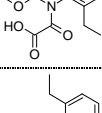
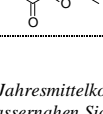
- Alachlor-t-Sulfonsäure (Metabolit 65, t-ESA)
- Alachlor-s-Sulfonsäure (Metabolit 85, s-ESA)
- Alachlor-t-Säure (Metabolit 70, t-OA)
- Alachlor-s-Säure (Metabolit 78, s-OA)
- Alachlor-t-Sulfinylessigsäure (Metabolit 54, t-SAA)
- Alachlor-t-Methylsulfoxid (Metabolit 25)
- Alachlor-t-Methylsulfon (Metabolit 26)
- Alachlor-t-Hydroxy (Metabolit 39, t-OH)
- Alachlor-s-Hydroxy (Metabolit 76, s-OH)
- Alachlor-t-Norchlor (Metabolit 52, t-NCA)
- Alachlor-s-Norchlor (Metabolit 51, s-NCA)

Alachlor und seine Metaboliten wurde im Zuge des Projekts GeoPEARL-Austria (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) nicht berücksichtigt.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden für Alachlor-t-Sulfonsäure bei 2,5 % der Grundwasser-Messstellen Konzentrationen über der BG gemessen (1,5 % über 0,1 µg/l), die max. Konzentration lag bei 0,275 µg/L. Alachlor-t-Säure wurde nicht über der BG detektiert. Alachlor-s-Sulfonsäure und Alachlor-s-Säure sowie die anderen oben angeführten Metaboliten wurden nicht analysiert.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Alachlor hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 5.1.2-1. Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria und GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Alachlor	- / 15972-60-8		< 0,1	k.A.	k.A.	0,0	0,0	-
Alachlor-t-Sulfonsäure	Metabolit 65, t-ESA / 142363-53-9, 140939-15-7 ^d		> 10	k.A.	k.A.	1,5	2,5	0,275
Alachlor-s-Sulfonsäure	Metabolit 85, s-ESA / k.A.		> 10	k.A.	k.A.	n.a.	n.a.	-
Alachlor-t-Säure	Metabolit 70, t-OA / 171262-17-2		0,1 – 1	k.A.	k.A.	0,0	0,0	-
Alachlor-s-Säure	Metabolit 78, s-OA / k.A.		< 0,1	k.A.	k.A.	n.a.	n.a.	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwasserernen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

^d Natrium-Salz

5.1.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Für die Bewertung der biologischen Aktivität der Metaboliten Alachlor-t-Sulfonsäure, Alachlor-s-Sulfonsäure, Alachlor-t-Säure und Alachlor-s-Säure liegen entsprechende Daten aus der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Spanien) vor. Für alle vier Metaboliten wurden verschiedene Tests zur Beurteilung der biologischen Aktivität durchgeführt. Es wurden sowohl Pflanzenarten aus wärmeren als auch Pflanzenarten aus kälteren Anbauregionen untersucht, z.B. Mais oder Raps. Die getestete Aufwandmenge betrug für jeden Metaboliten 3,36 kg/ha, die Muttersubstanz wurde nicht mitgetestet. Die der getesteten Aufwandmenge äquivalente Wirkstoffmenge liegt jedoch über der ehemals praktisch üblichen Aufwandmenge von Alachlor, somit ist eine Vergleichbarkeit mit der Muttersubstanz gegeben. In der Studie wurden für keinen der vier Metaboliten herbizide Effekte auf den getesteten Pflanzenarten beobachtet. Die Ergebnisse lassen daher den Schluss zu, dass die Metaboliten Alachlor-t-Sulfonsäure, Alachlor-s-Sulfonsäure, Alachlor-t-Säure und Alachlor-s-Säure keine biologische Aktivität zeigen und davon ausgegangen werden kann, dass diese Metaboliten als biologisch nicht relevant einzustufen sind.

5.1.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Spanien) wurden für die Metaboliten Alachlor-t-Sulfonsäure, Alachlor-s-Sulfonsäure, Alachlor-t-Säure und Alachlor-s-Säure folgende Daten vorgelegt:

Alachlor-t-Sulfonsäure:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 6000 mg/kg KG
- AMES-Test: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ
- Chromosomenabberation: Negativ (in vitro, in-vivo)
- 90-Tage-Studie (Ratte)
 - NOAEL = 157 – 207 mg/kg KG/Tag
- Entwicklungstoxizität (Ratte):
 - NOAEL (maternal) = 1000 mg/KG KG/Tag
 - NOAEL (fetal) = 1000 mg/kg KG/Tag

Alachlor-s-Sulfonsäure:

- LD₅₀ oral (Ratte) = 1548 mg/kg KG

Alachlor-t-Säure:

- LD₅₀ oral (Ratte) = > 5000 mg/kg KG
- AMES-Test: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ
- Chromosomenabberation: Negativ
- 28-Tage-Studie (Ratte)
 - NOAEL = 754 – 830 mg/kg KG/Tag
- 90-Tage-Studie (Ratte)
 - NOAEL = 835 – 1008 mg/kg KG/Tag

Alachlor-s-Säure:

- LD₅₀ oral (Ratte) = 3333 mg/kg KG
- AMES-Test: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ
- Chromosomenabberation: Negativ

Wie in der Entscheidung der Kommission festgehalten, hat das Wissenschaftliche Gremium für Pflanzengesundheit, Pflanzenschutzmittel und deren Rückstände (PPR) im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung abgeleitet, dass die Datenlage ausreichend ist, um den Metaboliten Alachlor-t-Sulfonsäure als nicht relevant einzustufen. Aufgrund fehlender Daten konnte keine Aussage über den Metaboliten Alachlor-s-Sulfonsäure getroffen werden, somit wurde er vom PPR-Gremium als relevant angesehen. Da in der einzigen Tierstudie mit dem Metabolit Alachlor-s-Sulfonsäure die LD₅₀ für diesen Metaboliten deutlich niedriger war (1548 mg/kg KG) als für den Metaboliten Alachlor-t-Sulfonsäure (LD₅₀ > 6000 mg/kg KG), kann der Entscheidung des PPR-Gremium im Hinblick auf Nichtvergleichbarkeit der zwei Metaboliten (trotz der Strukturähnlichkeit) gefolgt werden.

Die Metaboliten Alachlor-t-Säure und Alachlor-s-Säure wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung als nicht grundwassergefährdend erachtet (zu erwartende Konzentration im Grundwasser nicht über 0,1 µg/l), daher hat sich das PPR-Gremium im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung nicht mit ihrer humantoxikologischen Relevanz/Nichtrelevanz befasst. Stellt man eine Analogie zu den Metaboliten t-Sulfonsäure und s-Sulfonsäure für die Säure-Metaboliten her (in den Studien zur subakuten und subchronischen Toxizität von t-Säure wurden keine Vorläufer (Zellproliferationen) zu Nasentumoren beobachtet), kann man davon ausgehen, dass Alachlor-t-Säure ebenfalls als humantoxikologisch nicht relevant angesehen werden kann. Da, wie für die Alachlor-s-Sulfonsäure, auch die relevanten Daten zu Alachlor-s-Säure fehlen, ist auch in diesem Fall davon auszugehen, dass Alachlor-s-Säure ein humantoxikologisch relevanter Metabolit ist. Wie für die Sulfonsäure-Metaboliten wurde auch für

Säure-Metaboliten ein Unterschied in den Ergebnissen der akut oralen Studien gesehen, wodurch eine Vergleichbarkeit der Toxizität bzw. ein „bridging“ wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass aufgrund der mangelhaften Datenlage sowie der oben angeführter Entscheidungen bzw. Bewertungen Alachlor-s-Sulfonsäure und Alachlor-s-Oxalsäure als humantoxikologisch relevante Metaboliten zu bewerten sind. Für die Metaboliten Alachlor-t-Sulfonsäure und Alachlor-t-Oxalsäure weist die Datenlage darauf hin, dass die kanzerogenen Eigenschaften der Muttersubstanz Alachlor nicht zu erwarten sind und die beiden Metaboliten daher als humantoxikologisch nicht relevant zu bewerten sind. Für diese zwei letzten Metaboliten wurde daher eine MTK wie folgt abgeleitet.

In der 90-Tage-Studie an Ratten mit Alachlor-t-Sulfonsäure wurde der NOAEL der Studie mit 157 mg/kg KG/Tag für Männchen und mit 207 mg/kg KG/Tag für Weibchen festgelegt, basierend auf reduzierter Gewichtszunahme, reduzierter Futtermittelaufnahme und geänderten hämatologischen und klinisch-chemischen Parametern. In der vergleichbaren Studie mit der Muttersubstanz Alachlor war der NOAEL deutlich niedriger und wurde für beide Geschlechter mit 9,8 mg/kg KG/Tag festgelegt (basierend auf reduzierter Gewichtszunahme, reduzierter Futtermittelaufnahme, geänderten klinisch-chemischen Parametern, erhöhtem Lebergewicht und Atrophien der Magenschleimhaut bei der nächst höheren Dosierung). Zieht man die 90-Tage-Studie mit dem Metaboliten Alachlor-t-Sulfonsäure für die Ableitung des ADI-Wert heran und wendet einen Sicherheitsfaktor von 1000 (höchster Sicherheitsfaktor) auf den abgeleiteten NOAEL an, ergibt sich für den Metaboliten ein ADI-Wert von 0,16 mg/kg KG/Tag. Bezogen auf diesen ADI-Wert ergibt sich für den Metaboliten Alachlor-t-Sulfonsäure eine MTK im Grund- und Trinkwasser von 213 µg/l.

In der 90-Tage-Studie an Ratten mit Alachlor-t-Oxalsäure wurde der NOEL der Studie mit 835 mg/kg KG/Tag für Männchen und mit 1008 mg/kg KG/Tag für Weibchen festgelegt. Das war die höchste getestete Dosis und es wurden keine Effekte an Ratten beobachtet. In der vergleichbaren Studie mit der Muttersubstanz Alachlor war der NOAEL deutlich niedriger und wurde für beide Geschlechter mit 9,8 mg/kg KG/Tag festgelegt, basierend auf reduzierter Gewichtszunahme, reduzierter Futtermittelaufnahme, geänderten klinisch-chemischen Parametern, erhöhtem Lebergewicht und Atrophien der Magenschleimhaut bei der nächst höheren Dosierung. Basierend auf der 90-Tage-Studie mit dem Metaboliten Alachlor-t-Oxalsäure für die Ableitung des ADI-Werts und einer Anwendung eines Sicherheitsfaktors von 1000 (höchster Sicherheitsfaktor) auf den abgeleiteten NOEL ergibt sich für den Metaboliten Alachlor-t-Oxalsäure ein ADI-Wert von 0,8 mg/kg KG/Tag. Bezogen auf diesen ADI-Wert ergibt sich für den Metaboliten Alachlor-t-Sulfonsäure eine MTK im Grund- und Trinkwasser von 1066 µg/l.

5.2 ATRAZIN

Factsheet

EU-Genehmigung	-
EU-Erneuerung	-
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Chlortriazine
Kultur	Mais, Hirse
Inverkehrbringungsmenge 2012	-
Produkte	-
EFSA-Schlussfolgerung	-

5.2.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Atrazin wurde mit der Entscheidung der Kommission vom 10. März 2004 (EU, 2004a) nicht in Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt somit als nicht genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für den Wirkstoff Atrazin besteht eine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008): Atrazin ist, gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) hinsichtlich seiner humantoxikologischen Eigenschaften als Xi, R43 (Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich) und Xn, R48/22 (Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Verschlucken), bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Skin Sens. 1, H317 (Kann allergische Hautreaktionen verursachen) und STOT RE 2, H373 (Kann die Organe schädigen bei längerer oder wiederholter Exposition) eingetragen. Dabei sei angemerkt, dass die Einstufung und Kennzeichnung von Atrazin als Xn, R48/22 bzw. STOT RE 2, H373 als Basis endokrine Effekte hatte, d.h. die Entstehung der Brustdrüsentumore in einem Rattenstamm (Sprague-Dawley) auf die Unterbrechung der HPG (Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden) Achse zurückzuführen sei. Aufgrund der ExpertInnenmeinung, Sprague-Dawley Ratten hätten einen für den Menschen nicht relevanten endokrinen Mechanismus im Hinblick auf Brustdrüsentumoren, wurde Atrazin nicht mit Xn, R40 (Verdacht auf krebserzeugende Wirkung) bzw. Carc. 2, H351 (Kann vermutlich Krebs erzeugen), sondern mit Xn, R48/22 bzw. STOT RE 2, H373 eingestuft und gekennzeichnet.

5.2.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Atrazin wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Großbritannien) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.2.2-1):

- Atrazin-Desethyl (DEA, G-30033)
- Atrazin-2-Hydroxy (AED, G-34048)
- Atrazin-Desisopropyl (DIA, G-28279)

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Mais, 1,5 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ein hohes Austragspotential von Atrazin und seiner Metaboliten Atrazin-Desethyl, Atrazin-2-Hydroxy und Atrazin-Desisopropyl bestätigt. Bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen ist sowohl für Atrazin, Atrazin-Desethyl sowie für Atrazin-2-Hydroxy mit Jahresmittelkonzentrationen von über 1 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist. Das Austragspotential für Atrazin-Desisopropyl ist etwas geringer.

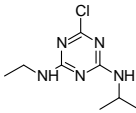
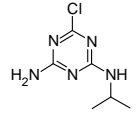
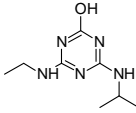
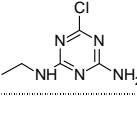
Zu Atrazin, Atrazin-Desethyl und Atrazin-2-Hydroxy liegen umfangreiche und langjährige Messreihen im Rahmen der GZÜV vor. Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurde daher lediglich Atrazin-Desisopropyl analysiert: Bei 0,5 % der Grundwasser-Messstellen wurden Konzentrationen über 0,1 µg/l gemessen (3,5 % der Messstellen über der BG), die max. Konzentration lag bei 0,12 µg/l.

Zum im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wiederholt über 0,1 µg/l detektierte Metaboliten 6-Chlor-1,3,5-Triazin-2,4-Diamin (Atrazin-Desethyl-Desisopropyl) siehe 3.44.2.2.

Es sei in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, dass Atrazin-Desethyl gemeinsamer Metabolit von Atrazin und Propazin ist, Atrazin-Desisopropyl hingegen gemeinsamer Metabolit von Atrazin und Simazin. Angesichts der (historischen) hohen Aufwandmengen von Atrazin im Vergleich zu Propazin und Simazin scheint ein Eintrag der beiden Metaboliten in das Grundwasser über die zwei zuletzt genannten Wirkstoffe weitestgehend vernachlässigbar.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Atrazin hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 5.2.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Atrazin	- / 1912-24-9		0,1 – 1	0,1 – 1	1 – 3	n.a.	n.a.	-
Atrazin-Desethyl	DEA, G-30033, Propazin-Desisopropyl / 6190-65-4		3 – 10	1 – 3	3 – 10	n.a.	n.a.	-
Atrazin-2-Hydroxy	AED, G-34048 / 2163-68-0		1 – 3	k.A.	1 – 3	n.a.	n.a.	-
Atrazin-Desisopropyl	DIA, G-28279, Simazin-Desethyl / 1007-28-9		0,1 – 1	k.A.	0,1 – 1	3,5	0,5	0,12

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwassernahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

5.2.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Atrazin-Desethyl weist eine ähnliche herbizide Eigenschaften wie die Muttersubstanz auf und ist somit als biologisch relevanter Metabolit zu bewerten (herbizide Aktivität).

Atrazin-2-Hydroxy wurde im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung als biologisch nicht relevant bewertet (keine herbizide Aktivität).

Die biologische Aktivität von Atrazin-Desisopropyl wurde bislang weder im Zuge einer EU-Wirkstoffbewertung noch bei einer nationalen Zulassung berücksichtigt. Für den Metaboliten Atrazin-Desisopropyl kann jedoch auf Daten eines biologischen Screening-Tests (Vorauslauf-Verfahren) zurückgegriffen werden. Es wurde gezeigt, dass Atrazin-Desisopropyl bei Aufwandmengen von bis zu 30 g/ha keine herbiziden Effekte auf die Testpflanzen aufweist. Bei Aufwandmengen darüber sind herbizide Effekte auf die Testpflanzen nicht mehr ausgeschlossen. Die Muttersubstanz wurde nicht getestet, die der getesteten Aufwandmenge äquivalente Wirkstoffmenge beträgt etwa 45 g/ha. Basierend auf den vorliegenden Daten kann keine eindeutige Aussage über die potentiellen herbiziden Eigenschaften von Atrazin-Desisopropyl getroffen werden. So wird der Metabolit Atrazin-Desisopropyl derzeit, dem Vorsorgeprinzip entsprechend, als biologisch relevanter Metabolit bewertet (herbizide Aktivität).

5.2.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung von Atrazin (RMS Großbritannien) wurden für den Metaboliten Atrazin-Desethyl folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) = 1100 mg/kg KG/Tag
- 90-Tage-Studie (Ratte):
 - NOAEL = 3,2 mg/kg KG/Tag (basierend auf der reduzierten Gewichtszunahme bei 35 mg/kg KG/Tag)
- 90-Tage-Studie (Hund):
 - NOAEL = 3,7 mg/kg KG/Tag (basierend auf dem reduzierten Futterkonsum bzw. der reduzierten Gewichtszunahme, sowie der Hyperplasie der Nierenkanälchen bei 28,8 mg/kg KG/Tag)
- AMES-Test: Negativ
- In-vitro-UDS-Test (Ratten Hepatozyten): Negativ
- Maus-Micronucleus-Test in vivo: Negativ
- Entwicklungstoxizität (Ratte):
 - NOAEL (maternal) = 5 mg/kg KG/Tag (basierend auf reduzierter Körpergewichtszunahme)
 - NOAEL (fetal) = 25 mg/kg KG/Tag (basierend auf erhöhten Inzidenzen in Skeletvariationen bzw. inkompletter Ossifikation; keine teratogene Eigenschaften)

Der Metabolit Atrazin-Desethyl wurde in Metabolismus-Studien an Ratten bis zu max. 2 % im Urin identifiziert. In einer *in vitro* Studie an Ratten-Hepatozyten zum Metabolismus von Atrazin konnte Atrazin-Desethyl bis zu 6 % der applizierten Radioaktivität quantifiziert werden.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung von Atrazin (RMS Großbritannien) wurden für den Metaboliten Atrazin-Desisopropyl folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) = 810 mg/kg KG/Tag
- 90-Tage-Studie (Ratte):
 - NOAEL = 0,6 mg/kg KG/Tag (basierend auf der erhöhten Blutbildung außerhalb des Knochenmarks bei 3,2 mg/kg KG/Tag)
- 90-Tage-Studie (Hund):
 - NOAEL = 3,8 mg/kg KG/Tag (basierend auf dem reduzierten Futterkonsum bzw. der reduzierten Gewichtszunahme bei 18 mg/kg KG/Tag)
- AMES-Test: Negativ
- In-vitro-UDS-Test (Ratten Hepatozyten): Negativ
- Maus-Micronucleus-Test in vivo: Negativ
- Entwicklungstoxizität (Ratte):
 - NOAEL (maternal) = 5 mg/kg KG/Tag (basierend auf reduzierter Körpergewichtszunahme)
 - NOAEL (fetal) = 5 mg/kg KG/Tag (basierend auf erhöhten Inzidenzen in Skeletvariationen bzw. inkompletter Ossifikation; keine teratogene Eigenschaften)

Der Metabolit Atrazin-Desisopropyl wurde in Metabolismus-Studien an Ratten bis zu max. 2 % im Urin identifiziert. In einer *in vitro* Studie an Ratten-Hepatozyten zum Metabolismus von Atrazin konnte Atrazin-Desisopropyl bis zu 14 % der applizierten Radioaktivität quantifiziert werden.

Im Dokument „Triazine Cumulative Risk Assessment“ (US EPA, 2006) kommt die US-EPA zum Ergebnis, dass Atrazin und seine Metaboliten Atrazin-Desethyl und Atrazin-Desisopropyl als eine “cumulative assessment group” betrachtet werden sollen, da sie dieselben neuroendokrine und endokrin-gesteuerte Effekte auf Entwicklung und Reproduktion haben, indem sie die hormonelle HPG Achse unterbrechen. Für die europäische Bewertung von Atrazin wurden keine Mehrgenerationsstudien zu den zwei oben genannten Metaboliten eingereicht, aus denen man das Potenzial dieser Metaboliten, neuroendokrine und endokrin-gesteuerte Effekte auf Entwicklung und Reproduktion zu haben, ableiten konnte. Daher wird in diesem Punkt Bezug auf die US EPA Bewertung genommen.

Auch die WHO (2011b) kommt in ihrem Bericht zu Atrazin und seinen zwei oben genannten Metaboliten zum Ergebnis, dass die genannten Effekte auf postnatale Entwicklung, im Unterschied zu Brustdrüsentumorbildung in Sprague-Dawley Ratten (die als nicht relevant für Menschen bewertet wurde), nicht spezifisch für bestimmte Rattenstämme sind und somit auch für Menschen relevant sind.

Basierend auf den vorliegenden Daten (es liegen keine Studien mit Atrazin-Desethyl und Atrazin-Desisopropyl vor, die eine Prüfung der Effekte auf postnatale Entwicklung ermöglichen würden), sowie auf Evaluierungen der US-EPA (US-EPA, 2002, 2006) und der WHO (WHO, 2011b) sind die Metaboliten Atrazin-Desethyl und Atrazin-Desisopropyl als humantoxikologisch relevante Metaboliten zu bewerten.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung von Atrazin (RMS Großbritannien) wurden für den Metaboliten Atrazin-2-Hydroxy folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 5000 mg/kg KG/Tag
- 90-Tage-Studie (Ratte):
 - NOAEL = 6,3 mg/kg KG/Tag (basierend auf der Erweiterung und Entzündung der Nierenkanälchen bei 18,9 mg/kg KG/Tag)
- 90-Tage-Studie (Hund):
 - NOAEL = 5,8 mg/kg KG/Tag (basierend auf der Erweiterung, Entzündung und Atrophie der Nierenkanälchen bei 1500 ppm (Umrechnung in mg/kg KG/Tag bei war nicht möglich, da Werte zum Futterkonsum bei 1500 ppm nicht vorliegen)
- AMES-Test: Negativ
- In-vitro-UDS-Test (humane Fibroblasten): Negativ
- In-vitro-UDS-Test (Ratten Hepatozyten): Negativ
- Maus-Micronucleus-Test in vivo: Negativ
- 2-Jahres Studie (Ratte):
 - NOAEL = 1 mg/kg KG/Tag (basierend auf Kristallbildung in den Nieren und daraus resultierenden Entzündungen bei 7,8 mg/kg KG/Tag), keine Kanzerogenität
- Entwicklungstoxizität (Ratte):
 - NOAEL (maternal) = 25 mg/kg KG/Tag (basierend auf reduzierter Körpergewichtszunahme)
 - NOAEL (fetal) = 25 mg/kg KG/Tag (basierend auf erhöhten Inzidenzen für inkomplette Ossifikation; keine teratogene Eigenschaften)

Der Metabolit Atrazin-2-Hydroxy wurde weder in Metabolismus-Studien an Ratten noch in der *in vitro* Studie an Ratten-Hepatozyten identifiziert werden.

Im Dokument „Triazine Cumulative Risk Assessment“ (US EPA, 2006) kommt die US-EPA zum Ergebnis, dass Atrazin-2-Hydroxy nicht in dieselbe „cumulative assessment group“ wie Atrazin zugeteilt werden soll. Als Grund wird angeführt, dass Atrazin-2-Hydroxy keine Brustdrüsentumore hervorgerufen hat und dass es keine Hinweise gibt, dass Hydroxy-2-Atrazin in das endokrine System eingreift und somit auch keine neuroendokrine und endokrin-gesteuerte Effekte auf Entwicklung und Reproduktion hat wie Atrazin.

Die WHO (2011b) kommt in ihrem Bericht zu Atrazin und seinen Metaboliten auch zum Ergebnis, dass Atrazin-2-Hydroxy keine neuroendokrine und endokrin-gesteuerte Effekte auf Entwicklung und Reproduktion hat. Es wird angeführt, dass in einer Mehrgenerationsstudie an Ratten (die im europäischen Bewertungsverfahren nicht vorgelegt wurde) keine Verzögerung der sexuellen Entwicklung des Nachwuchts 22- 41 Tage nach der Geburt beobachtet wurde. Im dem WHO Bericht wird zusätzlich angeführt, dass JMPR (The Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues) für Atrazin-2-Hydroxy einen ADI-Wert von 0,04 mg/kg KG/Tag abgeleitet hat. Dieser Wert basiert auf dem NOAEL der 2-Jahres-Studie an Ratten (Kristallbildung in den Nieren und daraus resultierenden Entzündungen bei 7,8 mg/kg KG/Tag), mit einem reduzierten Sicherheitsfaktor von 25. Der reduzierte Sicherheitsfaktor wurde damit begründet, dass die Effekte von Atrazin-2-Hydroxy (Kristallbildung in den Nieren und daraus resultierende Entzündungen) auf niedrige Löslichkeit zurückzuführen sei und diese zwischen den Spezies einer geringen Variabilität unterliegt.

Basierend auf den vorliegenden Daten und vor allem auf den Beschlüssen der US EPA und der WHO ist der Metabolit Atrazin-2-Hydroxy als humantoxikologisch nicht relevanter Metabolit zu bewerten, für den ein MTK im Grund- und Trinkwasser abgeleitet werden kann. Da für Atrazin-2-Hydroxy seitens des JMPR ein eigener

ADI-Wert festgesetzt wurde (0,04 mg/kg KG/Tag), wird dieser ADI-Wert für die Ableitung einer MTK herangezogen. Daher ergibt sich für den Metaboliten Atrazin-2-Hydroxy eine MTK von 53 µg/l.

5.3 AZOXYSTROBIN

Factsheet

EU-Genehmigung	01/01/2012
EU-Erneuerung	31/12/2021
Wirkungstyp	Fungizid
Stoffklasse	Strobilarnstoffe
Kultur	Getreide, Kartoffel, Ackerbohne, Futtererbse, Gemüsebau, Weinbau, Hopfen, Zierpflanzenbau
Inverkehrbringungsmenge 2012	Mittel (5 – 25 t)
Produkte	Amistar Opti, Askon, Custodia, Fungisan Rosen- und Gemüse-Pilzfrei, Fungisan Rosen-Pilzfrei, Gemüse-Pilzfrei Saprol, Kondor MehltauFrei, Ortiva, Pilzfrei Saprol Plus, Quadris, Quadris, Universalis
EFSA-Schlussfolgerung	http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1542.htm

5.3.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Azoxystrobin wurde mit der Durchführungsverordnung (EU) Nr. 703/2011 (EU, 2011d) nach Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b) erneuert. Für den Wirkstoff Azoxystrobin besteht eine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (2008a): Azoxystrobin ist, gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) hinsichtlich seiner humantoxikologischen Eigenschaften als T, R23 (Giftig beim Einatmen), bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Acute Tox. 3, H331 (Giftig beim Einatmen) eingetragen.

5.3.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Azoxystrobin wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2010b) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.3.2-1):

- Azoxystrobin-O-Demethyl (R234886, CyPM)
- R402173
- R401553

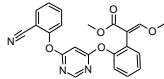
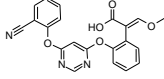
Aufgrund der EU-Wirkstoffbewertung zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Azoxystrobin bzw. seine Metaboliten haben die Mitgliedstaaten entsprechend der Durchführungsverordnung 703/2011 (EU, 2011d) „insbesondere auf mögliche Grundwasserkontamination zu achten, wenn der Wirkstoff in Gebieten mit empfindlichen Böden und/oder unter schwierigen klimatischen Bedingungen ausgebracht wird.“

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Wintergetreide, 0,2 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für den Metaboliten Azoxystrobin-O-Demethyl bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen von etwa 2 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist. Das Austragspotential für die beiden anderen Metaboliten ist entsprechend Berechnungen mit GeoPEARL-Austria vernachlässigbar.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden für Azoxystrobin-O-Demethyl bei 1,5 % der Grundwasser-Messstellen Konzentrationen über der BG gemessen, die max. Konzentration lag mit 0,05 µg/l allerdings unter dem Schwellenwert von 0,1 µg/l. Die beiden anderen Metaboliten wurden nicht analysiert.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Azoxystrobin hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 5.3.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Azoxystrobin	- / 131860-33-8		< 0,1	k.A.	< 0,1	0,0	0,0	-
Azoxystrobin-O-Demethyl	R234886, CyPM / 1185255-09-7		< 0,1 – >10 ^d	k.A.	1 – 3	1,5	0,0	0,048

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwasserernen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

^d Boden-pH abhängig

5.3.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Azoxystrobin-O-Demethyl wurde im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2010b) als biologisch nicht relevant bewertet (keine fungizide Aktivität).

5.3.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Azoxystrobin-O-Demethyl ist die freie Säure des konjugierten Metaboliten V, der im Rattenmetabolismus über 25 % gebildet wird. Daher wurde im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2010b) abgeleitet, dass der Metabolit zum toxikologischen Profil der Muttersubstanz beiträgt.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung wurden für Azoxystrobin-O-Demethyl zusätzlich folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte): > 5000 mg/kg
- AMES-Test: Negativ

Aufgrund der vorhandenen Datenbasis ist Azoxystrobin-O-Demethyl ein humantoxikologisch nicht relevanter Metabolit, für den folglich eine MTK im Grundwasser abgeleitet werden kann. Da die Toxizität des Metaboliten durch die toxikologischen Studien mit dem Wirkstoff Azoxystrobin abgedeckt ist, wird für den Metaboliten als Worst Case Annahme der ADI-Wert der Muttersubstanz Azoxystrobin (0,2 mg/kg KG/Tag) herangezogen. Bezogen auf den ADI-Wert der Muttersubstanz ergibt sich für Azoxystrobin-O-Demethyl eine MTK im Grund- und Trinkwasser von 267 µg/l.

5.4 BROMOXYNIL

Factsheet

EU-Genehmigung	01/03/2005
EU-Erneuerung	31/07/2017
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Nitrile
Kultur	Getreide, Mais, Hopfen, Kürbis, Zwiebel, ...
Inverkehrbringungsmenge 2012	Mittel (5 – 25 t)
Produkte	Andiamo maxx, Bromotril 225 EC, Bucril, Mextrol B, Solar, Tristar, Xınca
EFSA-Schlussfolgerung	-

5.4.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Bromoxynil wurde mit Richtlinie 2004/58/EG (EU, 2004d) in Anhang I der Richtlinie 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für den Wirkstoff Bromoxynil besteht eine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f): Bromoxynil ist gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) mit T, R25 (Giftig beim Verschlucken), T+, R26 (Sehr giftig beim Einatmen), R43 (Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich) und Repr. Cat. 3, R63 (Kann das Kind im Mutterleib möglicherweise schädigen) eingestuft und gekennzeichnet. Bromoxynil wurde in den Annex VI der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (EU, 2008f) aufgenommen und ist mit Acute Tox. 2, H330 (Lebensgefahr bei Einatmen), Acute Tox. 3, H301 (Giftig bei Verschlucken), Skin Sens. 1, H317 (Kann allergische Hautreaktionen verursachen) und Repr. 2, H361d (Kann vermutlich das Kind im Mutterleib schädigen) eingestuft und gekennzeichnet.

5.4.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Bromoxynil wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Frankreich) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.4.2-1):

- 3,5-Dibrom-4-Hydroxybenzoesäure (DBHA)
- 3,5-Dibrom-4-Hydroxybenzamid

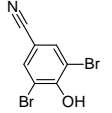
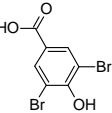
In der Aufnahmeleitlinie 2004/58/EG (EU, 2004d) sind zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Bromoxynil bzw. seine Metaboliten keine besonderen Bestimmungen angeführt.

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) ergaben ebenfalls ein vernachlässigbares Austragspotential für die Metaboliten 3,5-Dibrom-4-Hydroxybenzoesäure und 3,5-Dibrom-4-Hydroxybenzamid.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden für 3,5-Dibrom-4-Hydroxysäure in 1,0 % der Grundwasser-Messstellen Überschreitungen der BG mit maximalen Konzentrationen von 0,093 µg/l festgestellt. 3,5-Dibrom-4-Hydroxybenzamid wurde nicht analysiert.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Bromoxynil hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 5.4.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Bromoxynil	- / 1689-84-5		< 0,1	k.A.	< 0,1	0,0	0,0	-
3,5-Dibrom-4-Hydroxybenzoesäure	DBHA / 3337-62-0		< 0,1	k.A.	< 0,1	1,0	0,0	0,093

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwassernahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

5.4.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Die biologische Aktivität von 3,5-Dibrom-4-Hydroxybenzoesäure wurde aufgrund des geringen Austragspotentials (siehe oben) bislang weder bei der EU-Wirkstoffbewertung noch im Zuge einer nationalen Zulassung berücksichtigt. Für die Beurteilung der biologischen Aktivität von 3,5-Dibrom-4-Hydroxybenzoesäure liegen zurzeit keine Daten vor. Dem Vorsorgeprinzip entsprechend ist 3,5-Dibrom-4-Hydroxybenzoesäure zurzeit als biologisch relevant zu bewerten.

5.4.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Der Metabolit 3,5-Dibrom-4-Hydroxybenzoesäure wurde in Metabolismus-Studien an Ratten nicht identifiziert. Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Frankreich) wurden für den Metaboliten 3,5-Dibrom-4-Hydroxybenzoesäure folgende Daten vorgelegt:

- 90-Tage-Studie (Ratte):
 - NOAEL = 100 mg/kg KG/Tag (basierend auf Effekten in Milz, Niere und Leber bei 250 mg/kg KG/Tag)
- Entwicklungstoxizität (Ratte):
 - NOAEL (maternal) = 150 mg/kg KG/Tag (basierend auf reduziertem Körpergewicht und erhöhtem Speichelfluss in der zweiten Hälfte des Dosierungszeitraums bei 500 mg/kg KG/Tag)
 - NOAEL (fetal) = 150 mg/kg KG/Tag (basierend auf reduziertem Körpergewicht, erhöhtem Plazentagewicht und erhöhten Inzidenzen für Missbildungen im kaudalen Teil der Wirbelsäule bei 500 mg/kg KG/Tag)

Der Wirkstoff Bromoxynil ist eingestuft als giftig beim Verschlucken, sehr giftig beim Einatmen und als potenziell teratogen. Zum Metaboliten 3,5-Dibrom-4-Hydroxybenzoesäure liegen keine Studien zur akuten Toxizität vor, daher wird davon ausgegangen, dass er die Eigenschaften der Muttersubstanz hat und giftig beim Verschlucken und sehr giftig beim Einatmen ist.

In der 90-Tage-Studie an Ratten mit 3,5-Dibrom-4-Hydroxybenzoesäure war der NOAEL (100 mg/kg KG/Tag) höher als der NOAEL in der 90-Tage-Studie mit der Muttersubstanz (9,9 mg/kg KG/Tag für Männchen und 12,1 mg/kg KG/Tag für Weibchen, basierend auf reduzierter Körpergewichtszunahme und schlechterer Futtermittelverwertung bei 41,8 bzw. 54,2 mg/kg KG/Tag). Da in der 90-Tage-Studie mit der Muttersubstanz Bromoxynil über das Futter verabreicht wurde, in der 90-Tage-Studie mit 3,5-Dibrom-4-Hydroxybenzoesäure der Metabolit aber über die Schlundsonde appliziert wurde, ist keine absolute Vergleichbarkeit (bedingt durch unterschiedliche Resorption über den GI-Trakt wegen der verschiedenen Applikationswege) gegeben.

Der Wirkstoff Bromoxynil ist als potenziell teratogen in Ratte und Kaninchen eingestuft. In der vorliegenden Entwicklungstoxizitätsstudie an Ratten mit dem Metaboliten 3,5-Dibrom-4-Hydroxybenzoesäure wurden erhöhte Inzidenzen für Missbildungen im kaudalen Teil der Wirbelsäule beobachtet. Aufgrund dieser Effekte wird auch für den Metaboliten davon ausgegangen, dass er teratogene Eigenschaften hat.

Zusammenfassend wird festgehalten, dass 3,5-Dibrom-4-Hydroxybenzoesäure ein humantoxikologisch relevanter Metabolit ist, da keine Daten vorliegen, die die akut orale und inhalatorische Toxizität widerlegen (der Wirkstoff ist als giftig beim Verschlucken und sehr giftig beim Einatmen zu bezeichnen). Weiters zeigen die vorliegenden Daten zu Entwicklungstoxizität, dass 3,5-Dibrom-4-Hydroxybenzoesäure teratogene Eigenschaften aufweist.

5.5 CAPTAN

Factsheet

EU-Genehmigung	01/10/2007
EU-Erneuerung	30/09/2017
Wirkungstyp	Fungizid
Stoffklasse	Phthalimide
Kultur	Obstbau
Inverkehrbringungsmenge 2012	Hoch (25 – 100 t)
Produkte	Merpan 80 WDG, Malvin WG, Sigma 80 WG
EFSA-Schlussfolgerung	http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/doc/296r.pdf

5.5.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Captan wurde mit Richtlinie 2007/5/EG vom 7. Februar 2007 (EU, 2007a) in Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für den Wirkstoff Captan besteht keine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f). Im Rahmen der EU-Bewertung 2006 und 2009 wurde vorgeschlagen, Captan mit T, R23 (Giftig beim Einatmen), Xi, R41 (Gefahr ernster Augenschäden), Xi, R43 (Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich) und R40 (Verdacht auf krebserzeugende Wirkung) hinsichtlich humantoxikologischer Eigenschaften einzustufen und zu kennzeichnen. Gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 würde das einer Einstufung und Kennzeichnung als Acute Tox. 3, H331 (Giftig beim Einatmen), Eye Dam. 1, H318 (Verursacht schwere Augenschäden), Skin Sens. 1, H317 (Kann allergische Hautreaktionen verursachen) und Carc. 2, H351 (Kann vermutlich Krebs erzeugen) entsprechen. Im europäischen Bewertungsverfahren wurde zusätzlich festgehalten, dass Captan auch entwicklungstoxische Effekte hervorrufen könnte (Xn, R63 (Kann das Kind im Mutterleib möglicherweise schädigen bzw. Repr. 2, H361 (Kann vermutlich das Kind im Mutterleib schädigen)), dafür jedoch die Datenlage keine eindeutige Aussage erlaubt.

5.5.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Captan wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2009c) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.5.2-1):

- Tetrahydrophthalamsäure (THPAM)
- Tetrahydrophthalimid (THPI)

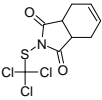
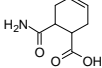
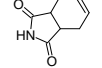
Aufgrund der EU-Wirkstoffbewertung zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Captan bzw. seine Metaboliten haben die Mitgliedstaaten entsprechend der Durchführungsverordnung 540/2011 (EU, 2011b) „auf den Schutz des Grundwassers unter sensiblen Verhältnissen zu achten. Die Zulassungsbedingungen sollten Maßnahmen zur Risikominimierung umfassen, und in sensiblen Gebieten sind gegebenenfalls Überwachungsprogramme einzuleiten.“

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Obstbau, 6,25 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für die Metaboliten Tetrahydrophthalamsäure und Tetrahydrophthalimid bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen von etwa 0,3 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden weder der Wirkstoff noch seine beiden Metaboliten analysiert.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Captan hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 5.5.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Captan	- / 133-06-2		< 0,1	k.A.	< 0,1	n.a.	n.a.	-
Tetrahydro-phthalamsäure	THPAM / 2028-12-8		3 – 10	k.A.	0,1 – 1	n.a.	n.a.	-
Tetrahydro-phthalimid	THPI / 85-40-5		1 – 3	k.A.	0,1 – 1	n.a.	n.a.	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwassernahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

5.5.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Die beiden Captan-Metaboliten Tetrahydrophthalamsäure und Tetrahydrophthalimid wurden im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2009c) als biologisch nicht relevant bewertet.

5.5.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2009c, sowie bestätigende Informationen zu EFSA, 2009c) wurden für die zwei Metaboliten folgende Daten vorgelegt:

Tetrahydrophthalimid:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 10000 mg/kg KG/Tag
- AMES Test (2x): Negativ
- Chromosomenabberation: negativ
- Teratogenität (Kaninchen):
 - NOAEL (maternal) = 75 mg/kg KG/Tag (höchste getestete Dosis)
 - NOAEL (fetal) = 75 mg/kg KG/Tag (höchste getestete Dosis), keine teratogene Eigenschaften
- Mechanistische Studie, Bestimmung der minimalen inhibitorischen Konzentration (MIC) von Tetrahydrophthalimid auf repräsentative Mikroorganismen in der Darmflora der Kaninchen: keine inhibitorischen Effekte
- DEREK Analyse, ergab keine Hinweise auf Genotoxizität, Kanzerogenität oder Entwicklungstoxizität des Metaboliten

Tetrahydrophthalamsäure:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 2000 mg/kg KG/Tag
- AMES Test: Negativ
- Chromosomenabberation: negativ
- DEREK Analyse, ergab keine Hinweise auf Genotoxizität, Kanzerogenität oder Entwicklungstoxizität des Metaboliten

Die Metaboliten Tetrahydrophthalamsäure und Tetrahydrophthalimid wurden im Rattenkörper zu ca. 20 % (Tetrahydrophthalimid) bzw. 10 % (Tetrahydrophthalamsäure) im Urin identifiziert. Der Metabolismus von

Captan in Ratten erfolgt im ersten Schritt über die Abspaltung der Trichloromethylthio (TCMT)-Gruppe wodurch der Metabolit Tetrahydrophthalimid entsteht. Aus Tetrahydrophthalimid entsteht direkt, durch die Öffnung des Cyclohexenrings, der Metabolit Tetrahydrophthalamsäure. Im europäischen Bewertungsverfahren herrschte die Meinung vor, dass die toxikologischen Eigenschaften von Captan (besonders die stark reizende Eigenschaft) durch die abgespaltene TCMT-Gruppe bestimmt werden, die rasch mit Thiolen reagiert, wodurch das hoch reaktive Thiophosgen entsteht. Das kanzerogene Potenzial und die potenziell entwicklungstoxische Eigenschaft von Captan werden beide auf die Entstehung von Thiophosgen zurückgeführt, dessen stark reizende Eigenschaften schlussendlich für die Entstehung von Dünndarmtumoren in Mäusen sowie für Beeinträchtigung der Darmflora in Kaninchen (wodurch Effekte auf Föten zurückzuführen seien) verantwortlich gemacht werden. Weder Tetrahydrophthalimid noch Tetrahydrophthalamsäure enthalten die TCMT-Gruppe, daher wurde schlussgefolgert, dass die zwei Metaboliten keine kanzerogenen und keine entwicklungstoxischen Effekte hervorrufen würden. Die Einstufung von Captan als Giftig beim Einatmen bzw. die inhalatorischen Eigenschaften der Metaboliten sind in Bezug auf die Relevanz der Metaboliten in Grundwasser unbedeutend.

Im europäischen Bewertungsverfahren von 2009 wurde entschieden, dass Tetrahydrophthalamsäure und Tetrahydrophthalimid nicht relevante Metaboliten sind. Für beide Metaboliten wurde festgehalten, dass als Vorsorgewert der ADI-Wert der Muttersubstanz Captan (0,1 mg/kg KG/Tag) herangezogen werden kann.

Auf Basis dieses ADI-Werts kann für beide Metaboliten eine MTK von in Summe 133 µg/l abgeleitet werden.

5.6 CHLORIDAZON

Factsheet

EU-Genehmigung	01/01/2009
EU-Erneuerung	31/12/2018
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Pyridazinone
Kultur	Zuckerrübe, Futterrübe, Rote Rübe, Mangold
Inverkehrbringungsmenge 2012	Mittel (5 – 25 t)
Produkte	Pyramin WG
EFSA-Schlussfolgerung	http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/108r.pdf

5.6.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Chloridazon wurde mit Richtlinie 2008/41/EG (EU, 2008b) vom 31. März 2008 in Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für den Wirkstoff Chloridazon besteht eine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f): Chloridazon ist, gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) hinsichtlich seiner humantoxikologischen Eigenschaften als Xi, R43 (Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich), bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Skin Sens. 1, H317 (Kann allergische Hautreaktionen verursachen) eingetragen.

5.6.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Chloridazon wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2007b) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.6.2-1):

- Chloridazon-Desphenyl (Metabolit B)
- Chloridazon-Methyldesphenyl (Metabolit B1)

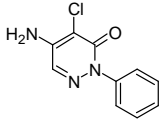
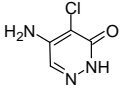
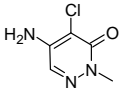
Aufgrund der EU-Wirkstoffbewertung zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Chloridazon bzw. seine Metaboliten haben die Mitgliedstaaten entsprechend der Durchführungsverordnung 540/2011 (EU, 2011b) „auf den Schutz des Grundwassers zu achten, wenn der Wirkstoff in Regionen mit empfindlichen Boden- und/oder klimatischen Bedingungen verwendet wird. Die Zulassungsbedingungen sollten Maßnahmen zur Risikobegrenzung umfassen, und in gefährdeten Gebieten müssen gegebenenfalls zur Überprüfung einer möglichen Grundwasserkontamination durch die Metaboliten B und B1 Überwachungsprogramme eingeleitet werden.“

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Zuckerrübe, 2,6 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für die Metaboliten Chloridazon-Desphenyl und Chloridazon-Methyldesphenyl bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen von etwa 10 bzw. 2 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden für Chloridazon-Desphenyl bei 19,4 % der Grundwasser-Messstellen Konzentrationen über 0,1 µg/l gemessen (23,4 % über der BG), die max. Konzentration lag bei 4,6 µg/l. Für Chloridazon-Methyldesphenyl wurden bei 6,0 % der Grundwasser-Messstellen Konzentrationen über 0,1 µg/l gemessen (13,4 % über der BG), die max. Konzentration lag bei 1,8 µg/l.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Chloridazon hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 3.6.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Chloridazon	- / 1698-60-8		< 0,1	< 0,1	< 0,1	0,5	0,0	0,041
Chloridazon-Desphenyl	Metabolit B / 6339-19-1		> 10	> 10	3 - 10	23,4	19,0	4,6
Chloridazon-Methylphenyl	Metabolit B1 / 17254-80-7		3 - 10	1 - 3	1 - 3	13,4	6,0	1,8

k.A. keine Angaben
n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwassernahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

5.6.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Die beiden Chloridazon-Metaboliten Chloridazon-Desphenyl und Chloridazon-Methylphenyl wurden im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2007b) als biologisch nicht relevant bewertet (keine herbizide Aktivität).

5.6.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Zu den Metaboliten Chloridazon-Desphenyl und Chloridazon-Methylphenyl wurden im Auftrag des BMG (GZ BMG-75310/0025-II/B/7/2010) zwei toxikologische Stellungnahmen im Jahr 2010 durch die AGES, I-PSM, verfasst (I-PSM 1283/10 vom 16.06.2010 und I-PSM 1727/10 vom 25.08.2010). Seitdem wurden keine neuen Daten vorgelegt/evaluiert. Die Bewertungen aus 2010 haben somit weiterhin ihre Gültigkeit.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2007b) wurden für den Metaboliten Chloridazon-Desphenyl folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 5000 mg/kg KG/Tag
- 28-Tage-Studie (Ratte):
 - NOAEL = 90 mg/kg KG/Tag (basierend auf Effekten auf das harnableitende System (Dysplasien und Entzündungen des Übergangsepithels bei 270 mg/kg KG/Tag)
- 90-Tage-Studie (Ratte):
 - NOAEL = 15 mg/kg KG/Tag (basierend auf dem erhöhten Nieren- und Lebergewicht bei 29 mg/kg KG/Tag)
- AMES-Test: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ
- Chromosomenabberation: Negativ
- Entwicklungstoxizität (Ratte):
 - NOAEL (maternal) = 60 mg/kg KG/Tag (basierend auf reduzierter Körpergewichtszunahme bei 120 mg/kg KG/Tag)
 - NOAEL (fetal) = 120 mg/kg KG/Tag (keine Effekte in der Gruppe behandelt mit der höchsten Dosis, keine teratogene Eigenschaften)

Im Test auf akut orale Toxizität weist Chloridazon-Desphenyl eine höhere LD_{50} (> 5000 mg/kg KG) als die Muttersubstanz Chloridazon ($LD_{50} = 2140$ mg/kg KG) auf. Chloridazon-Desphenyl ist nicht genotoxisch in vitro. In der 28-Tage-Studie war der NOAEL etwas höher (90 mg/kg KG/Tag) als der NOAEL der Muttersubstanz Chloridazon (40 mg/kg KG/Tag). In der 90-Tage-Studie mit dem Metaboliten war der NOAEL gleich (15 mg/kg KG/Tag) dem NOAEL der Muttersubstanz Chloridazon (20 mg/kg KG/Tag). In der Entwicklungstoxizitätsstudie mit Chloridazon-Desphenyl an graviden Ratten konnten bis zur höchsten verwendeten Dosis von 120 mg/kg KG/Tag weder teratogene Schädigungen noch sonstige fetotoxische Effekte an den Jungtieren beobachtet werden. Der NOAEL für systemische Effekte an den Muttertieren wurde mit 60 mg/kg KG/Tag ermittelt. Diese Werte liegen im Bereich der Werte der Muttersubstanz Chloridazon (NOAEL (maternal): 50 mg/kg KG/Tag, NOAEL (fetal): 250 mg/kg KG/Tag). Der Metabolit konnte im Tierversuch in den entsprechenden ADME-Untersuchungen an der Ratte nicht nachgewiesen werden.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2007b) wurden für den Metaboliten Chloridazon-Methyl-desphenyl folgende Daten vorgelegt:

- LD_{50} oral (Ratte) = 1200 mg/kg KG/Tag
- 90-Tage-Studie (Ratte):
 - NOAEL = 50 mg/kg KG/Tag (höchste getestete Dosis)
- AMES-Test: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ
- In-vitro-UDS-Test: Negativ
- Maus-Micronucleus-Test in vivo: Negativ
- Entwicklungstoxizität (Ratte):
 - NOAEL (maternal) = 10 mg/kg KG/Tag (basierend vor allem auf reduzierter Körpergewichtszunahme und reduziertem Uterusgewicht bei 50 mg/kg KG/Tag)
 - NOAEL (fetal) = 10 mg/kg KG/Tag (basierend auf reduziertem Körpergewicht und erhöhten Inzidenzen für skeletale Variationen bei 50 mg/kg KG/Tag, keine teratogene Eigenschaften)

Im Test auf akut orale Toxizität weist Chloridazon-Methyl-desphenyl eine niedrigere LD_{50} (1200 mg/kg KG) als die Muttersubstanz Chloridazon ($LD_{50} = 2140$ mg/kg KG) auf. Chloridazon-Methyl-desphenyl ist nicht genotoxisch in vitro und in vivo. In der 90-Tage-Studie war der NOAEL etwas höher (50 mg/kg KG/Tag) als der NOAEL der Muttersubstanz Chloridazon (20 mg/kg KG/Tag). In der Entwicklungstoxizitätsstudie mit Chloridazon-Methyl-desphenyl an graviden Ratten konnten bis zur höchsten verwendeten Dosis keine teratogenen Schädigungen an den Jungtieren beobachtet werden. Der NOAEL wurde allerdings mit 10 mg/kg KG/Tag festgesetzt, da bei höherer Dosis maternaltoxische Effekte (verzögerte Körpergewichtsentwicklung, Auswirkungen auf klinisch/chemische Parameter) und damit verbunden auch Verzögerungen in der Fötalentwicklung (z.B. verzögerte Ossifikationen) festzustellen waren. Der NOAEL für systemische Effekte an den Muttertieren wurde ebenfalls mit 10 mg/kg KG/Tag ermittelt. Diese Werte lagen unter den Werten der Muttersubstanz Chloridazon (NOAEL (maternal): 50 mg/kg KG/Tag, NOAEL (fetal): 250 mg/kg KG/Tag). Der Metabolit konnte im Tierversuch in den entsprechenden ADME-Untersuchungen an der Ratte nicht nachgewiesen werden.

Im Europäischen Peer Review (EFSA, 2007) kam man aufgrund der vorhandenen Datenlage zum Ergebnis, dass für eine allfällige Risikobewertung für den Konsumenten für beide Metaboliten der für Chloridazon abgeleitete ADI-Wert von 0,1 mg/kg KG/Tag herangezogen werden kann.

Basierend auf den vorliegenden Daten sind die Metaboliten Chloridazon-Desphenyl und Chloridazon-Methyl-desphenyl als humantoxikologisch nicht relevante Metaboliten zu bewerten, für die ein MTK im Grund- und Trinkwasser abgeleitet werden kann. Da die Toxizität der Metaboliten als vergleichbar zu Toxizität der Muttersubstanz angesehen wurde, wird für die Metaboliten der ADI-Wert der Muttersubstanz Chloridazon (0,1 mg/kg KG/Tag) herangezogen. Auf Basis dieses ADI-Werts ergibt sich für die Metaboliten Chloridazon-Desphenyl und Chloridazon-Methyl-desphenyl eine MTK von in Summe 133 µg/l.

5.7 CHLORTHALONIL

Factsheet

EU-Genehmigung	01/03/2006
EU-Erneuerung	31/07/2017
Wirkungstyp	Fungizid
Stoffklasse	Chlornitrile
Kultur	Getreide (Frühjahrsanwendung), Spargel
Inverkehrbringungsmenge 2012	Mittel (5 – 25 t)
Produkte	Amistar Opti
EFSA-Schlussfolgerung	-

5.7.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Chlorthalonil wurde mit Richtlinie 2005/53/EG (EU, 2005b) vom 16. September 2005 in Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für den Wirkstoff Chlorthalonil besteht eine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f): Chlorthalonil ist gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) mit T+, R26 (Sehr giftig beim Einatmen), R37 (Reizt die Atmungsorgane), R40 (Verdacht auf krebserzeugende Wirkung), R41 (Gefahr ernster Augenschäden) und R43 (Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich) bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Acute Tox. 2, H330 (Lebensgefahr bei Einatmen), STOT SE 3, H335 (Kann die Atemwege reizen), Carc. 2, H351 (Kann vermutlich Krebs erzeugen), Eye Dam. 1, H318 (Verursacht schwere Augenschäden) und Skin Sens. 1, H317 (Kann allergische Hautreaktionen verursachen) eingetragen.

5.7.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Chlorthalonil wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Niederlande) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.7.2-1):

- Chlorthalonil-Sulfonsäure (R417888)
- R611965 (SDS 46851)
- Chlorthalonil-4-Hydroxy (R182281, SDS 3701)

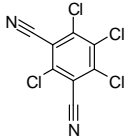
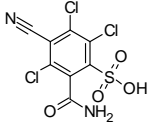
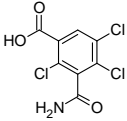
Aufgrund der EU-Wirkstoffbewertung zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Chlorthalonil bzw. seine Metaboliten haben die Mitgliedstaaten entsprechend der Durchführungsverordnung 540/2011 (EU, 2011b) „besonders auf den Schutz von Grundwasser achten, insbesondere hinsichtlich des Wirkstoffs und seiner Metaboliten R417888 und R611965 (SDS 46851), wenn der Wirkstoff in Regionen mit empfindlichen Böden und/oder schwierigen Witterungsbedingungen ausgebracht wird. Die Zulassungsbedingungen sollten gegebenenfalls Maßnahmen zur Risikobegrenzung umfassen.“

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Wintergetreide, 1 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für die Metaboliten Chlorthalonil-Sulfonsäure und R611965 bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen von etwa 4 bzw. 1 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist. Die berechneten Konzentrationen für den Metaboliten Chlorthalonil-4-Hydroxy lagen durchwegs unter 0,1 µg/l.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden für den Metaboliten Chlorthalonil-4-Hydroxy keine Konzentrationen über der BG in den Grundwasser-Messstellen ermittelt. Die Metaboliten Chlorthalonil-Sulfonsäure und R611965 wurden nicht analysiert.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Chlorthalonil hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 3.7.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Chlorthalonil	- / 1897-45-6		< 0,1	< 0,1 / < 0,1 ^d	< 0,1	0,0	0,0	-
Chlorthalonil-Sulfonsäure	R417888 / 1418095-02-9		> 10	n.a. / > 10 ^d	3 – 10	n.a.	n.a.	-
R611965	SDS 46851 / 142733-37-7		1 - 3	> 10 / 0,1 – 1 ^d	0,1 – 1	n.a.	n.a.	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwassernahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

^d Feldversicherungsstudie USA / Lysimeterstudie Deutschland (max. Konzentrationen, keine Jahresmittelkonzentrationen)

5.7.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Für den Wirkstoff Chlorthalonil liegt keine EFSA-Schlussfolgerung vor. Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung kam der Rapporteur (RMS Niederlande) zum Schluss, dass die Metaboliten Chlorthalonil-Sulfonsäure und R611965 als nicht relevant hinsichtlich der biologischen Aktivität einzustufen sind.

5.7.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Die Metaboliten Chlorthalonil-Sulfonsäure und R611965 wurden nicht im Rattenkörper identifiziert. Der Metabolismus von Chlorthalonil in Ratten erfolgt ausschließlich über die Konjugation des Wirkstoffs mit Gluthathion und anschließender Bildung von Thiol-Metaboliten, die hauptsächlich über die Nieren (Urin) ausgeschieden werden.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Niederlande) wurden für die zwei Metaboliten folgende Daten vorgelegt:

Chlorthalonil-Sulfonsäure:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 2000 mg/kg KG/Tag
- 90-Tage-Studie (Ratte):
 - NOAEL > 59 mg/kg KG/Tag (höchste getestete Dosis; Toxizität geringer als die der Muttersubstanz)
- AMES-Test: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ
- Chromosomenabberation: Negativ
- Mechanistische Studie, Reaktivität mit Gluthathion: aufgrund der ca. 30.000-fach geringeren Affinität von R417888 zu Gluthathion (im Vergleich zu Chlorthalonil) wurde angenommen, dass R417888 in vivo bei weitem geringer in Darm und Leber mit Gluthathion konjugiert wird und daher auch wesentlich

weniger in den Nieren vorkommt (die Nephrotoxizität wird vor allem durch die Bildung von Thiol-Metaboliten aus den Gluthathionkonjugaten durch β -Lyasen in der Niere verursacht)

R611965:

- Metabolismusstudie (Ratte): Hauptsächliche Ausscheidungsroute über die Faeces, ca. 80 % (kaum Resorption des Metaboliten im Rattenkörper)
- LD₅₀ oral (Ratte) > 5000 mg/kg KG/Tag
- zwei Kurzzeitstudien (28-Tage-Studie (Ratte), 90-Tage-Studie (Hund)):
 - NOAEL = 50 mg/kg KG/Tag (basierend auf Hyperplasien des Nierentubulus in Ratten sowie erhöhtem Lebergewicht und reduziertem Körpergewicht in Hunden)
- AMES-Test (2x): Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ
- Chromosomenabberation: Negativ
- In-vitro-UDS-Test: Negativ
- Maus-Micronucleus-Test in vivo (2x): Negativ
- 2-Jahres Studie (Ratte):
 - NOAEL = 200 mg/kg KG/Tag (basierend auf reduziertem Futterkonsum der Männchen und Atrophie der Retina der Weibchen bei 500 mg/kg KG/Tag), keine Kanzerogenität
- 18-Monate Studie (Maus):
 - NOAEL = 548 mg/kg KG/Tag (basierend auf reduziertem Futterkonsum der Männchen bei 1132 mg/kg KG/Tag), keine Kanzerogenität
- 2-Generationenstudie zu Reproduktionstoxizität (Ratte):
 - NOAEL (Reproduktion) > 911 mg/kg KG/Tag (keine Reproduktionstoxizität in der höchsten Dosis)
 - NOAEL (parental) = 269 mg/kg KG/Tag (basierend auf mikroskopischen Befunden in den Nieren der F0 Weibchen und erhöhtem Körpergewicht während Schwangerschaft und Laktation bei 911 mg/kg KG/Tag)
 - NOAEL (fetal) > 911 mg/kg KG/Tag (keine fetalen Effekte in der höchsten Dosis)
- Entwicklungstoxizität (Ratte):
 - NOAEL (maternal) > 2000 mg/kg KG/Tag (keine Effekte in der höchsten Dosis)
 - NOAEL (fötal) > 2000 mg/kg KG/Tag (keine Effekte in der höchsten Dosis, keine teratogene Eigenschaften)
- Entwicklungstoxizität (Kaninchen):
 - NOAEL (maternal) < 250 mg/kg KG/Tag (basierend auf starker Gewichtsreduktion bei 500 mg/kg KG/Tag)
 - NOAEL (fötal) = 500 mg/kg KG/Tag (basierend auf reduzierter Anzahl der lebenden Nachkommen und reduziertem fetalem Gewicht bei 1000 mg/kg KG/Tag, , keine teratogene Eigenschaften)

In allen Studien mit den Metaboliten R611965 und Chlorthalonil-Sulfonsäure mussten wesentlich höhere Dosen verabreicht werden als in den Studien mit der Muttersubstanz Chlorthalonil, um Effekte hervorzurufen. In den Metabolismus- bzw. mechanistischen Studien wurde gezeigt, dass die beiden Metaboliten wesentlich weniger an Gluthathion gebunden werden (und vor allem über Faeces ohne Resorption ausgeschieden werden), wodurch die Bildung der nierentoxischen Thiol-Metaboliten ausbleibt.

Chlorthalonil verursacht Vormagentumore in Ratten und Mäusen und Nierentumore in Ratten. Die Entstehung der Vormagentumore in Ratten (die durch stark irritierende Eigenschaften des Wirkstoffs Chlorthalonil erklärt wird) hat keine humane Relevanz, da der Mensch kein Vormagen hat, obwohl vergleichbares Plattenepithel in der Mundhöhle und im oberen Zweidrittel der menschlichen Speiseröhre zu finden ist. Die Entstehung der Nierentumore durch Chlorthalonil in Ratten wird auf die Entstehung der nierentoxischen Thiolmetabolite zurückgeführt, für deren Entstehung die Bindung des Wirkstoffs an Gluthathion die Voraussetzung ist. Da in den mechanistischen Studien und den Studien zu Metabolismus der Metaboliten gezeigt wurde, dass die beiden Metaboliten wesentlich weniger an Gluthathion binden (und vor allem über Faeces ohne vorherige Resorption ausgeschieden werden), ist die Entstehung der Thiolmetaboliten in Nieren unwahrscheinlicher. In zwei Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen mit R611965 wurden keine Tumore beobachtet, wodurch im europäischen Peer Review abgeleitet wurde, dass die beiden Metaboliten R611965 und Chlorthalonil-Sulfonsäure

nicht die Eigenschaften der Muttersubstanz teilen und daher als humantoxikologisch nicht relevante Metaboliten angenommen werden können.

Im europäischen Peer Review wurden eigene ADI-Werte für die beiden Metaboliten abgeleitet. Für Chlorthalonil-Sulfonsäure wurde der ADI-Wert mit 0,06 mg/kg KG/Tag festgesetzt, basierend auf dem NOAEL aus der 90-Tage Studie (> 59 mg/kg KG/Tag) und dem Sicherheitsfaktor von 1000. Auf Basis dieses ADI-Werts ergibt sich für den Metaboliten Chlorthalonil-Sulfonsäure eine MTK von 80 µg/l.

Für R611965 wurde der ADI-Wert mit 0,5 mg/kg KG/Tag festgesetzt, basierend auf dem niedrigsten NOAEL aus mehreren Kurzzeitstudien (50 mg/kg KG/Tag) und dem Sicherheitsfaktor von 100. Auf Basis dieses ADI-Werts ergibt sich für den Metaboliten R611965 eine MTK von 666 µg/l.

5.8 CHLORTOLURON

Factsheet

EU-Genehmigung	01/03/2006
EU-Erneuerung	31/07/2017
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Phenylharnstoff
Kultur	Wintergetreide (Herbst- und Frühjahrsanwendung)
Inverkehrbringungsmenge 2012	Gering (1 – 5 t)
Produkte	Toluron 700 SC, Carmina 640, Lentipur 700, Trinity
EFSA-Schlussfolgerung	-

5.8.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Chlortoluron wurde mit Richtlinie 2005/53/EG (EU, 2005b) vom 16. September 2005 in Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für den Wirkstoff Chlortoluron besteht eine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f): Chlortoluron ist gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) mit Xn, R40 (Verdacht auf krebserzeugende Wirkung) und R63 (Kann das Kind im Mutterleib möglicherweise schädigen) bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Carc. 2, H351 (Kann vermutlich Krebs erzeugen) und Repr. 2, H361d (Kann vermutlich das Kind im Mutterleib schädigen) eingetragen.

5.8.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Chlortoluron wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Spanien) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.8.2-1):

- Chlortoluron-Desmethyl

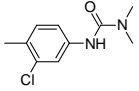
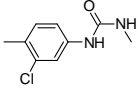
Aufgrund der EU-Wirkstoffbewertung zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Chlortoluron bzw. seine Metaboliten haben die Mitgliedstaaten entsprechend der Durchführungsverordnung 540/2011 (EU, 2011b) „*besonders auf den Grundwasserschutz achten, wenn der Wirkstoff in Regionen mit empfindlichen Böden und/oder schwierigen Witterungsbedingungen ausgebracht wird. Die Zulassungsbedingungen sollten gegebenenfalls Maßnahmen zur Risikobegrenzung umfassen.*“

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Wintergetreide, 2,1 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für den Metaboliten Chlortoluron-Desmethyl bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen von etwa 0,2 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurde der Metabolit Chlortoluron-Desmethyl nicht analysiert.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Chlortoluron hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 3.8.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Chlortoluron	- / 15545-48-9		< 0,1	< 0,1	< 0,1	n.a.	n.a.	-
Chlortoluron-Desmethyl	- / k.A.		< 0,1	< 0,1	0,1 – 1	n.a.	n.a.	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwassernahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

5.8.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Die biologische Aktivität von Chlortoluron-Desmethyl wurde bislang auf Grund des geringen Austragspotentials (siehe oben) weder im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung noch bei einer nationalen Zulassung berücksichtigt. Für die Beurteilung der biologischen Aktivität von Chlortoluron-Desmethyl liegen zurzeit keine Daten vor. Dem Vorsorgeprinzip entsprechend ist Chlortoluron-Desmethyl zurzeit als biologisch relevanter Metabolit zu bewerten.

5.8.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Der Metabolit Chlortoluron-Desmethyl wurde nicht im Rattenkörper identifiziert. Allerdings wird er als Intermediat zur Bildung von Metaboliten G2 angenommen, der zu max. 2 % im Urin identifiziert wurde und daher als Metabolit mit geringem Anteil betrachtet wird. Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung wurden für Chlortoluron-Desmethyl keine Studien vorgelegt.

Aufgrund der Einstufung und Kennzeichnung der Muttersubstanz Chlortoluron und in Ermangelung der Studien zum Metaboliten, die zeigen, dass der Metabolit keine kanzerogenen und teratogenen Eigenschaften besitzt, ist Chlortoluron-Desmethyl als humantoxikologisch relevanter Metabolit zu bewerten.

5.9 CLOTHIANIDIN

Factsheet

EU-Genehmigung	01/08/2006
EU-Erneuerung	31/01/2018
Wirkungstyp	Insektizid
Stoffklasse	Nitroguanidin-Neonicotinoide
Kultur	Kartoffel, Futterrübe, Zuckerrübe (alle Saatgutbehandlung)
Inverkehrbringungsmenge 2012	Mittel (5 – 25 t)
Produkte	Dantop, Poncho Beta
EFSA-Schlussfolgerung	-

5.9.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Clothianidin wurde mit Richtlinie 2006/41/EG vom 7. Juli 2006 (EU, 2006a) in Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für Clothianidin besteht eine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f): Clothianidin ist gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) hinsichtlich seiner humantoxikologischen Eigenschaften als Xn, R22 (Gesundheitsschädlich beim Verschlucken), bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Acute Tox. 4, H302 (Gesundheitsschädlich beim Verschlucken) eingetragen.

5.9.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Clothianidin wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Belgien) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.9.2-1):

- 2-Nitroguanidin (NTG)
- 1-Methyl-3-Nitroguanidin (MNG)
- TZNG

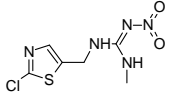
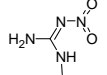
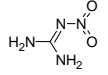
Aufgrund der EU-Wirkstoffbewertung zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Clothianidin bzw. seine Metaboliten haben die Mitgliedstaaten entsprechend der Durchführungsverordnung 540/2011 (EU, 2011b) „*der Gefahr einer Verschmutzung des Grundwassers besondere Beachtung schenken, wenn der Wirkstoff in Gebieten mit empfindlichen Böden und/oder Klimabedingungen ausgebracht wird.*“

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Mais, 0,05 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für die Metaboliten 2-Nitroguanidin und 1-Methyl-3-Nitroguanidin bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen von etwa 0,6 bzw. 0,3 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist. Das Austragspotential für TZNG ist entsprechend Berechnungen mit GeoPEARL-Austria vernachlässigbar.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden die Metaboliten von Clothianidin nicht analysiert, der Wirkstoff selbst wurde in 0,5 % der Grundwasser-Messstellen über 0,1 µg/l detektiert (max. Konzentration 0,12 µg/l).

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Clothianidin hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 3.4.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Clothianidin	- / 210880-92-5		< 0,1	< 0,1	< 0,1	0,5	0,5	0,12
1-Methyl-3-Nitroguanidin	MNG / 4245-76-5		0,1 – 1	< 0,1	0,1 – 1	n.a.	n.a.	-
2-Nitroguanidin	NTG / 556-88-7		1 – 3	< 0,1	0,1 – 1	n.a.	n.a.	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwasserernen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

5.9.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Für den Wirkstoff Clothianidin liegt keine EFSA Schlussfolgerung vor. Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung kam der Rapporteur (RMS Belgien) jedoch zum Schluss, dass die Metaboliten 1-Methyl-3-Nitroguanidin und 2-Nitroguanidin keine biologische Aktivität gegenüber ausgewählten Schadorganismen (*Phaedon cochleariae*, *Spodoptera frugiperda*, *Mycus persicae*, *Tetranychus urticae* und *Meloidogyne incognita*) aufweisen (keine insektizide Aktivität). Dem entsprechend sind die Metaboliten als nicht relevant bezüglich ihrer biologischen Aktivität einzustufen.

5.9.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Belgien) wurden für den Metaboliten 1-Methyl-3-Nitroguanidin folgende Daten vorgelegt:

- AMES-Test: Negativ

1-Methyl-3-Nitroguanidin wurde im Rattenmetabolismus zu max. 13 % im Urin identifiziert. 1-Methyl-3-Nitroguanidin entsteht aus Clothianidin durch die Spaltung der Stickstoff-Kohlenstoff Bindung zwischen der Thiazolyl-Methyl-Gruppe und der Nitroimino-Gruppe. In dem einzigen Test, der zu diesem Metaboliten durchgeführt wurde, war 1-Methyl-3-Nitroguanidin nicht genotoxisch in Bakterienstämmen. Bezüglich der Risikobewertung wurde im Bewertungsbericht nicht festgehalten, ob und welcher ADI-Wert für diesen Metaboliten heranzuziehen wäre. Es wurde lediglich darauf verwiesen, dass der 1-Methyl-3-Nitroguanidin zu max. 13 % im Rattenmetabolismus gemessen wurde und dadurch davon ausgegangen wird, dass seine Toxizität durch die toxikologischen Studien mit der Muttersubstanz Clothianidin abgedeckt ist. Da Clothianidin derzeit keine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung hat, die eine Relevanz der Metaboliten mit sich zieht, wird der 1-Methyl-3-Nitroguanidin als ein nicht relevanter Metabolit angesehen. Obwohl weder im Bewertungsbericht der belgischen Behörde noch im Review Report der Europäischen Kommission explizit so festgehalten, wird davon ausgegangen, dass aufgrund der vorhandenen Information für den Metaboliten 1-Methyl-3-Nitroguanidin der ADI-Wert der Muttersubstanz Clothianidin (0,097 mg/kg KG/Tag) herangezogen werden kann.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Belgien) wurde im Bewertungsbericht kurz angeführt, dass es für den Metaboliten 2-Nitroguanidin folgende Daten gegeben hat, allerdings wurden weder im Bewertungsbericht noch in anschließenden Ergänzungen die Studienevaluierungen präsentiert :

- LD₅₀ oral (Ratte) > 5000 mg/kg KG/Tag

- 90-Tage-Studie, Ratte und Maus:
 - NOAEL = 16 mg/kg KG/Tag (basierend auf Effekten auf Körpergewichtszunahme bei höheren Dosen)
- „verschiedene Studien zu Genotoxizität“: negativ
- 2-Generationenstudie zu Reproduktionstoxizität (Ratte):
 - NOAEL (Reproduktion) = ca. 1000 mg/kg KG/Tag (höchste getestete Dosis, keine reproduktionstoxische Eigenschaften)
 - NOAEL (parental) = 316 mg/kg KG/Tag (nicht berichtet welche Effekte bei höheren Dosen beobachtet wurden)
 - NOAEL (fetal) = ca. 1000 mg/kg KG/Tag (höchste getestete Dosis, keine entwicklungstoxischen Eigenschaften)
- Entwicklungstoxizität (Ratte):
 - NOAEL (maternal) = 316 mg/kg KG/Tag (nicht berichtet welche Effekte bei höheren Dosen beobachtet wurden)
 - NOAEL (fetal) = 316 mg/kg KG/Tag (basierend auf verzögerter Fötenentwicklung bei höheren Dosen, keine teratogene Eigenschaften)
- Entwicklungstoxizität (Kaninchen):
 - NOAEL (maternal) = 100 mg/kg KG/Tag (nicht berichtet welche Effekte bei höheren Dosen beobachtet wurden)
 - NOAEL (fetal) = 100 mg/kg KG/Tag (basierend auf Postimplantationsverlusten bei höheren Dosen, keine teratogene Eigenschaften)

2-Nitroguanidin wurde im Rattenmetabolismus zu max. 4 % im Urin identifiziert. Im Test für akut orale Toxizität weist 2-Nitroguanidin eine höhere LD₅₀ (> 5000 mg/kg KG) als die Muttersubstanz Clothianidin (500 mg/kg KG < LD₅₀ < 2000 mg/kg KG) auf. Es wurde festgehalten, dass 2-Nitroguanidin nicht genotoxisch ist, allerdings ohne Angaben, welche Studien dafür vorgelegt wurden. In der 90-Tage-Studie mit dem Metaboliten war der NOAEL vergleichbar (16 mg/kg KG/Tag) wie der NOAEL der Muttersubstanz Clothianidin (19,7 mg/kg KG/Tag). Während in der 90-Tage-Studie mit dem Metaboliten der NOAEL aufgrund von Effekten auf Körpergewichtszunahme abgeleitet wurde, wurde der NOAEL in der 90-Tage-Studie mit Clothianidin zusätzlich auch aufgrund Änderungen in Gewicht von Ovarien und des Uterus abgeleitet. In der 2-Generationstudie (Ratte) mit dem Metaboliten lagen die NOAELs für Reproduktion sowie für die parentale und die fetale Toxizität wesentlich höher als für die Muttersubstanz Clothianidin (NOAEL Reproduktion: 32,7 mg/kg KG/Tag, NOAEL parental und fetal: 10 mg/kg KG/Tag). In beiden Studien mit 2-Nitroguanidin zu Entwicklungstoxizität an Ratten und Kaninchen waren die beobachteten NOAELs höher als in den vergleichbaren Studien mit der Muttersubstanz Clothianidin. Aufgrund aller vorhandenen Daten wird davon ausgegangen, dass 2-Nitroguanidin ein nicht relevanter Metabolit ist. Im Bewertungsbericht der belgischen Behörde wurde für den 2-Nitroguanidin ein eigener ADI-Wert von 0,02 mg/kg KG/Tag abgeleitet. Dieser Wert basiert auf dem Ergebnis der 90 Tage Studie an der Ratte mit einem Sicherheitsfaktor von 1000.

Basierend auf dem ADI-Wert der Muttersubstanz Clothianidin (0,097 mg/kg KG/Tag) liegt die MTK für den Metaboliten 1-Methyl-3-Nitroguanidin bei 129 µg/l. Für den Metaboliten 2-Nitroguanidin, für den ein eigener ADI-Wert (0,02 mg/kg KG/Tag) abgeleitet wurde, liegt die MTK bei 26 µg/l.

5.10 CYFLUFENAMID

Factsheet

EU-Genehmigung	01/04/2010
EU-Erneuerung	31/03/2020
Wirkungstyp	Fungizid
Stoffklasse	Amidfungizide
Kultur	Getreide, Wein, Obstbau
Inverkehrbringungsmenge 2012	Sehr gering (< 1 t)
Produkte	Dynali, Vegas
EFSA-Schlussfolgerung	http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/258r.pdf

5.10.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Cyflufenamid wurde mit Richtlinie 2009/154/EG (EU, 2009c) vom 30.11.2009 in den Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für Cylufenamid besteht noch keine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f). Im Rahmen des europäischen Bewertungsverfahrens (2009) wurde kein Vorschlag für Einstufung und Kennzeichnung hinsichtlich humantoxikologischer Effekte unterbreitet.

5.10.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Cyflufenamid wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2009b) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.10.2-1):

- 149-F
- 149-F1
- 149-F6
- 149-F11

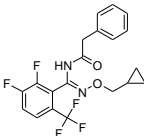
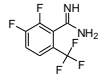
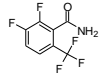
Aufgrund der EU-Wirkstoffbewertung zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Cyflufenamid bzw. seine Metaboliten haben die Mitgliedstaaten entsprechend der Durchführungsverordnung 540/2011 (EU, 2011b) „*besonders auf den Grundwasserschutz zu achten, wenn der Wirkstoff in Gebieten mit empfindlichen Böden und/oder schwierigen Witterungsbedingungen ausgebracht wird. Die Zulassungsbedingungen sollten gegebenenfalls Maßnahmen zur Risikobegrenzung umfassen.*“

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Wintergetreide, 0,05 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für den Metabolit 149-F1 und 149-F6 bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen von etwa 0,3 bzw. 4 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist. Das Austragspotential für die beiden anderen Metaboliten (149-F und 149-F11) ist entsprechend Berechnungen mit GeoPEARL-Austria vernachlässigbar.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden die Metaboliten von Cyflufenamid nicht analysiert.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Cyflufenamid hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 3.4.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Cyflufenamid	- / 180409-60-3		< 0,1	< 0,1 ^d	< 0,1	n.a.	n.a.	-
149-F1	- / k.A.		0,1 – 1	< 0,1 ^d	0,1 – 1	n.a.	n.a.	-
149-F6	- / k.A.		3 – 10	< 0,1 ^d	3 – 10	n.a.	n.a.	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwassernahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

^d Feldversicherungsversuch

5.10.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Die beiden Cyflufenamid-Metaboliten 149-F1 und 149-F6 wurden im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2009b) als biologisch nicht relevant bewertet.

5.10.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2009b) wurden für den Metaboliten 149-F1 folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) = 349 mg/kg KG/Tag
- AMES-Test: Negativ

Der Metabolit 149-F1 ist der Hauptmetabolit von Cyflufenamid und wurde im Rattenmetabolismus bis zu 14 % im Urin identifiziert. 149-F1 entsteht durch die Hydrolyse von Cyflufenamid (zum Metaboliten 149-F) mit anschließender Reduktion. 149-F1 enthält noch die fluorinierte Phenyl-Gruppe der Muttersubstanz, die für die toxikologischen Effekte von Cyflufenamid verantwortlich ist. Im Test für akut orale Toxizität weist 149-F1 eine niedrigere LD₅₀ (349 mg/kg KG) als die Muttersubstanz Cyflufenamid (> 5000 mg/kg KG) auf. Dieser Effekte wurde jedoch teilweise der, durch das wesentlich geringere Molekulargewicht des Metaboliten bedingten, höheren verabreichten Konzentration zugeschrieben. Für den Metaboliten 149-F1 wurde im EU-Bewertungsverfahren schlussgefolgert, dass er ein nicht relevanter Metabolit ist.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2009b) wurden für den Metaboliten 149-F6 folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) = 686 mg/kg KG/Tag
- AMES-Test: Negativ

Der Metabolit 149-F6 wurde im Rattenmetabolismus bis zu 4 % im Urin identifiziert. 149-F6 entsteht durch die Deaminierung vom Metaboliten 149-F1. 149-F6 enthält noch die fluorinierte Phenyl-Gruppe der Muttersubstanz, die für die toxikologischen Effekte von Cyflufenamid verantwortlich ist. Im Test für akut orale Toxizität weist 149-F6 eine niedrigere LD₅₀ (686 mg/kg KG) als die Muttersubstanz Cyflufenamid (> 5000 mg/kg KG) auf. Dieser Effekte wurde jedoch teilweise der, durch das wesentlich geringere Molekulargewicht des Metaboliten

bedingten, höheren verabreichten Konzentration zugeschrieben. Für den Metaboliten 149-F6 wurde im EU-Bewertungsverfahren schlussgefolgert, dass er ein nicht relevanter Metabolit ist.

Aufgrund der vorhandenen Datenbasis und der Tatsache, dass beide Metaboliten im Rattenmetabolismus identifiziert wurden und davon ausgegangen wird, dass sie zum toxikologischen Profil der Muttersubstanz beitragen, wurde im EU-Bewertungsverfahren schlussgefolgert, dass für die beiden Metaboliten 149-F1 und 149-F6 der ADI-Wert der Muttersubstanz Cyflufenamid (0,04 mg/kg KG/Tag) herangezogen werden kann.

Auf Basis dieses ADI-Werts ergibt sich für die Metaboliten 149-F1 und 149-F6 eine MTK von in Summe 53 µg/l.

5.11 DIMETHACHLOR

Factsheet

Aufnahme in Annex I	01/01/2010
Erneuerung	31/12/2019
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Chloracetamide
Kultur	Winterraps
Inverkehrbringungsmenge 2012	Mittel (5 – 25 t)
Produkte	Colzor Trio, Teridox 500 EC
EFSA-Schlussfolgerung	http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/169r.htm

5.11.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Dimethachlor wurde mit Richtlinie 2009/77/EG (EU, 2009a) in Anhang I der Richtlinie 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für Dimethachlor besteht eine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung aus dem Jahr 1998 (Richtlinie 98/73/EG, 24 ATP) (EU, 1998a), die in Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) übernommen wurde: Dimethachlor ist gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) hinsichtlich seiner humantoxikologischen Eigenschaften als Xn, R22 (Gesundheitsschädlich beim Verschlucken) und R43 (Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich), bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Acute Tox. 4, H302 (Gesundheitsschädlich beim Verschlucken) und Skin Sens. 1, H317 (Kann allergische Hautreaktionen verursachen) eingetragen.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2008) wurde für Dimethachlor basierend auf erhöhten Inzidenzen von Tumoren des Nasen-Rachen-Raums bei männlichen Ratten zusätzlich Xn, R40 (Verdacht auf krebserzeugende Wirkung) bzw. Carc. Cat. 2, H351 (Kann vermutlich Krebs erzeugen) vorgeschlagen. In der EFSA-Schlussfolgerung (EFSA, 2008) zu Dimethachlor werden daher alle Grundwassermetaboliten als relevant angesehen, da keine Studien vorliegen, die das kanzerogene Potenzial der Metaboliten entkräften. Bis zur Entscheidung der ECHA hinsichtlich der kanzerogenen Eigenschaft des Wirkstoffs wird davon ausgegangen, dass der Vorschlag, Dimethachlor als kanzerogen einzustufen, gerechtfertigt ist, und die Metaboliten von Dimethachlor im Grundwasser daher auch als relevant zu bewerten sind.

In der Richtlinie 2009/77/EG (EU, 2009a) zur Aufnahme von Dimethachlor in Annex I der Richtlinie 91/414/EWG (EU, 1991) wird folgendes festgehalten: „Wird Dimethachlor als Kanzerogen der Kategorie 3 gemäß Anhang VI Nummer 4.2.1 der Richtlinie 67/548/EWG eingestuft, so fordern die betreffenden Mitgliedstaaten die Vorlage weiterer Informationen zur Relevanz der Metaboliten CGA 50266, CGA 354742, CGA 102935 und SYN 528702 im Hinblick auf Krebs und stellen sicher, dass der Antragsteller der Kommission diese Information binnen sechs Monaten ab Bekanntgabe einer solchen Einstufungsentscheidung vorlegt.“

Der Berichterstattende Mitgliedsstaat (RMS) für Dimethachlor im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung war Deutschland. Deutschland hat im Rahmen der Wirkstoffbewertung keine Einstufung und Kennzeichnung für Dimethachlor als potenziell kanzerogen vorgeschlagen. Während des Europäischen Peer Reviews kam jedoch die Mehrheit der Experten zum Schluss, dass für Dimethachlor ein Vorschlag für Einstufung und Kennzeichnung als kanzerogen gerechtfertigt ist und ein entsprechender Vorschlag an die ECHA übermittelt werden soll. Dadurch ergibt sich die Situation, dass in Deutschland die Metaboliten von Dimethachlor im Grundwasser zurzeit als nicht relevant angesehen werden (da Deutschland den Vorschlag für kanzerogene Wirkung von Dimethachlor als nicht gerechtfertigt sieht und die Bewertung lediglich auf die Einstufung und Kennzeichnung bezieht, die gemäß Anhang VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008) genannt ist), während in Österreich, basierend auf den Entscheidungen des Europäischen Peer Reviews (EFSA, 2008) und unter Berücksichtigung des Vorsorgeprinzips, die Metaboliten von Dimethachlor als relevant betrachtet werden, da dem Vorschlag für die potenziell kanzerogene Wirkung von Dimethachlor aus fachlicher Sicht gefolgt werden kann. Derzeit liegt keine Information vor, wann Deutschland den zur harmonisierten Einstufung und Kennzeichnung notwendigen CLH-Bericht an die ECHA übermitteln wird. Bis zum Vorliegen einer harmonisierten Einstufung und Kennzeichnung von Dimethachlor durch die ECHA fällt die Bewertung der Relevanz der Metaboliten von Dimethachlor in Deutschland und in Österreich somit unterschiedlich aus (siehe auch Anhang I).

5.11.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Dimethachlor wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2008c) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.11.2-1):

- Dimethachlor-Sulfonsäure (CGA 354742)
- Dimethachlor-Säure (CGA 50266)
- SYN 528702
- CGA 373464
- CGA 369873
- SYN 530561
- CGA 102935

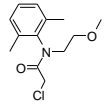
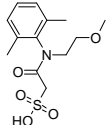
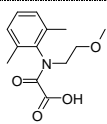
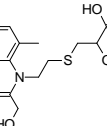
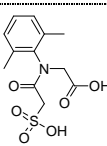
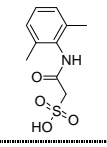
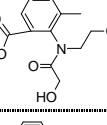
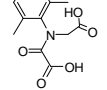
Aufgrund der EU-Wirkstoffbewertung zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Dimethachlor bzw. seine Metaboliten haben die Mitgliedstaaten entsprechend der Durchführungsverordnung 540/2011 (EU, 2011b) „auf den Schutz des Grundwassers zu achten, wenn der Wirkstoff in Gebieten mit empfindlichen Böden und/oder unter schwierigen klimatischen Bedingungen ausgebracht wird. Die Zulassungsbedingungen sollten Maßnahmen zur Risikobegrenzung umfassen, und in empfindlichen Gebieten müssen gegebenenfalls Überwachungsprogramme zur Überprüfung einer möglichen Grundwasserkontamination durch die Metaboliten CGA 50266, CGA 354742, CGA 102935 und SYN 528702 eingeleitet werden.“

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Raps, 1 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für die Metaboliten Dimethachlor-Sulfonsäure und Dimethachlor-Säure bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen von etwa 4 bzw. 8 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist. Die Metaboliten SYN 528702, CGA 373464, CGA 369873, SYN 530561 und CGA 102935 konnten aufgrund fehlender Daten zu den Stoffeigenschaften nicht mit GeoPEARL-Austria berechnet werden. Eine Abschätzung aus den berechneten Konzentrationen von Dimethachlor-Sulfonsäure und Dimethachlor-Säure Verbindung mit den Lysimeterergebnissen lässt allerdings den Schluss zu, dass bei SYN 528702 bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen um 3 µg/l, bei den Metaboliten CGA 373464, CGA 369873, SYN 530561 und CGA 102935 mit Jahresmittelkonzentrationen zwischen 0,1 und 1 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden für Dimethachlor-Sulfonsäure bei 0,5 % der Grundwasser-Messstellen Konzentrationen über der BG gemessen, die max. Konzentration lag mit 0,058 µg/l allerdings unter 0,1 µg/l. Dimethachlor-Säure wurde nicht über der BG detektiert. Die Metaboliten SYN 528702, CGA 373464, CGA 369873, SYN 530561 und CGA 102935 wurden nicht analysiert.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Dimethachlor hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 3.11.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (µg/l)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Dimethachlor	- / 50563-36-5		< 0,1	< 0,1	< 0,1	0,0	0,0	-
Dimethachlor-Sulfonsäure	CGA 354742 / k.A.		> 10	> 10	3 – 10	0,5	0,0	0,058
Dimethachlor-Säure	CGA 50266 / 1086384-49-7		> 10	> 10	3 – 10	0,0	0,0	-
SYN 528702	- / 1228182-52-2		3 – 10	3 – 10	1 – 3 ^e	n.a.	n.a.	-
CGA 373464	- / 1196157-87-5		1 – 3	1 – 3	0,1 – 1 ^e	n.a.	n.a.	-
CGA 369873	- / 1418095-08-5		1 – 3	1 – 3	0,1 – 1 ^e	n.a.	n.a.	-
SYN 530561	- / 1138220-18-4		1 – 3	1 – 3	0,1 – 1 ^e	n.a.	n.a.	-
CGA 102935	- / k.A.		k.A.	> 0,1 ^d	0,1 – 1 ^e	n.a.	n.a.	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwasserernahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

^d Schätzung (EFSA, 2008)

^e Schätzung auf Basis der Ergebnisse der Lysimeterstudie

5.11.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Die Metaboliten Dimethachlor-Sulfonsäure, Dimethachlor-Säure, SYN 528702, CGA 369873, CGA 373464, SYN 530561 und CGA 102935 wurden im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2008c) als biologisch nicht relevant bewertet (keine herbizide Aktivität).

5.11.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2008c) wurden für den Metaboliten Dimethachlor-Sulfonsäure folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 2000 mg/kg KG/Tag
- 90-Tage-Studie (Ratte):
 - NOAEL = 69,6 mg/kg KG/Tag (basierend auf Tubularläsionen der Niere, Zellhypertrophie der Leber, Zellhypertrophie der Schilddrüse und Atrophie des Thymus bei 437 mg/kg KG/Tag)
- AMES-Test: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ
- Chromosomenabberation: Negativ

Im Test für akut orale Toxizität weist Dimethachlor-Sulfonsäure eine höhere LD₅₀ (> 2000 mg/kg KG) als die Muttersubstanz Dimethachlor (LD₅₀ = 1600 mg/kg KG) auf. Dimethachlor-Sulfonsäure ist nicht genotoxisch in vitro. In der 90-Tage-Studie mit dem Metaboliten war der NOAEL deutlich höher (69,6 mg/kg KG/Tag) als der NOAEL der Muttersubstanz Dimethachlor (2,21 mg/kg KG/Tag). Während in der 90-Tage-Studie mit dem Metaboliten der NOAEL aufgrund der Tubularläsionen der Niere, Zellhypertrophie der Leber, Zellhypertrophie der Schilddrüse und Atrophie des Thymus abgeleitet wurde, wurde der NOAEL in der 90-Tage-Studie mit Dimethachlor aufgrund Änderungen in klinisch-chemischen Parametern abgeleitet. Weder in der Studie mit der Muttersubstanz noch mit dem Metaboliten Dimethachlor-Sulfonsäure wurden Vorläufer für Tumoren des Nasen-Rachen-Raums beobachtet. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass auch der Metabolit Dimethachlor-Sulfonsäure bei chronischer Exposition zur Entstehung dieser Tumore führen kann. Daher ist Dimethachlor-Sulfonsäure derzeit als humantoxikologisch relevanter Metabolit zu bewerten.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2008c) wurden für den Metaboliten Dimethachlor-Säure folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 2000 mg/kg KG/Tag
- 90-Tage-Studie (Ratte):
 - NOAEL = 400 mg/kg KG/Tag (basierend auf Tubularatrophie der Niere und Fetteinlagerungen)
- AMES-Test: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ
- Chromosomenabberation: Negativ

Im Test für akut orale Toxizität weist Dimethachlor-Säure eine höhere LD₅₀ (> 2000 mg/kg KG) als die Muttersubstanz Dimethachlor (LD₅₀ = 1600 mg/kg KG) auf. Dimethachlor-Säure ist nicht genotoxisch in vitro. In der 90-Tage-Studie mit dem Metaboliten war der NOAEL deutlich höher (400 mg/kg KG/Tag) als der NOAEL der Muttersubstanz (2,21 mg/kg KG/Tag). Während in der 90-Tage-Studie mit dem Metaboliten der NOAEL aufgrund der Tubularatrophie der Niere und Fetteinlagerungen in Nebennieren abgeleitet wurde, wurde der NOAEL in der 90-Tage-Studie mit Dimethachlor aufgrund Änderungen in klinisch-chemischen Parametern abgeleitet. Weder in der Studie mit der Muttersubstanz noch mit dem Metaboliten Dimethachlor-Säure wurden Vorläufer für Tumoren des Nasen-Rachen-Raums beobachtet. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass auch der Metabolit Dimethachlor-Oxalsäure bei chronischer Exposition zur Entstehung dieser Tumore führen kann. Daher ist Dimethachlor-Säure derzeit als humantoxikologisch relevanter Metabolit zu bewerten.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2008c) wurde für die Metaboliten SYN 528702, CGA 369873, CGA 373464 und SYN 530561 je ein AMES-Test (der negativ war) vorgelegt. Für den Metaboliten CGA 102935

wurden keine Daten vorgelegt. Aufgrund dieser mangelhaften Datenlage kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch die Metaboliten SYN 528702, CGA 369873, CGA 373464, SYN 530561 und CGA 102935 bei chronischer Exposition zur Entstehung der Tumore führen können. Daher sind diese Metaboliten zurzeit als humantoxikologisch relevante Metaboliten zu bewerten.

5.12 DIMETHENAMID-P

Factsheet

EU-Genehmigung	01/01/2004
EU-Erneuerung	31/10/2016
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Chloracetamide
Kultur	Winterraps, Mais, Gemüse, Obst, Kürbis, Ackerbohnen, Sojabohne, Sonnenblume
Inverkehrbringungsmenge 2012	Hoch (25 – 100 t)
Produkte	Spectrum, Clio Super, Spectrum Plus, Butisan Kombi, Butisan Gold, Spectrum Gold
EFSA-Schlussfolgerung	http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/53r.pdf

5.12.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Dimethenamid-P wurde mit Richtlinie 2003/84/EG (EU, 2003b) vom 25. September 2003 in Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für Dimethenamid-P besteht zwar noch keine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f), allerdings wurde die RAC-Bewertung veröffentlicht (CLH-O-0000003037-80-03/F, 4 Juni 2013). In der RAC-Bewertung ist Dimethenamid-P gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) hinsichtlich seiner humantoxikologischen Eigenschaften als Xn, R22 (Gesundheitsschädlich beim Verschlucken) und R43 (Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich), bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Acute Tox. 4, H302 (Gesundheitsschädlich beim Verschlucken) und Skin Sens. 1, H317 (Kann allergische Hautreaktionen verursachen) bewertet worden.

5.12.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Dimethenamid-P wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2005b) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.12.2-1):

- Dimethenamid-P-Sulfonsäure (M27)
- Dimethenamid-P-Säure (M23)

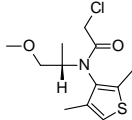
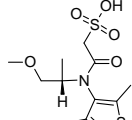
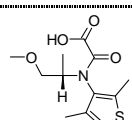
Aufgrund der EU-Wirkstoffbewertung zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Dimethenamid-P bzw. seine Metaboliten haben die Mitgliedstaaten entsprechend der Durchführungsverordnung 540/2011 (EU, 2011b) „*besonders auf die Möglichkeit der Grundwasserverschmutzung durch die Metaboliten von Dimethenamid-P zu achten, wenn der Wirkstoff in Regionen mit empfindlichen Böden und/oder extremen Klimabedingungen ausgebracht wird. Gegebenenfalls sind Maßnahmen zur Risikobegrenzung zu treffen.*“

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Mais, 1 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für die Metaboliten Dimethenamid-P-Sulfonsäure und Dimethenamid-P-Säure bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen von etwa 5 bzw. 2 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden Dimethenamid-P und seine Metaboliten nicht analysiert.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Dimethenamid-P hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 3.12.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)	(µg/l)	> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Dimethenamid-P	- / 163515-14-8		< 0,1	< 0,1	< 0,1	n.a.	n.a.	-
Dimethenamid-P-Sulfonsäure	M27 / k.A.		> 10	3 - 10	3 - 10	n.a.	n.a.	-
Dimethenamid-P-Säure	M23 / k.A.		3 - 10	0,1 - 1	1 - 3	n.a.	n.a.	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwassernahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

5.12.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Die Metaboliten Dimethenamid-P-Sulfonsäure und Dimethenamid-P-Säure wurden im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2005b) als biologisch nicht relevant bewertet (keine herbizide Aktivität).

5.12.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2005b) wurden für den Metaboliten Dimethenamid-P-Sulfonsäure folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 5000 mg/kg KG/Tag
- AMES-Test: Negativ
- Maus-Micronucleus-Test in vivo: Negativ

Dimethenamid-P-Sulfonsäure wurde im Rattenmetabolismus identifiziert, jedoch nicht quantifiziert. Dimethenamid-P-Sulfonsäure entsteht durch die Konjugation der Muttersubstanz mit Gluthathion und anschließende Metabolisierung zum Cystein-Konjugat (quantifiziert zu max. 0,9 % im Rattenurin) und dessen Oxidation. In der zusätzlichen Metabolismusstudie an der Maus wurde Dimethenamid-P-Sulfonsäure zu max. 0,3 % im Urin und Faeces quantifiziert. In der in vitro Studie zum Metabolismus von Dimethenamid-P in Leber und Nieren wurde Dimethenamid-P-Sulfonsäure in allen Testsystemen gefunden (Lebermikrosomen mit und ohne GSH, Lebermikrosomen mit und ohne Nieren S9 und mit Co-Faktoren NADPH, GSH, FAD und Pyroxidal Phosphate).

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2005b) wurden für den Metaboliten Dimethenamid-P-Säure folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 5000 mg/kg KG/Tag
- AMES-Test: Negativ
- Maus-Micronucleus-Test in vivo: Negativ

Dimethenamid-P-Säure wurde im Rattenmetabolismus identifiziert, jedoch nicht quantifiziert. Dimethenamid-P-Säure entsteht durch die Oxidation der Muttersubstanz.

Der europäischen Peer Review kam zum Ergebnis, dass Dimethenamid-P-Säure und Dimethenamid-P-Sulfonsäure humantoxikologisch nicht relevante Metaboliten sind, da sie im Tiermetabolismus entstehen und ihre Toxizität durch die toxikologischen Studien mit der Muttersubstanz Dimethenamid-P abgedeckt ist. Dimethenamid-P ist weder als T+, T oder CMR eingestuft. Für die Risikobewertung der beiden Metaboliten soll als Vorsorgewert der ADI-Wert von Dimethenamid-P (0,02 mg/kg KG/Tag) herangezogen werden. Basierend auf diesem ADI-Wert der Muttersubstanz liegt die MTK für Dimethenamid-P-Sulfonsäure und Dimethenamid-P-Säure im Grund- und Trinkwasser bei in Summe 26 µg/l.

5.13 FLAZASULFURON

Factsheet

EU-Genehmigung	01/06/2004
EU-Erneuerung	31/01/2017
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Pyrimidinyl-Sulfonylharnstoffe
Kultur	Gleisanlagen, Nadelgehölze, Weinreben, Zierkoniferen
Inverkehrbringungsmenge 2012	Sehr gering (< 1 t)
Produkte	Chikara, Katana
EFSA-Schlussfolgerung	-

5.13.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Flazasulfuron wurde mit Richtlinie 2004/30/EG vom 10.3.2004 (EU, 2004b) in Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für Flazasulfuron besteht noch keine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f). Im Rahmen des europäischen Bewertungsverfahrens (2004) wurde kein Vorschlag für Einstufung und Kennzeichnung hinsichtlich humantoxikologischer Effekte unterbreitet.

5.13.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Flazasulfuron wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Spanien) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.13.2-1):

- DTPU
- TPSA
- DTPP

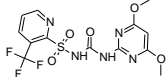
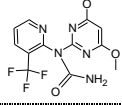
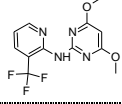
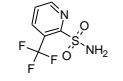
Aufgrund der EU-Wirkstoffbewertung zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Flazasulfuron bzw. seine Metaboliten haben die Mitgliedstaaten entsprechend der Durchführungsverordnung 540/2011 (EU, 2011b) „*der Möglichkeit der Grundwasserverschmutzung besondere Aufmerksamkeit zu widmen, wenn der Wirkstoff in Gebieten mit empfindlichen Böden und/oder extremen Klimabedingungen ausgebracht wird. Gegebenenfalls sind Maßnahmen zur Risikobegrenzung zu treffen.*“

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Wein, 0,05 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für die Metaboliten DTPU, TPSA und DTPP bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen von etwa 0,3 – 1 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden die Metaboliten von Flazasulfuron nicht analysiert, Flazasulfuron selbst wurde nicht über der BG detektiert.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Flazasulfuron hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 3.13.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Flazasulfuron	- / 104040-78-0		< 0,1	k.A.	0,1	0,0	0,0	-
DTPU	- / k.A.		1 – 3	k.A.	0,1 – 1	n.a.	n.a.	-
DTPP	- / k.A.		0,1 – 1	k.A.	0,1 – 1	n.a.	n.a.	-
TPSA	- / k.A.		1 – 3	k.A.	0,1 – 1	n.a.	n.a.	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwasser-nahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

5.13.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Für den Wirkstoff Flazasulfuron liegt keine EFSA-Schlussfolgerung vor. Der RMS Spanien kam im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung zu dem Schluss, dass die Metaboliten DTPU, DTPP und TPSA biologisch nicht relevant sind (keine herbizide Aktivität).

5.13.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Spanien) wurden für den Metaboliten DTPU folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Maus) = 1847 mg/kg KG/Tag
- AMES-Test: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: negativ
- Chromosomenabberation: negativ

Der Metabolit DTPU wurde im Rattenmetabolismus bis zu 5 % im Urin quantifiziert. DTPU entsteht durch die intramolekulare Umstrukturierung der Sulfonylharnstoffbrücke der Muttersubstanz Flazasulfuron. Im Test für akut orale Toxizität weist DTPU eine niedrigere LD₅₀ (1847 mg/kg KG) als die Muttersubstanz Flazasulfuron (> 5000 mg/kg KG) auf. Für den Metaboliten DTPU wurde im EU-Bewertungsverfahren schlussgefolgert, dass er ein nicht relevanter Metabolit ist.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Spanien) wurden für den Metaboliten DTPP folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Maus) > 5000 mg/kg KG/Tag
- AMES-Test: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: negativ
- Chromosomenabberation: negativ

Der Metabolit DTPP wurde im Rattenmetabolismus als Intermediat identifiziert jedoch nicht quantifiziert. DTPP entsteht im Rattenmetabolismus durch die Abspaltung der Amid-Gruppe vom Vorläufer Metabolit DTPU. Im Test für akut orale Toxizität weist DTPP eine vergleichbare LD₅₀ (> 5000 mg/kg KG) zu Muttersubstanz Flazasulfuron (> 5000 mg/kg KG) auf. Für den Metaboliten DTPU wurde im EU-Bewertungsverfahren schlussgefolgert, dass er ein nicht relevanter Metabolit ist.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Spanien) wurden für den Metaboliten TPSA folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Maus) = 1727 mg/kg KG/Tag
- AMES-Test: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: negativ
- Chromosomenabberation: nicht eindeutig
- Maus-Micronucleus-Test in vivo: negativ

Der Metabolit TPSA wurde im Rattenmetabolismus bis zu 2,8 % im Urin quantifiziert. TPSA entsteht im Rattenmetabolismus durch die Spaltung der Sulfonylharnstoffbrücke der Muttersubstanz Flazasulfuron. Im Test für akut orale Toxizität weist Metabolit TPSA eine niedrigere LD₅₀ (1727 mg/kg KG) als die Muttersubstanz Flazasulfuron (> 5000 mg/kg KG) auf. Für den Metaboliten TPSA wurde im EU-Bewertungsverfahren schlussgefolgert, dass er ein nicht relevanter Metabolit ist.

Da Wirkstoff Flazasulfuron weder als T+, T oder CMR eingestuft ist, sind die drei Metaboliten DTPU, DTPP und TPSA im ersten Schritt nicht relevant. Obwohl die Ergebnisse der akuten Studien mit DTPU und TPSA höhere akut orale Toxizität als die der Muttersubstanz Flazasulfuron zeigen, ist keiner der Metaboliten akut oral toxisch und daher von diesem Standpunkt auch nicht relevant. Ergebnisse der Genotoxizitätstudien zeigen für alle drei Metaboliten negative Ergebnisse. Da alle drei Metaboliten im Rattenmetabolismus identifiziert/quantifiziert wurden, wird angenommen, dass sie durch die toxikologischen Studien mit der Muttersubstanz abgedeckt sind und dadurch der ADI-Wert der Muttersubstanz (0,013 mg/kg KG/Tag) auch für die Metaboliten herangezogen werden kann.

Auf Basis dieses ADI-Werts ergibt sich für die Metaboliten DTPU, DTPP und TPSA eine MTK von in Summe 17 µg/l.

5.14 FLUAZIFOP-P

Factsheet

EU-Genehmigung	01/01/2012
EU-Erneuerung	31/12/2021
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Aryloxyphenoxypropionsäuren
Kultur	Ackerbohne, Gemüse, Kürbis, Sojabohne, Sonnenblume, Winterraps, Kartoffel, Steinobst, etc.
Inverkehrbringungsmenge 2012	Mittel (5 – 25 t)
Produkte	Fusilade MAX
EFSA-Schlussfolgerung	http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1905.pdf http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2945.pdf

5.14.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Fluazifop-P wurde mit der Durchführungsverordnung (EU) 788/2011 (EU, 2011e) von 5. August 2011 gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b) genehmigt. Für den Wirkstoff Fluazifop-P (Variante butyl) besteht eine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f): Fluazifop-P (butyl) ist gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) mit Repr. Cat. 3, R63 (Kann das Kind im Mutterleib möglicherweise schädigen) eingestuft und gekennzeichnet. Fluazifop-P (butyl) wurde in den Annex VI der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (EU, 2008f) aufgenommen und ist mit Repr. 2, H361d (Kann vermutlich das Kind im Mutterleib schädigen) eingestuft und gekennzeichnet. Im Rahmen des europäischen Bewertungsverfahrens (2012) wurde zusätzlich ein Vorschlag zu Einstufung und Kennzeichnung hinsichtlich seiner humantoxikologischen Eigenschaften gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) als Xn, R48/22 (Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Verschlucken) und Xi, R43 (Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich), bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als STOT RE 2, H373 (Kann die Organe schädigen bei längerer oder wiederholter Exposition) und Skin Sens 1, H317 (Kann allergische Hautreaktionen verursachen) unterbreitet.

5.14.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Fluazifop-P wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2010d und EFSA, 2012) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.14.2-1):

- Compound IV
- Compound X

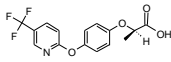

Aufgrund der EU-Wirkstoffbewertung zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Fluazifop-P bzw. seine Metaboliten haben die Mitgliedstaaten entsprechend der Durchführungsverordnung 788/2011 (EU, 2011e) „auf den Schutz der Oberflächengewässer und des Grundwassers in gefährdeten Gebieten zu achten. Die Anwendungsbedingungen müssen gegebenenfalls Maßnahmen zur Risikobegrenzung umfassen.“

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Obstbau, 0,5 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für den Metaboliten Compound X bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen von etwa 0,4 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist. Das Austragspotential für den Metaboliten Compound IV ist entsprechend Berechnungen mit GeoPEARL-Austria vernachlässigbar.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden weder der Wirkstoff Fluazifop-P noch seine Metaboliten analysiert.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Fluazifop-P hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 3.14.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)	(µg/l)	> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Fluazifop-P	- / 83066-88-0		< 0,1	k.A.	< 0,1	n.a.	na.	-
Compound X	- / k.A.		0,1 – 1	k.A.	0,1 – 1	n.a.	na.	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwassernahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

5.14.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Der Metabolit Compound X wurde im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2010d und EFSA, 2012) als biologisch nicht relevant bewertet (keine herbizide Aktivität).

5.14.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2010d und EFSA, 2012) wurden für den Metaboliten Compound X folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) = 3487 mg/kg KG/Tag
- 28-Tage-Studie (Ratte):
 - NOAEL = 176 mg/kg KG/Tag (höchste getestete Dosis)
- AMES-Test: Positiv
- Chromosomenabberation (in vitro): Negativ
- In-vitro-UDS-Test: Negativ
- Maus-Micronucleus-Test in vivo: nicht eindeutig
- Entwicklungstoxizität (Ratte):
 - NOAEL (maternal) = 60 mg/kg KG/Tag (basierend auf Effekten auf Körpergewichtszunahme bei der Dosis von 200 mg/kg KG/Tag)
 - NOAEL (fetal) = 60 mg/kg KG/Tag (basierend auf Effekten auf das verzögerte Ossifizieren in Foeten bei der Dosis von 200 mg/kg KG/Tag, keine teratogene Eigenschaften)

Der Wirkstoff Fluazifop-P (butyl) ist als potenziell teratogen eingestuft. Zum Metaboliten Compound X wurde eine entwicklungstoxikologische Studie an Ratten eingereicht, in der keine teratogenen Effekte beobachtet wurden. Auch der maternale und der fetale NOAEL der entwicklungstoxikologischen Studie mit dem Metaboliten (beide bei 60 mg/kg KG/Tag) lagen über den NOAELs der Studie mit Fluazifop-P (maternaler NOAEL = 20 mg/kg KG/Tag, fetaler NOAEL = 2 mg/kg KG/Tag). Compound X hat eine höhere LD₅₀ (3487 mg/kg KG/Tag) als die Muttersubstanz Fluazifop-P (LD₅₀ = 2451 mg/kg KG/Tag). Obwohl nicht alle Studien zu Genotoxizität eindeutig negativ waren, wurde im EU-Bewertungsverfahren (2012) schlussgefolgert, dass Compound X nicht genotoxisch ist. Da keine toxikologische Studie mit der Muttersubstanz Fluazifop-P über 28-Tage im Bewertungsbericht evaluiert wurde, kann kein direkter Vergleich zu den Ergebnissen der 28-Tage Studie mit Compound X gemacht werden. In der EFSA-Schlussfolgerung (2012) wurde festgehalten, dass Compound X geringere Toxizität als die Muttersubstanz Flazasulfuron aufweist und daher ein nicht relevanter Metabolit ist. Für den Metaboliten Compound X kann somit der ADI-Wert der Muttersubstanz Fluazifop-P (0,01 mg/kg KG/Tag) herangezogen werden.

Auf Basis dieses ADI-Werts ergibt sich für den Metaboliten Compound X eine MTK von 13 µg/l.

5.15 FLUFENACET

Factsheet	
EU-Genehmigung	01/01/2004
EU-Erneuerung	31/10/2016
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Oxyacetamide
Kultur	Wintergetreide, Sommergetreide, Kartoffel, Mais, Sojabohne
Inverkehrbringungsmenge 2012	Hoch (25 – 100 t)
Produkte	Artist, Aspect, Aspect Pro, Bacara Forte, Terano, Terano, Ustinex Saison-Unkrautfrei AL, Ustinex-Totalunkrautfrei
EFSA-Schlussfolgerung	-

5.15.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Flufenacet (Herbizid) wurde mit Richtlinie 2003/84/EG (EU, 2003b) in Anhang I der Richtlinie 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für den Wirkstoff Flufenacet besteht eine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f): Flufenacet ist gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) hinsichtlich seiner humantoxikologischen Eigenschaften als Xn, R22 (Gesundheitsschädlich beim Verschlucken), Xn, R48/22 (Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Verschlucken) und Xi, R43 (Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich) bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Acute Tox. 4, H302 (Gesundheitsschädlich beim Verschlucken), STOT RE 2, H373 (Kann die Organe schädigen bei längerer oder wiederholter Exposition) und Skin Sens. 1, H317 (Kann allergische Hautreaktionen verursachen) eingetragen.

5.15.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Flufenacet wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Frankreich) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.15.2-1):

- Flufenacet-Sulfonsäure (FOE Sulfonsäure, M2)
- Flufenacet-Säure (FOE Oxalat, M1)

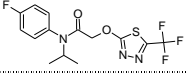
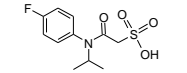
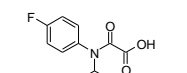
Basierend auf der EU-Wirkstoffbewertung zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Flufenacet bzw. seine Metaboliten haben die Mitgliedstaaten entsprechend der Durchführungsverordnung 540/2011 (EU, 2011b) „*besonders auf den Grundwasserschutz achten, wenn der Wirkstoff in Gebieten mit empfindlichen Böden und/oder extremen Klimabedingungen ausgebracht wird. Gegebenenfalls sind Maßnahmen zur Risikobegrenzung zu treffen.*“

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Wintergetreide, 0,12 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für den Metabolit Flufenacet-Sulfonsäure bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen von etwa 0,3 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist. Das Austragspotential für Flufenacet-Säure ist entsprechend Berechnungen mit GeoPEARL-Austria gering (< 0,1 µg/l).

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden für Flufenacet-Sulfonsäure bei 0,5 % der Grundwasser-Messstellen Konzentrationen über der BG gemessen (0,5 % über dem Schwellenwert von 0,1 µg/l), die max. Konzentration lag bei 0,145 µg/L. Flufenacet-Säure wurde nicht über der BG detektiert.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Flufenacet hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 3.15.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Flufenacet	- / 142459-58-3		< 0,1	< 0,1	< 0,1	0,5	0,5	0,15
Flufenacet-Sulfonsäure	ESA, FOE Sulfonsäure, M2 / 947601-87-8		3 -> 10	0,1 - 1	0,1 - 1	0,5	0,5	0,145
Flufenacet-Säure	OA, FOE Oxalsäure, M1 / 201668-31-7		< 0,1 - 1	< 0,1	< 0,1	0,0	0,0	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

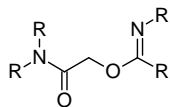
^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwasserernen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

5.15.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Zu Flufenacet liegt keine EFSA-Schlussfolgerung vor. Allerdings konnte im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Frankreich) gezeigt werden, dass der Metabolit Flufenacet-Sulfonsäure keine biologische Aktivität aufweist und somit als biologisch nicht relevant zu bewerten ist (keine herbizide Aktivität). Diese Beurteilung basiert auf einem Strukturvergleich, wonach die herbizide Wirkung von Flufenacet eng mit nachfolgender Struktur verknüpft ist:



Wird diese Struktur in irgendeiner Weise zerstört, kommt es zu einer signifikanten Verminderung oder einem Ausfall der herbiziden Aktivität. Ein biologischer Screening-Test, der im Rahmen einer nationalen Zulassung eines flufenacethaltigen PSMs durchgeführt wurde, bestätigt, dass im Voraufbau-Verfahren keine herbiziden Aktivität für Flufenacet-Sulfonsäure besteht. In dieser Studie wurden fünf verschiedene Applikationsraten (45 - 455 g Flufenacet-Sulfonsäure/ha) und 14 verschiedene Pflanzenarten im Voraufbau getestet, die Muttersubstanz wurde nicht mituntersucht.

Für die Beurteilung der biologischen Aktivität des Metaboliten Flufenacet-Säure liegen Daten von einem biologischen Screening-Test (Voraufbau-Verfahren) vor. Es wurde gezeigt, dass Flufenacet-Säure keine herbizide Aktivität auf die getesteten Pflanzenarten aufweist, wohingegen die Muttersubstanz Flufenacet Effekte auf die Testpflanzen zeigte. Der Metabolit Flufenacet-Säure ist daher als biologisch nicht relevant zu bewerten (keine herbizide Aktivität).

5.15.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Frankreich) wurden für den Metaboliten Flufenacet-Sulfonsäure folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 2000 mg/kg KG/Tag
- AMES-Test: Negativ
- Kinetik-Studie, um die Ausscheidung des Metaboliten M2 zu prüfen

Zur toxikologischen Relevanz von Flufenacet-Sulfonsäure liegt eine SCP Opinion (SCP, 2001) vor. Darin wird angenommen, dass Flufenacet-Sulfonsäure dieselbe oder eine geringerer Toxizität als die Muttersubstanz Flufenacet aufweist: „*The Committee concludes that no unacceptable risks are expected from exposure via drinking water to M2 (= FOE sulfonic acid)*“. Als Begründung wurde die Tatsache angeführt, dass Flufenacet-Sulfonsäure durch die Sulfonierung wasserlöslicher ist als die Muttersubstanz selbst. Flufenacet-Sulfonsäure wurde im Stoffwechsel der Ratte in Konzentrationen von 0,5 - 1,0 % gefunden. Eine Studie zur akut oralen Toxizität des Metaboliten zeigte eine deutlich geringere Toxizität im Vergleich zur Muttersubstanz (LD₅₀ von Flufenacet-Sulfonsäure > 2000 mg/kg, LD₅₀ von Flufenacet 589 mg/kg bei weibliche und 1617 mg/kg bei männliche Ratten). In einem AMES-Test war Flufenacet-Sulfonsäure nicht mutagen. Zusätzlich wurde eine Studie zur Kinetik des Metaboliten an Ratten durchgeführt, in welcher eine sehr rasche renale Ausscheidung des Metaboliten gezeigt werden konnte. Weiters wurde eine geringe Absorptionsrate (9,5 %) des Metaboliten über den Gastrointestinaltrakt festgestellt. In Anlehnung an die oben angeführte wissenschaftliche Entscheidung des SCP zum Metaboliten Flufenacet-Sulfonsäure wird hier festgehalten, dass dieser Metabolit als humantoxikologisch nicht relevant angesehen werden kann und dass für die Ableitung des ADI-Wert für den Metaboliten als Worst Case Annahme der ADI-Wert der Muttersubstanz Flufenacet (0,005 mg/kg KG/Tag) herangezogen werden kann.

Zu Flufenacet-Säure liegen keine toxikologischen Daten vor, da der Metabolit weder im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung noch im Rahmen der nationalen Zulassung von Flufenacet-haltigen PSM als potenziell grundwassergefährdend erachtet wurde. Flufenacet-Säure selbst konnte nicht in Metabolismus-Studien an Ratten identifiziert werden, allerdings wurde die Vorläufersubstanz Flufenacet-Alkohol (FOE-Alkohol, M3) zu ca. 1 % gefunden. Da aus dem Flufenacet-Alkohol in einem einfachen Oxidationsschritt die entsprechende Carbonsäure (= Flufenacet-Säure) entsteht, wird davon ausgegangen, dass Flufenacet-Säure auch im Rattenmetabolismus vorhanden ist, ohne allerdings in den Studien erfasst worden zu sein. In Analogie zu Flufenacet-Sulfonsäure, für den eine toxikologische Datenbasis vorhanden ist und auf dessen Basis der Schluss gezogen wurde, dass der Metabolit nicht relevant ist, wird für den Metaboliten Flufenacet-Säure aufgrund des potenziellen Metabolismus im Rattenkörper und der Strukturähnlichkeit zu Flufenacet-Sulfonsäure auch davon ausgegangen, dass Flufenacet-Säure ein humantoxikologisch nicht relevanter Metabolit ist und dass für die Ableitung des ADI-Werts für den Metaboliten als Worst Case Annahme der ADI-Wert der Muttersubstanz Flufenacet (0,005 mg/kg KG/Tag) herangezogen werden kann.

Basierend auf dem ADI-Wert der Muttersubstanz liegt die MTK für Flufenacet-Sulfonsäure und Flufenacet-Säure im Grund- und Trinkwasser bei in Summe 6,7 µg/l.

5.16 FLUOPICOLID

Factsheet

EU-Genehmigung	01/06/2010
EU-Erneuerung	31/05/2020
Wirkungstyp	Fungizid
Stoffklasse	Benzamide
Kultur	Kartoffel, Wein, Gemüse
Inverkehrbringungsmenge 2012	Mittel (5 – 25 t)
Produkte	Infinito, Profiler, R6 Erresei Albis
EFSA-Schlussfolgerung	http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/299r.pdf

5.16.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Fluopicolid wurde mit Richtlinie 2010/15/EU (EU, 2010a) vom 8. März 2010 in Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für Fluopicolid liegt noch keine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) vor. Im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (2009) wurde keine Einstufung und Kennzeichnung für Fluopicolid vorgeschlagen.

5.16.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2009e) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.16.2-1):

- 2,6-Dichlorbenzamid (BAM, M01)
- M05
- M02
- M03
- M10
- M11
- M12
- M13
- M14
- M15

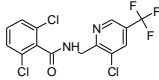

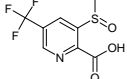
Aufgrund der EU-Wirkstoffbewertung zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Fluopicolid bzw. seine Metaboliten haben die Mitgliedstaaten entsprechend der Durchführungsverordnung 540/2011 (EU, 2011b) „auf den Schutz des Grundwassers zu achten, wenn der Wirkstoff in Gebieten mit empfindlichen Böden und/oder schwierigen Witterungsbedingungen ausgebracht wird. Die Zulassungsbedingungen sollten Maßnahmen zur Risikobegrenzung umfassen, und in empfindlichen Gebieten müssen gegebenenfalls zur Überprüfung einer möglichen Akkumulation und Exposition Überwachungsprogramme eingeleitet werden.“

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Kartoffel, 0,4 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für die Metaboliten 2,6-Dichlorbenzamid und M05 bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen von etwa 1 bzw. 0,2 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist. Für sämtliche anderen Metaboliten wurden Jahresmittelkonzentrationen bis max. 0,1 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser errechnet.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden weder Fluopicolid noch seine Metaboliten analysiert.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Fluopicolid hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 3.16.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Fluopicolid	- / 239110-15-7		< 0,1	< 0,1	< 0,1	n.a.	n.a.	-
2,6-Dichlorbenzamid	BAM, M01 / 2008-58-4		1 – 3	3 – 10 ^d	0,1 – 1	n.a.	n.a.	-
M05	- / k.A.		0,1 – 1	0,1 – 1	0,1 – 1	n.a.	n.a.	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwassernahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

^d Feldversickerungsstudie (1,2 m)

5.16.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Die Metaboliten 2,6-Dichlorbenzamid und M05 wurden im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2009e) als biologisch nicht relevant bewertet (keine fungizide Aktivität).

5.16.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Zum Metaboliten 2,6-Dichlorbenzamid wurden im Auftrag des BMG (GZ BMG-75310/0025-II/B/7/2010 und GZ BMG-75310/0011-II/B/13/2011) zwei toxikologische Stellungnahmen im Jahr 2010 und 2011 durch die AGES, I-PSM, verfasst (I-PSM 1728/10 vom 25.8.2010 und I-PSM 1248/2011 vom 11.5.2011). Seitdem wurden keine neuen Daten vorgelegt/evaluiert. Die Bewertungen aus 2010 und 2011 haben somit weiterhin ihre Gültigkeit.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2009e) wurden für den Metaboliten 2,6-Dichlorbenzamid folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) = 500 mg/kg KG/Tag (Männchen), 2000 mg/kg KG/Tag (Weibchen)
- 90-Tage-Studie (Ratte):
 - NOAEL = 14 mg/kg KG/Tag (basierend auf reduzierter Futteraufnahme und auf Körpergewichtverlust bei 49 mg/kg KG/Tag)
- 90-Tage-Studie (Hund):
 - NOAEL = 22,5 mg/kg KG/Tag (geringe Aussagekraft der Studie, nur als ergänzende Information)
- AMES-Test (2x): Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ
- In-vitro-UDS-Test: Negativ
- Maus-Micronucleus-Test in vivo: Negativ
- 2-Jahres Studie (Ratte):
 - NOAEL = 5,7 mg/kg KG/Tag (basierend auf histopathologischen Befunden in Leber bei 17,6 mg/kg KG/Tag), keine Kanzerogenität
- 2-Jahres Studie (Hund):

- NOAEL = 4,5 mg/kg KG/Tag (basierend auf reduzierter Gewichtszunahme bei 12,5 mg/kg KG/Tag), keine Kanzerogenität
- 2-Generationenstudie zu Reproduktionstoxizität (Ratte):
 - NOAEL (Reproduktion) = 13,5 mg/kg KG/Tag (höchste getestete Dosis, keine reproduktionstoxische Eigenschaften)
 - NOAEL (parental) = 7,5 mg/kg KG/Tag (basierend auf reduzierter Gewichtszunahme bei 13,5 mg/kg KG/Tag)
 - NOAEL (fetal) = 7,5 mg/kg KG/Tag (basierend auf reduzierter Gewichtszunahme bei 13,5 mg/kg KG/Tag, keine teratogene Eigenschaften)
- Entwicklungstoxizität (Kaninchen):
 - NOAEL (maternal) = 30 mg/kg KG/Tag (basierend auf Tod der Muttertiere und erhöhten Aborten bei 90 mg/kg KG/Tag)
 - NOAEL (fetal) = 30 mg/kg KG/Tag (basierend auf reduziertem Körpergewicht bei Geburt bei 90 mg/kg KG/Tag, keine teratogene Eigenschaften)

2,6-Dichlorbenzamid konnte im Tierversuch nicht nachgewiesen werden. Nach einmaliger oraler Aufnahme zeigte 2,6-Dichlorbenzamid etwas höhere Toxizität verglichen mit der Muttersubstanz Fluopicolid. Die Gegenüberstellungen von vergleichbaren subchronischen und chronischen Toxizitätsstudien zeigen eine etwa gleich hohe subchronische und chronische Toxizität beider Substanzen.

Ergebnisse aus Untersuchungen zur subakuten bzw. subchronischen und chronischen Toxizität mit dem Wirkstoff an Ratten, Mäusen und Hunde belegen Leber und Nieren als wesentlichste Zielorgane. 2,6-Dichlorbenzamid zeigte in den vergleichbaren Untersuchungen neben unspezifischen Hinweisen auf eine systemische Toxizität (z.B. Auswirkungen auf das Körpergewicht) ebenfalls Befunde einer lebertoxischen Wirkung. Weder Fluopicolid noch 2,6-Dichlorbenzamid zeigten in der Kanzerogenitätsstudien an der Ratte ein kanzerogenes Potential. Untersuchungen zur genotoxischen/mutagenen Wirkung beinhalten für beide Substanzen sowohl *in vitro* als auch *in vivo* Studien zur Erfassung der relevanten Endpunkte, wobei in sämtlichen Testsystemen eindeutig negative Ergebnisse erzielt wurden. Sowohl Fluopicolid als auch 2,6-Dichlorbenzamid besitzen keine reproduktionstoxischen Eigenschaften in den entsprechenden Mehrgenerationenstudien. Auch die Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität am Kaninchen ergaben keine Hinweise auf ein derartiges Potential.

Der Umfang der vorliegenden Daten zu 2,6-Dichlorbenzamid erlaubt die Festsetzung eines spezifischen ADI-Wertes für den Metaboliten. Der ADI-Wert wurde, basierend auf dem NOAEL aus der Langzeitstudie an der Ratte und einem Sicherheitsfaktor von 100 mit 0,05 mg/kg KG/Tag abgeleitet. Basierend auf dem ADI-Wert von 2,6-Dichlorbenzamid liegt die MTK für 2,6-Dichlorbenzamid im Grund- und Trinkwasser bei 66 µg/l.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2009e) wurden für den Metaboliten M05 folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 2000 mg/kg KG/Tag
- AMES-Test: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ
- Chromosomenabberation: Negativ (in vitro)
- 28-Tage-Studie (Ratte):
- NOAEL = 152 mg/kg KG/Tag (basierend auf reduzierter Gewichtszunahme und Degeneration des Nierenkanals bei 1775 mg/kg KG/Tag)

Der Metabolit M05 konnte im Rattenmetabolismus nicht nachgewiesen werden. Die vorliegenden Daten umfassen Untersuchungen zur akuten Toxizität (LD₅₀ oral Ratte > 2000 mg/kg), Genotoxizität und subakuten Toxizität (28-Tage Fütterungsstudie an der Ratte: NOAEL 152 mg/kg KG/Tag; 28-Tage Fütterungsstudie an der Ratte mit dem Wirkstoff: NOAEL 17,7 mg/kg KG/Tag). Vor allem die letztgenannte Studie belegt eine geringere Toxizität des Metaboliten verglichen mit dem Wirkstoff. Daher wurde abgeleitet, dass für eine allfällige Risikobewertung der ADI-Wert des Wirkstoffes für M05 herangezogen werden kann. Auf Basis des ADI-Werts der Muttersubstanz (0,08 mg/kg KG/Tag) ergibt sich für den Metaboliten M05 eine MTK von 106 µg/l.

5.17 FLUOXASTROBIN

Factsheet

EU-Genehmigung	01/08/2008
EU-Erneuerung	31/07/2018
Wirkungstyp	Fungizid
Stoffklasse	Strobilarnstoffe
Kultur	Getreide
Inverkehrbringungsmenge 2012	Sehr gering (< 1 t)
Produkte	Efa Universal, Fandango, Fandango 200 EC, Variano Xpro
EFSA-Schlussfolgerung	http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/102r.pdf

5.17.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Fluoxastrobin wurde mit Richtlinie 2008/44/EG (EU, 2008c) vom 4. April 2008 in Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für Fluoxastrobin besteht noch keine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f). Im Rahmen des europäischen Bewertungsverfahrens (2007) wurde kein Vorschlag für Einstufung und Kennzeichnung hinsichtlich humantoxikologischer Effekte unterbreitet.

5.17.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Fluoxastrobin wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2007a) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.17.2-1):

- Fluoxastrobin-Deschlorphenyl (M48)
- 2-Chlorphenol

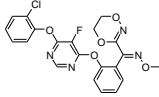
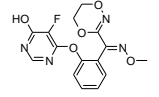
In der Durchführungsverordnung 540/2011 (EU, 2011b) sind zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Fluoxastrobin bzw. seine Metaboliten keine besonderen Bestimmungen angeführt.

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Wintergetreide, 0,3 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für den Metaboliten Fluoxastrobin-Deschlorphenyl bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen von etwa 0,6 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist. Das Austragspotential für 2-Chlorphenol ist entsprechend Berechnungen mit GeoPEARL-Austria vernachlässigbar.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden weder Fluoxastrobin noch seine Metaboliten analysiert.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Fluoxastrobin hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 3.17.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Fluoxastrobin	- / 361377-29-9		< 0,1	k.A.	< 0,1	n.a.	n.a.	-
Fluoxastrobin-Deschlorphenyl	M48 / k.A.		1 – 3	k.A.	0,1 – 1	n.a.	n.a.	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwasser nahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

5.17.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Der Metabolit Fluoxastrobin-Deschlorphenyl des Wirkstoffes Fluoxastrobin wurde im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2007a) als biologisch nicht relevant bewertet.

5.17.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2007a) wurden für den Metaboliten Fluoxastrobin-Deschlorphenyl folgende Daten vorgelegt:

- AMES-Test: Negativ

Fluoxastrobin-Deschlorphenyl ist der Hauptmetabolit im Rattenmetabolismus und wurde bis zu 20 % im Urin quantifiziert. Fluoxastrobin-Deschlorphenyl entsteht aus dem Wirkstoff Fluoxastrobin durch die Spaltung der Ether-Brücke zwischen dem Chlorphenyl- und dem Pyrimidin-Ring. Für Fluoxastrobin-Deschlorphenyl wurde im EU-Bewertungsverfahren (EFSA, 2007a) schlussgefolgert, dass er ein humantoxikologisch nicht relevanter Metabolit ist. Da Fluoxastrobin-Deschlorphenyl als Hauptmetabolit im Rattenmetabolismus identifiziert und quantifiziert wurde, wurde festgehalten, dass Fluoxastrobin-Deschlorphenyl durch die Studien mit der Muttersubstanz toxikologisch abgedeckt ist. Dadurch kann der ADI-Wert der Muttersubstanz (0,015 mg/kg KG/Tag) auch für den Metaboliten herangezogen werden.

Auf Basis dieses ADI-Werts ergibt sich für den Metaboliten Fluoxastrobin-Deschlorphenyl eine MTK von 20 µg/l.

5.18 FLURTAMON

Factsheet

EU-Genehmigung	01/01/2004
EU-Erneuerung	31/10/2016
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Unklassifiziert
Kultur	Getreide
Inverkehrbringungsmenge 2012	Gering (1 – 5 t)
Produkte	Bacara, Bacara Forte
EFSA-Schlussfolgerung	-

5.18.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Flurtamon wurde mit Richtlinie 2003/84/EU (EU, 2003b) vom 25. September 2003 in Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für Flurtamon liegt noch keine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung hinsichtlich humantoxikologischer Eigenschaften als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) vor. Im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (2003) wurde keine Einstufung und Kennzeichnung für Flurtamon vorgeschlagen.

5.18.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Flurtamon wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Frankreich) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.18.2-1):

- Trifluormethylbenzoesäure (TFMBA)
- Trifluoressigsäure (TFAA)

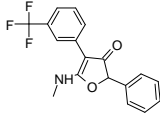

Aufgrund der EU-Wirkstoffbewertung zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Flurtamon bzw. seine Metaboliten haben die Mitgliedstaaten entsprechend der Durchführungsverordnung 540/2011 (EU, 2011b) „*besonders auf den Grundwasserschutz zu achten, wenn der Wirkstoff in Gebieten mit empfindlichen Böden und/oder extremen Klimabedingungen ausgebracht wird. Gegebenenfalls sind Maßnahmen zur Risikobegrenzung zu treffen.*“

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Wintergetreide, 0,25 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für den Metaboliten Trifluoressigsäure bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen von etwa 5 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist. Das Austragspotential für Trifluormethylbenzoesäure ist entsprechend Berechnungen mit GeoPEARL-Austria vernachlässigbar.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden weder Flurtamon noch seine Metaboliten analysiert.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Flurtamon hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 3.18.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Flurtamon	- / 96525-23-4		< 0,1	< 0,1	< 0,1	n.a.	n.a.	-
Trifluoressigsäure	TFAA / 76-05-1		0,1 – 1	3 – 10	3 – 10	n.a.	n.a.	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwassernahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

5.18.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Für den Wirkstoff Flurtamon liegt keine EFSA-Schlussfolgerung vor. Für die Beurteilung der biologischen/herbiziden Aktivität liegt jedoch eine Studie vor. Diese stellt die herbizide Wirkung des Metaboliten Trifluoressigsäure dar. Dessen Wirkung wurde im Vergleich zur Muttersubstanz an 12 verschiedenen Pflanzenarten getestet. Die vorliegende Studie lässt den Schluss zu, dass der Metabolit Trifluoressigsäure als biologisch nicht relevant einzustufen ist (keine herbizide Aktivität).

5.18.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Frankreich) wurden für den Metaboliten Trifluoressigsäure folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) = 200 – 400 mg/kg KG/Tag
- Hautreizung: reizend
- AMES-Test : Negativ
- In-vitro-UDS-Test: Negativ

Aus den vorhandenen Informationen konnte nicht eruiert werden, ob Trifluoressigsäure in den ADME Studien an Ratten identifiziert bzw. quantifiziert werden konnte. Die vorhandene Information zu akut oraler Toxizität zeigt, dass Trifluoressigsäure wesentlich akut toxischer ist (LD₅₀ = 200 – 400 mg/kg KG) als die Muttersubstanz Flurtamon (LD₅₀ > 5000 mg/kg KG). Die Information zu Genotoxizität von Trifluoressigsäure erlaubt nur eine limitierte Aussage über die Genotoxizität in Bakterienstämmen sowie zu Auslösung der Reparatur von DNA. Keine Information zu Genmutation und Chromosomenabberation in Säugerzellen ist vorhanden. Die Information zu Hautreizung ist für die weitere Risikobewertung nicht von Bedeutung.

Die vorhandene Datenlage erlaubt keine finale Bewertung der Relevanz des Metaboliten Trifluoressigsäure. In Anbetracht der bescheidenen Datenlage, sowie auf Grund der Tatsache, dass Vorkommen von Trifluoressigsäure auch auf andere Ursachen als auf die Anwendung von Pflanzenschutzmitteln zurückzuführen sein kann, wird vorgeschlagen, Trifluoressigsäure zum derzeitigen Stand des Wissens als einen humantoxikologisch relevanten Metaboliten zu bewerten.

5.19 FOLPET

Factsheet

EU-Genehmigung	01/10/2007
EU-Erneuerung	30/09/2017
Wirkungstyp	Fungizid
Stoffklasse	Phthalimide
Kultur	Weinbau, Gemüse
Inverkehrbringungsmenge 2012	Sehr hoch (> 100 t)
Produkte	Ridomil Gold Combi, Ridomil Gold Combi Pepite, Ortho Phaltan 500 SC, Ortho-Phaltan SC, Folpan 80 WDG, Folpan 80 WDG, Vincare, Universalis, Pergado, Melody Combi, VinoStar, Fantic F, Forum Star, Sanvino
EFSA-Schlussfolgerung	http://www.efsa.europa.eu/de/scdocs/doc/297r.pdf

5.19.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Folpet wurde mit Richtlinie 2007/5/EG (EU, 2007a) vom 7. Februar 2007 in Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für den Wirkstoff Folpet besteht eine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f): Folpet ist gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) mit Xn, R20 (Gesundheitsschädlich beim Einatmen), R36 (Reizt die Augen), R40 (Verdacht auf krebserzeugende Wirkung) und R43 (Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich) bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als, Acute Tox. 4, H332 (Gesundheitsschädlich beim Einatmen), Eye Irrit. 2, H319 (Verursacht schwere Augenreizung), Carc. 2, H351 (Kann vermutlich Krebs erzeugen) und Skin Sens. 1, H317 (Kann allergische Hautreaktionen verursachen) eingetragen.

5.19.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Folpet wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2009d) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.19.2-1):

- Phthalimid
- Phthalsäure
- Phthalamsäure

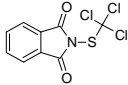



In der Durchführungsverordnung 540/2011 (EU, 2011b) sind aufgrund der EU-Wirkstoffbewertung zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Folpet bzw. seine Metaboliten keine besonderen Bestimmungen angeführt.

Das Austragspotential für die Metaboliten Phthalimid, Phthalsäure und Phthalamsäure in das Grundwasser ist entsprechend Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Wein, 6 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) vernachlässigbar.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden weder Folpet noch seine Metaboliten analysiert.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Folpet hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 3.19.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)	(µg/l)	> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Folpet	- / 133-07-3		< 0,1	k.A.	< 0,1	n.a.	n.a.	-
Phthalimid	- / 85-41-6		< 0,1	k.A.	< 0,1	n.a.	n.a.	-
Phthalsäure	- / 88-99-3		< 0,1	k.A.	< 0,1	n.a.	n.a.	-
Phthalamssäure	- / 88-97-1		< 0,1	k.A.	< 0,1	n.a.	n.a.	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwasserernen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

5.19.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Die biologische Aktivität der Metaboliten Phthalimid, Phthalsäure und Phthalamssäure wurde auf Grund des geringen Austragspotentials in das Grundwasser in der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2009d) bisher nicht berücksichtigt. Für die Beurteilung einer fungiziden Aktivität der Metaboliten von Folpet liegen zurzeit keine Daten vor. Dem Vorsorgeprinzip entsprechend sind die Metaboliten von Folpet zurzeit als biologisch relevant zu bewerten.

5.19.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2009d) wurden für den Metaboliten Phthalimid folgende Daten (entweder als Studien oder als öffentliche Literatur) vorgelegt:

Phthalimid:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 5000 mg/kg KG/Tag
- AMES Test: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ
- Chromosomenabberation: Negativ
- Teratogenität (Kaninchen):
 - NOAEL (maternal) = 30 mg/kg KG/Tag (höchste getestete Dosis)
 - NOAEL (fetal) = 30 mg/kg KG/Tag (höchste getestete Dosis), keine teratogene Eigenschaften
- Mechanistische Studie, Bestimmung der minimalen inhibitorischen Konzentration (MIC) von Phthalimid auf repräsentative Mikroorganismen in der Darmflora der Kaninchen: keine inhibitorischen Effekte

Der Metabolit Phthalimid wurde im Rattenkörper zu ca. 3,3 % im Urin identifiziert. Der Metabolismus von Folpet in Ratten erfolgt im ersten Schritt über die Abspaltung der Trichloromethylthio (TCMT)-Gruppe wodurch der Metabolit Phthalimid entsteht. Im europäischen Bewertungsverfahren herrschte die Meinung vor, dass die toxikologischen Eigenschaften von Folpet (besonders die stark reizende Eigenschaft) durch die abgespaltene TCMT-Gruppe bestimmt werden, die rasch mit Thiolen reagiert, wodurch das hoch reaktive Thiophosgen entsteht. Das kanzerogene Potenzial und die potenziell entwicklungstoxische Eigenschaft von Folpet werden

beide auf die Entstehung von Thiophosgen zurückgeführt, dessen stark reizende Eigenschaften schlussendlich für die Entstehung von Dünndarmtumoren in Mäusen sowie für Beeinträchtigung der Darmflora in Kaninchen (wodurch Effekte auf Föten zurückzuführen seien) verantwortlich gemacht werden. Phthalimid enthält nicht die TCMT-Gruppe, daher wurde schlussgefolgert, dass Phthalimid keine kanzerogenen und keine entwicklungstoxischen Effekte hervorrufen würde.

Durch die Ringöffnung des Phthalimid-Moleküls entstehen die zwei nachfolgenden Metaboliten Phthalamssäure und Phthalsäure. Phthalamssäure wurde im Rattenkörper zu ca. 2,4 % im Urin identifiziert, Phthalsäure zu ca. 4,4 %. Weder Phthalamssäure noch Phthalsäure enthalten die reaktive TCMT-Gruppe. Daher wurde im europäischen Bewertungsverfahren, ohne Berücksichtigung etwaiger Daten, und in Anlehnung an Schlussfolgerungen zu Phthalimid festgehalten, dass sie keine kanzerogenen und keine entwicklungstoxischen Effekte hervorrufen würden.

Im europäischen Bewertungsverfahren von 2009 wurde entschieden, dass Phthalimid, Phthalamssäure und Phthalsäure eine geringere Toxizität als Folpet aufweisen und nicht relevante Metaboliten sind, für die im Sinne des Vorsorgeprinzips der ADI-Wert der Muttersubstanz Folpet (0,1 mg/kg KG/Tag) herangezogen werden kann.

Auf Basis dieses ADI-Werts kann für alle drei Metaboliten eine MTK von in Summe 133 µg/l abgeleitet werden.

5.20 GLYPHOSAT

Factsheet

EU-Genehmigung	7/01/2002
EU-Erneuerung	31/12/2015
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Phosphomonoglycine
Kultur	Landwirtschaftlich genutzte Flächen und Nicht-Kulturland
Inverkehrbringungsmenge 2012	Sehr hoch (> 100 t)
Produkte	Keeper Unkrautfrei, Unkraut-Entferner, Technolit Glyphosat 360, Glyfos, Roundup Alphee, Clinic, Tender GB Ultra, Touchdown Quattro, Vorox Unkrautfrei Direkt, Boom efekt, Ustinex-Totalunkrautfrei, Taifun forte, Unkrautsalz flüssig, Dominator NeoTec, Thunderbolt, Ustinex Saison-Unkrautfrei AL, Vorox Unkrautfrei Direkt AF, Vorox Gierschfrei, Kyleo, Roundup Easy, Roundup UltraMax, Roundup Speed, Roundup Ultra, Roundup LB Plus, Roundup PowerFlex, Unkrautsalz flüssig Spray
EFSA-Schlussfolgerung	-

5.20.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Glyphosat wurde mit Richtlinie 2001/99/EG (EU, 2001) vom 20. November 2001 in Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für Glyphosat liegt eine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) vor: Glyphosat ist gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) mit Xi, R41 (Gefahr ernster Augenschäden) bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Eye Dam. 1, H318 (Verursacht schwere Augenschäden) eingetragen.

5.20.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Glyphosat wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Deutschland) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.20.2-1):

- Aminomethylphosphonsäure (AMPA)

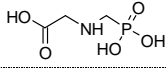
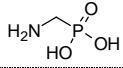
Aufgrund der EU-Wirkstoffbewertung zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Glyphosat bzw. seinem Metaboliten haben die Mitgliedstaaten entsprechend der Durchführungsverordnung 540/2011 (EU, 2011b) „*besonders auf den Grundwasserschutz in gefährdeten Gebieten, insbesondere im Hinblick auf Anwendungen in Nicht-Kulturland, zu achten.*“

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) ergaben ein vernachlässigbares Austragspotential für Glyphosat und seinen Metaboliten Aminomethylphosphonsäure.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden weder Glyphosat noch Aminomethylphosphonsäure analysiert.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Glyphosat hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 3.20.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Glyphosat	- / 1071-83-6		< 0,1	k.A.	< 0,1	n.a.	n.a.	-
Aminomethylphosphonsäure	AMPA / 1066-51-9		< 0,1	k.A.	< 0,1	n.a.	n.a.	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwassernahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

5.20.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Für den Wirkstoff Glyphosat liegt keine EFSA-Schlussfolgerung vor. Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung kam der Rapporteur (RMS Deutschland) jedoch zum Schluss, dass Aminomethylphosphonsäure als nicht relevant hinsichtlich biologischer (herbizider) Aktivität einzustufen ist.

5.20.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Zum Metaboliten Aminomethylphosphonsäure wurde im Auftrag des BMG (GZ BMG-75310/0025-II/B/7/2010) eine toxikologische Stellungnahme im Jahr 2010 durch die AGES, I-PSM, verfasst (I-PSM 1728/10 vom 25.8.2010). Seitdem wurden keine neuen Daten vorgelegt/evaluiert. Die Bewertung aus dem Jahr 2010 hat somit weiterhin ihre Gültigkeit.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (Erstbewertung, 1998, und Erneuerungsverfahren, 2013, beides RMS Deutschland) wurden für den Metaboliten Aminomethylphosphonsäure folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 5000 mg/kg KG/Tag
- LD₅₀ oral (Maus) > 5000 mg/kg KG/Tag
- LD₅₀ dermal (Ratte) > 2000 mg/kg KG/Tag
- Hautreizung (Kaninchen): keine
- Augenreizung (Kaninchen): leicht reizend
- Hautsensibilisierung (M&K-Test, Meerschweinchen): nicht hautsensibilisierend
- 14-Tage-Studie (Ratte):
 - NOAEL = 2000 mg/kg KG/Tag (basierend auf reduzierter Futteraufnahme und auf reduzierter Gewichtszunahme bei 4000 mg/kg KG/Tag)
- 28-Tage-Studie (Ratte):
 - NOAEL = 100 mg/kg KG/Tag (basierend auf reduzierter Gewichtszunahme in Weibchen und erhöhtem Nierengewicht in Männchen bei 350 mg/kg KG/Tag)
- 90-Tage-Studie (Ratte, Testsubstanz verabreicht über Futter):
 - NOAEL = 400 mg/kg KG/Tag (basierend auf Mortalitäten, klinischen Zeichen, reduzierter Futteraufnahme, reduzierter Gewichtszunahme und epithelialer Hyperplasie der Harnblase und des Nierenbeckens bei 1200 g/kg KG/Tag)
- 90-Tage-Studie (Ratte, Testsubstanz verabreicht über Schlundsonde):
 - NOAEL > 1000 mg/kg KG/Tag (höchste getestete Dosis)
- 28-Tage-Studie (Hund, Testsubstanz verabreicht über Kapsel):
 - NOAEL = 100 mg/kg KG/Tag (basierend auf Anämie bei 300 mg/kg KG/Tag)
- 90-Tage-Studie (Hund, Testsubstanz verabreicht über Kapsel):
 - NOAEL = 296 mg/kg KG/Tag (höchste getestete Dosis)

- AMES-Test (3x): Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ
- In-vitro-UDS-Test: Negativ
- Maus-Micronucleus-Test in vivo (2x): Negativ
- Entwicklungstoxizität (Ratte):
 - NOAEL (maternal) = 1000 mg/kg KG/Tag (höchste getestete Dosis)
 - NOAEL (fetal) = 1000 mg/kg KG/Tag (höchste getestete Dosis, keine teratogene Eigenschaften)
- Entwicklungstoxizität (Ratte):
 - NOAEL (maternal) = 150 mg/kg KG/Tag (basierend auf klinischen Zeichen wie Haarverlust und weicher Stuhl bei 400 mg/kg KG/Tag)
 - NOAEL (fetal) = 400 mg/kg KG/Tag (basierend auf reduziertem Körpergewicht bei 1000 mg/kg KG/Tag, keine teratogene Eigenschaften)
- Entwicklungstoxizität (Ratte):
 - NOAEL (maternal) = 1000 mg/kg KG/Tag (höchste getestete Dosis)
 - NOAEL (fetal) = 1000 mg/kg KG/Tag (höchste getestete Dosis, keine teratogene Eigenschaften)

Aufgrund der vorhandenen Datenlage zu Aminomethylphosphonsäure kam man im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung zum Ergebnis, dass Aminomethylphosphonsäure und Glyphosat zumindest eine vergleichbare Toxizität haben. Es ergaben sich auch keine Hinweise auf unterschiedliche Zielorgane bzw. Ziel-Organsysteme. Aminomethylphosphonsäure selber wird in der Ratte nur zu einem sehr geringen Anteil (< 0,5 % der verabreichten Radioaktivität) aus Glyphosat metabolisiert.

Im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung wurde für den Metaboliten kein eigenständiger ADI-Wert abgeleitet. Unter Berücksichtigung sämtlicher Daten wurde jedoch für eine allfällige Risikobewertung der derzeitige ADI-Wert von Glyphosat (0,3 mg/kg KG/Tag) herangezogen. Im Erneuerungsverfahren für den Wirkstoff Glyphosat (2013) hat der RMS Deutschland den Vorschlag gemacht, den ADI-Wert von 0,3 mg/kg KG/Tag auf 0,5 mg/kg KG/Tag zu erhöhen. Basierend auf dem derzeitigen ADI-Wert von Glyphosat (0,3 mg/kg KG/Tag) liegt die MTK für Aminomethylphosphonsäure im Grund- und Trinkwasser bei 400 µg/l.

5.21 ISOPROTURON

Factsheet

EU-Genehmigung	1/01/2003
EU-Erneuerung	31/12/2015
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Phenylharnstoffe
Kultur	Getreide, Gemüse
Inverkehrbringungsmenge 2012	Hoch (25 – 100 t)
Produkte	Alon flüssig, Azur, Protugan, Isofox, Solar
EFSA-Schlussfolgerung	-

5.21.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Isoproturon wurde mit Richtlinie 2002/18/EG (EU, 2002a) vom 22. Februar 2002 in Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für Isoproturon liegt eine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) vor: Isoproturon ist gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) mit Xn, R40 (Verdacht auf krebserzeugende Wirkung) bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Carc. 2, H351 (Kann vermutlich Krebs erzeugen) eingetragen.

5.21.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Isoproturon wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Deutschland) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.21.2-1):

- Isoproturon-Desmethyl (DM-IPU, M1)

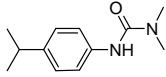
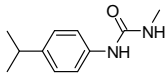
Aufgrund der EU-Wirkstoffbewertung zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Isoproturon bzw. seinen Metaboliten haben die Mitgliedstaaten entsprechend der Durchführungsverordnung 540/2011 (EU, 2011b) „auf den Grundwasserschutz zu achten, wenn der Wirkstoff in Regionen mit empfindlichen Böden und/oder schwierigen Klimabedingungen oder höheren Anwendungsprozentsätzen, als sie im Beurteilungsbericht vorgegeben sind, ausgebracht wird, und ggf. Maßnahmen zur Risikobegrenzung zu ergreifen.“

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Wintergetreide, 1,5 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für den Metaboliten Isoproturon-Desmethyl bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen von etwa 0,5 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden für Isoproturon-Desmethyl keine Überschreitungen der BG festgestellt.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Isoproturon hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 3.21.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Isoproturon	- / 34123-59-6		< 0,01	0,1 - 1	< 0,1	0,0	0,0	-
Isoproturon-Desmethyl	DM-IPU, M1 / 34123-57-4		< 0,01	< 0,1	0,1 - 1	0,0	0,0	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwassernahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

5.21.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Für den Wirkstoff Isoproturon liegt keine EFSA-Schlussfolgerung vor. Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung kam der Rapporteur (RMS Deutschland) jedoch zum Ergebnis, dass der Metabolit Isoproturon-Desmethyl biologisch relevant ist. In einem biologischen Screening-Test (Vorauslauf und Nachauflauf) wurden Aufwandmengen von ca. 300, 625, 1250 und 2500 g/ha an Isoproturon-Desmethyl sowie der Muttersubstanz Isoproturon auf Testpflanzen (Ackerfuchsschwanzgras, Weizen) appliziert. Im Vorauslauf-Verfahren wurden sechs Tage nach Aufgang der Testpflanzen für Isoproturon-Desmethyl herbizide Effekte bei beiden Testpflanzen festgestellt, die gleich oder größer 50 % der Wirksamkeit der Muttersubstanz waren. Auch 15 Tage nach dem Aufgang wurde bei Ackerfuchsschwanzgras eine biologische Aktivität festgestellt. Auch im Nachauflauf-Verfahren wurden fünf Tage nach Applikation von Isoproturon-Desmethyl mit einer Aufwandmenge von 2500 g/ha herbizide Effekte bei Ackerfuchsschwanzgras und Weizen beobachtet, die 50 % der Aktivität der Muttersubstanz überstiegen. 15 Tage nach der Anwendung zeigte der Metabolit bei einer Aufwandmenge von ca. 300 g/ha bereits höhere herbizide Effekte als die Muttersubstanz bei Ackerfuchsschwanzgras und bei Weizen. Isoproturon-Desmethyl ist damit als biologisch relevant zu bewerten.

5.21.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Deutschland) wurden für den Metaboliten Isoproturon-Desmethyl folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) = 541 mg/kg KG/Tag (Mittelwert Weibchen/Männchen)
- AMES-Test: Negativ

Isoproturon-Desmethyl zeigt im Test für akut orale Toxizität eine höhere Toxizität als Muttersubstanz Isoproturon (LD₅₀ oral > 2000 mg/kg KG/Tag). Zur Ermittlung der Genotoxizität liegt nur ein Test für Genmutation in Bakterien vor, dessen Ergebnis negativ war.

Aufgrund der Einstufung und Kennzeichnung der Muttersubstanz Isoproturon und in Ermangelung der Studien zum Metaboliten, die zeigen, dass der Metabolit keine kanzerogenen Eigenschaften besitzt, wird Isoproturon-Desmethyl als humantoxikologisch relevanter Metabolit bewertet.

5.22 ISOXABEN

Factsheet

EU-Genehmigung	01/06/2011
EU-Erneuerung	31/05/2021
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Amide, Oxazole
Kultur	Obstbau, Ölkürbis, Gehölze
Inverkehrbringungsmenge 2012	Gering (1 – 5 t)
Produkte	Flexidor, STAR Isoxaben
EFSA-Schlussfolgerung	http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1714.pdf

5.22.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Isoxaben wurde mit Richtlinie 2011/32/EG (EU, 2011a) vom 8. März 2011 in Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für Isoxaben besteht noch keine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f). Im Rahmen des europäischen Bewertungsverfahrens (2010) wurde kein Vorschlag für Einstufung und Kennzeichnung hinsichtlich humantoxikologischer Effekte unterbreitet.

5.22.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Isoxaben wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2010c) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.22.2-1):

- Isoxaben-Hydroxy
- 2,6-Dimethoxybenzamid
- Isoxaben-Oxypropyl
- Isoxaben-AEM-Hexenoyl
- Methoxyphenylpyrimidinol

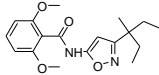
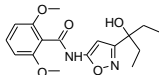

Aufgrund der EU-Wirkstoffbewertung zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Isoxaben bzw. seine Metaboliten haben die Mitgliedstaaten entsprechend der Durchführungsverordnung 540/2011 (EU, 2011b) „*besonders auf die mögliche Versickerung von Metaboliten in das Grundwasser zu achten. Die Anwendungsbedingungen umfassen gegebenenfalls Maßnahmen zur Risikobegrenzung.*“

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Ölkürbis, 0,375 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für die Metaboliten Isoxaben-Hydroxy und 2,6-Dimethoxybenzamid bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen von etwa 2 bzw. 0,6 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist. Das Austragspotential für die drei anderen Metaboliten (Isoxaben-Oxypropyl, Isoxaben-AEM-Hexenoyl, Methoxyphenylpyrimidinol) ist entsprechend Berechnungen mit GeoPEARL-Austria vernachlässigbar.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden weder Isoxaben noch seine Metaboliten analysiert.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Isoxaben hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 5.22.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)	(µg/l)	> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Isoxaben	- / 82558-50-7		< 0,1	< 0,1	< 0,1	n.a.	n.a.	-
Isoxaben-Hydroxy	M01 / k.A.		1 – 3	< 0,1	1 – 3	n.a.	n.a.	-
2,6-Dimethoxybenzamid	2,6-DMBA / 21864-67-5		0,1 – 1	k.A.	0,1 – 1	n.a.	n.a.	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwassernahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

5.22.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Die Metaboliten Isoxaben-Hydroxy und 2,6-Dimethoxybenzamid wurden im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2010c) als biologisch nicht relevant bewertet (keine herbizide Aktivität).

5.22.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2010c) wurden für den Metaboliten Isoxaben-Hydroxy folgende Daten vorgelegt:

- AMES-Test: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ
- Chromosomenabberation: Negativ

Da Wirkstoff Isoxaben weder als T+, T oder CMR eingestuft ist, ist der Metabolit Isoxaben-Hydroxy im ersten Schritt nicht relevant. Der Metabolit Isoxaben-Hydroxy wurde nicht im Rattenmetabolismus identifiziert. In drei Genotoxizitätsstudien in vitro konnte gezeigt werden, dass der Metabolit keine genotoxischen Eigenschaften hat. Obwohl der Metabolit Isoxaben-Hydroxy im Rattenmetabolismus nicht identifiziert wurde, wurde im EU-Bewertungsverfahren (2010) schlussgefolgert, dass bei dem Metaboliten durch seine strukturelle Ähnlichkeit zu Isoxaben (Isoxaben-Hydroxy ist hydroxylierter Wirkstoff Isoxaben) keine anderen toxikologischen Eigenschaften als für Isoxaben zu erwarten sind und somit der ADI-Wert von Isoxaben (0,05 mg/kg KG/Tag) auch für den Metaboliten herangezogen werden kann.

Auf Basis dieses ADI-Werts ergibt sich für den Metaboliten Isoxaben-Hydroxy eine MTK von 66 µg/l.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2010c) wurden für den Metaboliten 2,6-Dimethoxybenzamid folgende Daten vorgelegt:

- AMES-Test: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ
- Chromosomenabberation: Negativ

Da Wirkstoff Isoxaben weder als T+, T oder CMR eingestuft ist, ist der Metabolit 2,6-Dimethoxybenzamid im ersten Schritt nicht relevant. 2,6-Dimethoxybenzamid wurde nicht im Rattenmetabolismus identifiziert. In drei Genotoxizitätsstudien in vitro konnte gezeigt werden, dass der Metabolit keine genotoxischen Eigenschaften hat.

2,6-Dimethoxybenzamid ist ein Spaltprodukt des Wirkstoffs Isoxaben. Aufgrund der begrenzten Datenlage zum Metaboliten und seiner geringer strukturellen Ähnlichkeit zu Isoxaben kann, bis auf Genotoxizität, keine Aussage hinsichtlich des toxikologischen Profils des Metaboliten gemacht werden. Im EU-Bewertungsverfahren (2010) wurde schlussgefolgert, dass die Datenlage ein Vorkommen des Metaboliten 2,6-Dimethoxybenzamid bis zu 0,75 µg/l im Grundwasser erlaubt.

Auf Basis dieser Daten kann für den Metaboliten 2,6-Dimethoxybenzamid eine MTK von 0,75 µg/l abgeleitet werden.

5.23 MANCOZEB

Factsheet	
EU-Genehmigung	01/07/2006
EU-Erneuerung	31/01/2018
Wirkungstyp	Fungizid
Stoffklasse	Dithiocarbamate
Kultur	Weinbau, Obstbau, Gemüse, Kartoffel, Zierpflanzen
Inverkehrbringungsmenge 2012	Sehr hoch (> 100 t)
Produkte	Acrobat MZ, Acrobat Plus WG, Areva MZ, Attrade-Mancozeb 75% WG, Belchim Cymoxanil-M, Curzate M WG, Dithane Neo Tec, Electis, Fantic M, Forum MZ WG, Galben M, Galben M 8-65, Manfil 75 WG, Manfil 80 WP, Moximate 725 WG, Moximate 725 WP, Nautile WG, Nautile WP, Orvego Duo, Palmas, Penncozeb 80 WP, Penncozeb DG, Profilux, Ridomil Gold MZ, Ridomil Gold MZ Pepite, Sportak FE, Valbon, Valis M, Zetanil WG
EFSA-Schlussfolgerung	-

5.23.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Mancozeb wurde mit Richtlinie 2005/72/EG (EU, 2005d) in den Anhang I der Richtlinie 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für den Wirkstoff Mancozeb besteht eine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f): Mancozeb ist gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) mit Xi, R43 (Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich) und Repr. Cat. 3, R63 (Kann das Kind im Mutterleib möglicherweise schädigen) eingestuft und gekennzeichnet. Mancozeb wurde in den Annex VI der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (EU, 2008f) aufgenommen und ist mit Skin Sens. 1, H317 (Kann allergische Hautreaktionen verursachen) und Repr. 2, H361d (Kann vermutlich das Kind im Mutterleib schädigen) eingestuft und gekennzeichnet.

5.23.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Mancozeb wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Italien) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.23.2-1):

- ETU
- EU
- EBIS

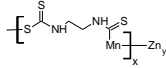



Aufgrund der EU-Wirkstoffbewertung zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Mancozeb bzw. seine Metaboliten haben die Mitgliedstaaten entsprechend der Durchführungsverordnung 540/2011 (EU, 2011b) „*besonders auf die mögliche Gefährdung des Grundwassers zu achten, wenn der Wirkstoff in Gebieten mit empfindlichen Böden und/oder unter extremen Witterungsbedingungen ausgebracht wird.*“

Das Austragspotential für die Metaboliten ETU, EU und EBIS in das Grundwasser ist entsprechend Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Kartoffel, 6,7 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) vernachlässigbar.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden weder Mancozeb noch seine Metaboliten analysiert.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Mancozeb hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 5.23.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Mancozeb	- / 8018-01-7		< 0,1	k.A.	< 0,1	n.a.	n.a.	-
Ethylenthioharnstoff	ETU / 96-45-7		< 0,1	0,1 – 1	< 0,1	n.a.	n.a.	-
Ethylenharnstoff	EU / 120-93-4		< 0,1	k.A.	< 0,1	n.a.	n.a.	-
Ethylendiisothiocyansulfid	EBIS / 33813-20-6		< 0,1	k.A.	< 0,1	n.a.	n.a.	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwassernahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

5.23.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Die biologische Aktivität der Metaboliten Ethylenthioharnstoff, Ethylenharnstoff und Ethylendiisothiocyansulfid wurde auf Grund des geringen Austragspotentials in der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Italien) bisher nicht berücksichtigt. Für die Beurteilung der fungiziden Aktivität der Metaboliten von Mancozeb liegen zurzeit keine Daten vor. Dem Vorsorgeprinzip entsprechend sind die Metaboliten von Mancozeb zurzeit als biologisch relevante Metaboliten zu bewerten.

5.23.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Der Metabolit Ethylenthioharnstoff wurde in Metabolismus-Studien an Ratten als Hauptmetabolit identifiziert (bis zu 43 % im Urin). Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Italien) wurden für Ethylenthioharnstoff folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) = 545 - 2400 mg/kg KG/Tag
- LD₅₀ dermal (Ratte) > 2000 mg/kg KG/Tag
- LD₅₀ inhalativ (Ratte) > 10,4 mg/L
- Hautreizung: Negativ
- Augenreizung: Negativ
- 90-Tage-Studie (Hund):
 - NOAEL = 0,39 mg/kg KG/Tag (basierend auf Inhibition der Schilddrüsenperoxidase, Hyperplasie und Hypertrophie der Schilddrüse, Hypertrophy der Leber und Anämie bei 6 mg/kg KG/Tag)
- 1-Jahr-Studie (Hund):
 - NOAEL = 0,18 mg/kg KG/Tag (basierend auf reduzierter Körpergewichtszunahme, erhöhtem Schilddrüsenengewicht sowie Schilddrüsenhypertrophie bei 1,79 mg/kg KG/Tag)
- AMES-Test: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ
- Chromosomenabberation: Negativ
- In-vitro-UDS-Test: Negativ

- Maus-Micronucleus-Test in vivo: Negativ
- 2-Jahres Studie (Ratte):
 - NOAEL = 0,37 mg/kg KG/Tag (basierend auf reduziertem T4 Spiegel, erhöhtem Spiegel von T3 und TSH, erhöhtem Schilddrüsengewicht, Schilddrüsenhyperplasie und Schilddrüsentumoren bei ca. 10 mg/kg KG/Tag)
- 2-Generationsstudie zu Reproduktionstoxizität (Ratte):
 - NOAEL (Reproduktion) > 4 mg/kg KG/Tag (keine Reproduktionstoxizität in der höchsten Dosis)
 - NOAEL (parental) = 0,2 mg/kg KG/Tag (basierend auf Schilddrüsenhyperplasie)
 - NOAEL (fetal) > 4 mg/kg KG/Tag (keine fetalen Effekte in der höchsten Dosis)
- Entwicklungstoxizität (Ratte):
 - NOAEL (maternal) > 50 mg/kg KG/Tag (keine Effekte in der höchst getesteten Dosis)
 - NOAEL (fetal) < 50 mg/kg KG/Tag (basierend auf erhöhten Inzidenzen für Missbildungen wie Gaumenspalten und Meningoencephalocele)
- Entwicklungstoxizität (Ratte):
 - NOAEL (maternal) > 40 mg/kg KG/Tag (keine Effekte in der höchst getesteten Dosis)
 - NOAEL (fetal) < 20 mg/kg KG/Tag (basierend auf erhöhten Inzidenzen für Missbildungen wie Hydrocephalie, Gaumenspalten, Micrognathie und Meningoencephalocele)

Es wurde für Ethylenthioharnstoff seitens des Expertengremiums ein eigener ADI-Wert von 0,002 mg/kg KG/Tag (basierend auf 1-Jahr-Studie an Hund) abgeleitet. Da Ethylenthioharnstoff aber Störungen im Hormonhaushalt der Schilddrüse sowie Hyperplasien und Tumoren der Schilddrüse hervorruft, muss davon ausgegangen werden, dass Ethylenthioharnstoff auch potenziell krebserzeugende Eigenschaften hat. Im Hinblick auf entwicklungstoxische Effekte ruft Ethylenthioharnstoff unter anderem Missbildungen im Nervensystem, sowie in den neuronalen Komponenten der Sinnesorgane in Föten, hervor (wahrscheinlich im Zusammenhang mit Störung des Schilddrüsenhormonhaushalts). Daher ist Ethylenthioharnstoff als Metabolit mit entwicklungstoxischen Eigenschaften und somit als humantoxikologisch relevanter Metabolit zu bewerten.

Der Metabolit Ethylendiisothiocyanatsulfid wurde in Metabolismus-Studien an Ratten bis zu max. 1,8 % im Urin identifiziert und ist der direkte Vorläufermetabolit von Ethylenthioharnstoff.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Italien) wurden für den Metaboliten Ethylendiisothiocyanatsulfid folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) = 240 mg/kg KG/Tag
- 30 -Tage-Studie (Ratte):
 - NOAEL = 67 mg/kg KG/Tag (basierend auf Mortalität, reversibler Paralyse der Hinterextremitäten und Effekten auf Schilddrüsen)
- 90 -Tage-Studie (Ratte):
 - NOAEL = 31 mg/kg KG/Tag (basierend auf Mortalität, reversibler Paralyse der Hinterextremitäten und Effekten auf Schilddrüsen)

Es wurde seitens des Expertengremiums schlussgefolgert, dass Ethylendiisothiocyanatsulfid eine vergleichbare Toxizität wie die Muttersubstanz Mancozeb hat. Da keine Studien vorliegen, die das entwicklungstoxische Potenzial von Ethylendiisothiocyanatsulfid aufklären würden, und aufgrund der Einstufung von Mancozeb als entwicklungstoxisch, wird Ethylendiisothiocyanatsulfid als ein humantoxikologisch relevanter Metabolit bewertet.

Der Metabolit Ethylenharnstoff wurde in Metabolismus-Studien an Ratten bis zu max. 13 % im Urin identifiziert. Es entsteht durch den Abbau von Ethylenthioharnstoff und enthält keinen Thionamid-Teil. Für den Metaboliten Ethylenharnstoff konnten im Bewertungsbericht des Berichterstattenden Mitgliedstaats Italien keine Studienevaluierungen gefunden werden. Der Berichterstattende Mitgliedstaat Italien führt lediglich die Vermutung an, dass Ethylenharnstoff durch das Fehlen des Thionamid-Teils wahrscheinlich keine Effekte auf Schilddrüsenperoxidasen hat. Da keine Studien vorliegen, die das entwicklungstoxische Potenzial von Ethylenharnstoff aufklären würden, und aufgrund der Einstufung von Mancozeb als entwicklungstoxisch, wird Ethylenharnstoff als ein humantoxikologisch relevanter Metabolit bewertet.

Aufgrund der vorhandenen Datenbasis sind alle drei Metaboliten von Mancozeb (Ethylenthioharnstoff, Ethylendiisothiocyanatsulfid und Ethylenharnstoff) als humantoxikologisch relevante Metaboliten zu bewerten.

5.24 METALAXYL-M

Factsheet

EU-Genehmigung	01/10/2002
EU-Erneuerung	31/12/2015
Wirkungstyp	Fungizid
Stoffklasse	Acylaminosäuren, Anilide
Kultur	Kartoffel, Mais, Ölkürbis, Gemüse, Ackerbohne, Hopfen, Wein, Zierpflanzen
Inverkehrbringungsmenge 2012	Gering (1 – 5 t)
Produkte	Ridomil Gold Combi, Ridomil Gold Combi Pepite, Ridomil Gold MZ, Ridomil Gold MZ Pepite, Maxim XL, Epok, Fonganyl Gold
EFSA-Schlussfolgerung	-

5.24.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Metalaxyl-M wurde mit Richtlinie 2002/64/EG (EU, 2002c) vom 15. Juli 2002 in Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für Metalaxyl-M besteht eine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f): Metalaxyl-M ist gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) hinsichtlich seiner humantoxikologischen Eigenschaften als Xn, R22 (Gesundheitsschädlich beim Verschlucken) und Xi, R41 (Gefahr ernster Augenschäden), bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Acute Tox. 4, H302 (Gesundheitsschädlich beim Verschlucken) und Eye Dam. 1, H318 (Verursacht schwere Augenschäden) eingetragen. Das Erneuerungsverfahren für die Genehmigung des Wirkstoffs Metalaxyl-M ist zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Berichts (2014) im Gange (eventuelle neue Vorschläge zu Einstufung und Kennzeichnung sind derzeit noch in Diskussion).

5.24.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Metalaxyl-M wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Belgien) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.24.2-1):

- NOA 409045 (Racemat CGA 62826)
- SYN 546520 (Racemat CGA 108906)

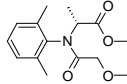
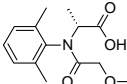
Aufgrund der EU-Wirkstoffbewertung zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Metalaxyl-M bzw. seine Metaboliten haben die Mitgliedstaaten entsprechend der Durchführungsverordnung 540/2011 (EU, 2011b) „*besonders auf die Gefahr einer Verschmutzung des Grundwassers durch den Wirkstoff oder seine Abbauprodukte CGA 62826 und CGA 108906 zu achten, wenn der Wirkstoff in Gebieten mit empfindlichen Böden und/oder schwierigen Witterungsbedingungen ausgebracht wird. Gegebenenfalls sind Maßnahmen zur Risikobegrenzung zu treffen.*“

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Kartoffel, 0,4 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für den Metaboliten NOA 409045 bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen von etwa 0,4 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist. Das Austragspotential für SYN 546520 liegt entsprechend Berechnungen mit GeoPEARL-Austria bei etwa 0,1 µg/l.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden die Metaboliten von Metalaxyl-M nicht analysiert, Metalaxyl-M selbst wurde nicht über der BG detektiert.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Metalaxyl-M hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 5.24.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)	(µg/l)	> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Metalaxyl-M	- / 70630-17-0		< 0,1	< 0,1	< 0,1	0,0	0,0	-
NOA 409045	CGA 62826 ^d / 75596-99-5, 87764-37-2 ^d		3 – 10	3 – 10 ^e	0,1 – 1	n.a.	n.a.	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwassernahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

^d Racemat

^e Lysimeterstudie mit Metalaxyl (Racemat), Ergebnis für CGA 62826 (Racemat)

5.24.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Die biologische Aktivität des Metaboliten NOA 409045 wurde bisher in der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Belgien) nicht berücksichtigt. Für die Beurteilung der fungiziden Aktivität liegt jedoch eine Studie vor. Diese wurde entsprechend der nationalen französischen Richtlinie CTB (Konzept 1999) erstellt. Dabei wurde die Wirksamkeit des Metaboliten im Vergleich zur Muttersubstanz gegen die Pflanzenpathogene *Plasmopara viticola* und *Phytophthora infestans* an Wein bzw. Kartoffel im Glashaus getestet. Die vorliegende Studie lässt den Schluss zu, dass NOA 409045 als nicht relevant hinsichtlich einer fungiziden Aktivität einzustufen ist.

5.24.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Belgien) wurden für den Metaboliten NOA 409045 folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 2000 mg/kg KG/Tag
- 28-Tage-Studie, Ratte:
 - NOAEL = 1000 mg/kg KG/Tag (höchste getestete Dosis)
- AMES-Test: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ
- Chromosomenabberation: Positiv (ohne S9-Mix)

Der Metabolit NOA 409045 wurde im Rattenmetabolismus zu max. 5 % im Urin identifiziert. NOA 409045 entsteht aus Metalaxyl-M durch die Demethylierung der Ester-Gruppe. NOA 409045 hat eine höhere LD₅₀ (> 2000 mg/kg KG/Tag) als Metalaxyl-M (375 mg/kg KG/Tag). In den zwei Genotoxizitätstests, die zu diesem Metaboliten durchgeführt wurden, war NOA 409045 nicht genotoxisch, es war jedoch positiv im Test für klastogene Effekte. In der 28-Tage Studie mit NOA 409045 an Ratten wurden keine Effekte in der höchst getesteten Dosis (1000 mg/kg KG/Tag) beobachtet, während in der 28-Tage Studie mit der Muttersubstanz Metalaxyl-M der NOAEL bei 50 mg/kg KG/Tag lag.

Im Rahmen des Erneuerungsverfahrens (im Gange) wird hinterfragt, ob NOA 409045 auch in vivo das klastogene Potenzial hat. Dazu besteht weiterer Abklärungsbedarf.

Aufgrund der vorhandenen Datenlage und sich daraus ergebenden Unsicherheiten ist der Metabolit NOA 409045 zum derzeitigen Stand des Wissens als ein humantoxikologisch relevanter Metabolit zu bewerten.

5.25 METAMITRON

Factsheet

EU-Genehmigung	01/09/2009
EU-Erneuerung	31/08/2019
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Triazinone
Kultur	Futterrübe, Zuckerrübe, Beta-Rüben, Erdbeeren,
Inverkehrbringungsmenge 2012	Sehr hoch (> 100 t)
Produkte	Beetix SC, Betanal Quattro, Goltix Gold, Goltix Titan, Goltix compact
EFSA-Schlussfolgerung	http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/185r.htm

5.25.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Metamitron wurde mit Richtlinie 2008/125/EG (EU, 2008g) in Anhang I der Richtlinie 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für den Wirkstoff Metamitron besteht eine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f): Metamitron ist gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) mit Xn, R22 (Gesundheitsschädlich beim Verschlucken) bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Acute Tox. 4, H302 (Gesundheitsschädlich beim Verschlucken) eingetragen.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2008d) wurde zusätzlich vorgeschlagen, Metamitron mit Xn, R20 (Gesundheitsschädlich beim Einatmen) bzw. Acute Tox. 4, H332 (Gesundheitsschädlich beim Einatmen) einzustufen und zu kennzeichnen. Dieser zusätzliche Einstufungs- und Kennzeichnungsvorschlag hätte jedoch keine Neubewertung der Relevanz der Metaboliten zur Folge.

5.25.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Metamitron wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2008d) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.25.2-1):

- Metamitron-Desamino (DES)

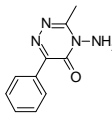
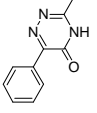
Basierend auf der EU-Wirkstoffbewertung zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Metamitron bzw. seine Metaboliten haben die Mitgliedstaaten entsprechend der Durchführungsverordnung 540/2011 (EU, 2011b) „auf den Schutz des Grundwassers zu achten, wenn der Wirkstoff in Gebieten mit empfindlichen Böden und/oder unter schwierigen klimatischen Bedingungen ausgebracht wird. Die Zulassungsbedingungen umfassen gegebenenfalls Maßnahmen zur Risikobegrenzung.“

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Zuckerrübe, 3,5 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für den Metabolit Metamitron-Desamino selbst bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen nicht mit Jahresmittelkonzentrationen über 0,1 µg/L im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden für Metamitron-Desamino bei 1,0 % der Grundwasser-Messstellen Konzentrationen über der BG gemessen, die max. Konzentration lag mit 0,043 µg/l allerdings unter dem Schwellenwert von 0,1 µg/l.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Metamitron hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 5.25.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Metamitron	- / 41394-05-2		< 0,1	k.A.	< 0,1	1,0	0,5	0,187
Metamitron-Desamino	DES / 36993-94-9		< 0,1	k.A.	< 0,1	1,0	0,0	0,043

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwassernahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

5.25.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Der Metabolit Metamitron-Desamino wurde im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2008d) als biologisch nicht relevant bewertet (keine herbizide Aktivität).

5.25.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Der Metabolit Metamitron-Desamino ist der erste Metabolit, der beim Metabolismus von Metamitron im Rattenkörper entsteht. Metamitron-Desamino entsteht durch eine Desaminierung von Metamitron und ist im Rattenmetabolismus zu ca. 10 % vorhanden. Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2008d) wurde der Metabolit als nicht relevant angesehen. Da Metamitron-Desamino einer der Hauptmetaboliten im Rattenkörper ist, wird davon ausgegangen, dass die Toxizität des Metaboliten durch die toxikologischen Studien mit der Muttersubstanz Metamitron abdeckt ist.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2008d) wurden für den Metaboliten Metamitron-Desamino zusätzlich folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte): 4325 mg/kg KG/Tag

Im Test für akut orale Toxizität weist Metamitron-Desamino eine höhere LD₅₀ (4325 mg/kg KG) als die Muttersubstanz Metamitron (LD₅₀ = 1183 mg/kg KG) auf. Aufgrund der vorhandenen Datenbasis ist Metamitron-Desamino ein nicht relevanter Metabolit für den eine MTK im Grund- und Trinkwasser abgeleitet werden kann. Da die Toxizität des Metaboliten durch die toxikologischen Studien mit dem Wirkstoff Metamitron abgedeckt ist, wird für den Metaboliten als Worst Case Annahme der ADI-Wert der Muttersubstanz Metamitron (0,03 mg/kg KG/Tag) herangezogen. Basierend auf dem ADI-Wert der Muttersubstanz liegt die MTK für Metamitron-Desamino im Grund- und Trinkwasser bei 40 µg/l.

5.26 METAZACHLOR

Factsheet

EU-Genehmigung	1/08/2009
EU-Erneuerung	31/07/2019
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Chloracetamide
Kultur	Raps, Kohlgemüse
Inverkehrbringungsmenge 2012	Hoch (25 – 100 t)
Produkte	Butisan, Rapsan 500 SC, Fuego, Fuego Top, Butisan Kombi, Butisan Top, Butisan Gold
EFSA-Schlussfolgerung	http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/145r.htm

5.26.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Metazachlor wurde mit Richtlinie 2008/116/EG (EU, 2008e) vom 15. Dezember 2008 in Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). In der EFSA-Schlussfolgerung (EFSA, 2008a) zu Metazachlor wurde seitens der Experten vorgeschlagen, Metazachlor gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) mit Xn, R40 (Verdacht auf krebserzeugende Wirkung) und Xi, R43 (Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich) bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Carc. 2, H351 (Kann vermutlich Krebs erzeugen) und Skin Sens. 1, H317 (Kann allergische Hautreaktionen verursachen) einzustufen. Dieser Vorschlag erfolgte auf Basis der erhöhten Inzidenzen der Lebertumoren in weiblichen Wistar Ratten, unterstützt durch leicht erhöhte Inzidenz der Tumoren der Nieren in männlichen CD1 Mäusen.

Basierend auf der EFSA-Schlussfolgerung wurde in der Richtlinie 2008/116/EG (EU, 2008e) vom 15.12.2008 folgendes festgehalten: *„Wird Metazachlor gemäß der Richtlinie 67/548/EWG unter dem Gefährlichkeitsmerkmal „Verdacht auf krebserzeugende Wirkung“ eingestuft, verlangen die betreffenden Mitgliedstaaten die Vorlage weiterer Informationen über die Relevanz der Metaboliten 479M04, 479M08, 479M09, 479M11 und 479M12 im Hinblick auf Krebs. Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass die Antragsteller der Kommission diese Informationen binnen sechs Monaten ab Bekanntgabe einer solchen Einstufungsentscheidung vorlegen.“*

Der berichterstattende Mitgliedstaat Großbritannien hat nach der Veröffentlichung der Richtlinie 2008/116/EG (EU, 2008e) den CLH-Bericht zu Metazachlor an die ECHA übermittelt. Mit 8. März 2011 wurde der RAC-Bericht veröffentlicht, in dem für Metazachlor die ExpertInnenmeinung aus dem Europäischen Peer Review (EFSA, 2008a) zur Einstufung und Kennzeichnung hinsichtlich humantoxikologischer Eigenschaften gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) mit Xn, R40 (Verdacht auf krebserzeugende Wirkung) und Xi, R43 (Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich) bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Carc. 2, H351 (Kann vermutlich Krebs erzeugen) und Skin Sens. 1, H317 (Kann allergische Hautreaktionen verursachen) bestätigt wurde. Im RAC Bewertungsbericht wird festgehalten, dass das kanzerogene Potenzial von Metazachlor vor allem auf Basis der erhöhten Inzidenzen der Lebertumoren in weiblichen Wistar Ratten abgeleitet wurde, und dass die Befunde in Nieren der männlichen CD1 Mäuse nur als unterstützende Befunde bewertet wurden. Es konnte kein klarer Wirkmechanismus für die Entstehung der Lebertumoren in weiblichen Ratten identifiziert werden. Es wurde jedoch davon ausgegangen, dass eine Kurzzeit-Exposition mit Metazachlor Hypertrophien der Leber und Induktionen der CYP-Enzyme P450 2B1 und 2B2 in weiblichen Ratten hervorrufen kann. Es wird postuliert, dass diese frühen Ereignisse die Voraussetzung für spätere Tumorentstehung sind.

Mit der Verordnung (EU) Nr. 618/2012 (EU, 2012) der Kommission vom 10. Juli 2012 zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (EU, 2008f) des Europäischen Parlaments und des Rates über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen zwecks Anpassung an den technischen und wissenschaftlichen Fortschritt wurde die aktualisierte harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung vom Metazachlor publiziert. Innerhalb der gegebenen Frist von 6 Monaten reichten die Dateninhaber die geforderten neuen Daten zum kanzerogenen Potential der fünf oben genannten Grundwassermetaboliten bei dem Berichterstattenden Mitgliedsstaat Großbritannien ein. Mit September 2013 wurde die Bewertung der neuen Daten vom RMS an die EFSA und die Mitgliedstaaten zum Kommentieren übermittelt. Als Ergebnis der Bewertung wurde festgehalten, dass aufgrund der neu eingereichten Daten, die Metaboliten Metazachlor-Säure

(BH479-4), Metazachlor-Sulfonsäure (BH479-8) und BH479-12 als nicht relevante Metaboliten angesehen werden können. Die Metaboliten BH479-9 und BH479-11 hingegen wurden als relevante Metaboliten hinsichtlich des möglichen kanzerogenen Potentials bewertet.

5.26.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Metazachlor wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2008a) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.26.2-1):

- Metazachlor-Sulfonsäure (BH479-8)
- Metazachlor-Säure (BH479-4)
- BH479-9
- BH479-11
- BH479-12







Aufgrund der EU-Wirkstoffbewertung zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Metazachlor bzw. seine Metaboliten haben die Mitgliedstaaten entsprechend der Durchführungsverordnung 540/2011 (EU, 2011b) „auf den Schutz des Grundwassers zu achten, wenn der Wirkstoff in Gebieten mit empfindlichen Böden und/oder unter besonderen klimatischen Bedingungen ausgebracht wird. Die Zulassungsbedingungen sollten Maßnahmen zur Risikobegrenzung umfassen, und in empfindlichen Gebieten müssen gegebenenfalls zur Überprüfung möglicher Grundwasserkontamination durch die Metaboliten 479M04, 479M08, 479M09, 479M11 und 479M12 Überwachungsprogramme eingeleitet werden.“

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Raps, 1 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für die Metaboliten Metazachlor-Sulfonsäure und Metazachlor-Säure bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen von etwa 5 bzw. 4 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist. Die Metaboliten BH479-9, BH479-11 und BH479-12 konnten aufgrund fehlender Daten zu deren Stoffeigenschaften nicht mit GeoPEARL-Austria verrechnet werden. Basierend auf Vergleichen mit Lysimeterstudien, die im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung eingereicht wurden, sind Jahresmittelkonzentrationen für BH479-9, BH479-11 und BH479-12 über 0,1 µg/l im grundwassernahem Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen nicht auszuschließen. Bestätigende Daten („confirmatory data“, hier Monitoringstudien in Deutschland und Frankreich), die nachträglich zur EFSA-Schlussfolgerung (EFSA, 2008a) vorgelegt wurden lassen allerdings den Schluss zu, dass für BH479-9 und BH479-11 Jahresmittelkonzentrationen über 0,1 µg/l im grundwassernahem Sickerwasser selbst bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen eher auszuschließen sind.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden für die Metaboliten Metazachlor-Sulfonsäure und Metazachlor-Säure in 6,5 bzw. 5,5 % der Grundwasser-Messstellen Überschreitungen des Schwellenwerts von 0,1 µg/l festgestellt (9,0 bzw. 14,4 % über der BG, maximale Konzentration 1,44 bzw. 0,493 µg/l). Die Metaboliten BH479-9, BH479-11 und BH479-12 wurde nicht analysiert.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Metazachlor hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 5.26.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Metazachlor	- / 67129-08-2		< 0,1	< 0,1	< 0,1	1,0	1,0	2,9
Metazachlor-Sulfonsäure	ESA, BH479-8 / 172960-62-2		3 – 10	3 – 10 ^d	3 – 10	9,0	6,5	1,44
Metazachlor-Säure	OA, BH479-4 / 1231244-60-2		3 – 10	3 – 10 ^d	3 – 10	14,4	5,5	0,493
BH479-9	- / k.A.		< 0,1 ^d	< 0,1 ^d	0,1 – 1 ^e	n.a.	n.a.	-
BH479-11	- / k.A.		< 0,1 ^d	< 0,1 ^d	0,1 – 1 ^e	n.a.	n.a.	-
BH479-12	- / k.A.		1 – 3 ^d	0,1 – 1 ^d	0,1 – 1 ^e	n.a.	n.a.	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwasser-nahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

^d Grundwassermonitoring in Deutschland und in Frankreich (bestätigende Daten („confirmatory data“) zur EFSA-Schlussfolgerung)

^e Abschätzung (Lysimeterstudie)

5.26.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Die Metaboliten Metazachlor-Sulfonsäure, Metazachlor-Säure, BH479-9, BH479-11 und BH479-12 wurden im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2008a) als biologisch nicht relevant bewertet (keine herbizide Aktivität).

5.26.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Zu den Metaboliten Metazachlor-Sulfonsäure, Metazachlor-Säure, BH479-9, BH479-11 und BH479-12 wurde im Auftrag des BMG (GZ BMG-75310/0011-II/B/13/2011) eine humantoxikologische Stellungnahme im Jahr 2011 durch die AGES, I-PSM, verfasst (I-PSM 1248/2011 vom 11.5.2011). In dieser wurden sämtliche Metaboliten von Metazachlor, aufgrund der damals eingeschränkten Datenlage zu ihrem kanzerogenen Potential, als humantoxikologisch relevant bewertet. Im Rahmen des Europäischen Peer Reviews wurden 2013 bestätigende Informationen („confirmatory data“) zur EFSA-Schlussfolgerung (EFSA, 2008a) vorgelegt, die eine Neubewertung der humantoxikologischen Relevanz (siehe unten) zur Folge hat. Die Bewertung aus 2011 hat somit keine Gültigkeit mehr.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2008a, und bestätigende Informationen zur EFSA-Schlussfolgerung, RMS Großbritannien) wurden für den Metaboliten Metazachlor-Säure folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 2000 mg/kg KG/Tag
- 28-Tage-Studie (Wistar Ratte) mit der Satellitengruppe (14 Tage) zwecks Prüfung der Enzyminduktion:
 - Keine Effekte auf Leber, Niere oder Induktion der Leberenzyme CYP 450 2B1 und 2B2 (höchste getestete Dosis 1128 mg/kg KG/Tag im Männchen und 1174 mg/kg KG/Tag in Weibchen)
- 28-Tage-Studie (CD1 Maus):
 - Keine histopathologischen Effekte auf Nieren, NOAEL = 348 mg/kg KG/Tag in Männchen und 426 mg/kg KG/Tag in Weibchen, basierend auf gesenktem Bilirubinspiegel im Blut (16 %) und minimaler Leberhypertrophie in Männchen und gesenktem Cholesterinspiegel in Weibchen bei 1005 bzw. 1595 mg/kg KG/Tag)
- 7, 28 und 91-Tage-Studie (CD1 Maus, Männchen):
 - Keine histopathologischen Effekte auf Nieren, NOAEL = 348 mg/kg KG (höchste (einzig getestete) Dosis)
- AMES-Test (2x): Negativ
- Chromosomenabberation: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ
- Maus-Micronucleus-Test in vivo: Negativ
- Teratogenität (Ratte):
 - Kein NOAEL, LOAEL (maternal) = 1000 mg/kg KG/Tag (basierend auf Effekten auf Futteraufnahme und Körpergewicht)
 - NOAEL (fetal) = 1000 mg/kg KG/Tag (höchste (einzig getestete) Dosis, keine teratogene Eigenschaften)

Metazachlor-Säure konnte in den Metabolismusstudien an Ratten im Urin zu max. 14,6 % in Männchen und max. 13,4 % in Weibchen gemessen werden. Nach einmaliger oraler Aufnahme zeigte M04 gleiche Toxizität verglichen mit der Muttersubstanz Metazachlor. Metazachlor-Säure war nicht genotoxisch in den vorgelegten *in vitro* und *in vivo* Studien. Die Gegenüberstellungen von vergleichbaren subchronischen Toxizitätsstudien zeigen für Metazachlor-Säure keine Effekte auf Leber, Niere oder Induktion der Leberenzyme CYP 450 2B1 und 2B2 in Ratten und keine Effekte auf Nieren in Mäusen.

Aufgrund der vorgelegten Daten kann abgeleitet werden, dass Metazachlor-Säure keine frühen Hypertrophie der Leber und Induktion der CYP-Enzyme P450 2B1 und 2B2 in weiblichen Ratten sowie keine histopathologischen Effekte in Nieren der Mäuse hervorruft, die im Fall der Muttersubstanz Metazachlor als notwendige Vorstufen zu Entstehung von Tumoren angesehen wurden. Obwohl in den Kurzzeitstudien Metazachlor-Säure niedrigere Toxizität als die Muttersubstanz Metazachlor aufweist, wird der ADI-Wert der Muttersubstanz Metazachlor (0,08 mg/kg KG/Tag) herangezogen.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2008a, und bestätigende Informationen zur EFSA-Schlussfolgerung) wurden für den Metaboliten Metazachlor-Sulfonsäure folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 2000 mg/kg KG/Tag
- 90-Tage-Studie (Wistar Ratte):
 - NOAEL = 992 mg/kg KG/Tag in Männchen (höchste getestete Dosis) und 382 mg/kg KG/Tag in Weibchen (basierend auf reduziertem Nierengewicht ohne histopathologische Befunde bei 992 mg/kg KG/Tag)
- 28-Tage-Studie (CD1 Maus):
 - Keine histopathologischen Effekte auf Nieren, NOAEL = 986 mg/kg KG/Tag in Männchen und 538 mg/kg KG/Tag in Weibchen, basierend auf reduziertem Körpergewicht und Zeichen der Anämie in Weibchen bei 1361 mg/kg KG/Tag)
- 7, 28 und 91-Tage-Studie (CD1 Maus, Männchen):
 - Keine histopathologischen Effekte auf Nieren, NOAEL = 437 mg/kg KG (höchste (einzig getestete) Dosis)
- AMES-Test (2x): Negativ
- Chromosomenabberation: Negativ

- Genmutation in Säugerzellen (2x): Negativ
- Maus-Micronucleus-Test in vivo: Negativ
- Teratogenität (Ratte):
 - NOAEL (maternal) > 585 mg/kg KG/Tag (höchste getestete Dosis)
 - NOAEL (fetal) = 195 mg/kg KG/Tag (basierend auf leicht erhöhtem Verlust nach Einnistung und leicht erhöhter späten Resorption der Föten bei 585 mg/kg KG/Tag, keine teratogene Eigenschaften)

Metazachlor-Sulfonsäure konnte in den Metabolismusstudien an Ratten im Urin zu max. 1,5 % in Männchen und max. 3,3 % in Weibchen gemessen werden (als Natrium-Salz). Nach einmaliger oraler Aufnahme zeigte Metazachlor-Sulfonsäure gleiche Toxizität wie die Muttersubstanz Metazachlor. Metazachlor-Sulfonsäure war nicht genotoxisch in den vorgelegten *in vitro* und *in vivo* Studien. Die Gegenüberstellungen von vergleichbaren subchronischen Toxizitätsstudien zeigen für den Metazachlor-Sulfonsäure keine histopathologischen Effekte auf Leber und Niere bei Ratten und keine Effekte auf Nieren in Mäusen.

Aufgrund der vorgelegten Daten kann abgeleitet werden, dass Metazachlor-Sulfonsäure keine frühen Hypertrophie der Leber in weiblichen Ratten sowie keine histopathologischen Effekte in Nieren der Mäuse hervorruft, die im Fall der Muttersubstanz Metazachlor als notwendige Vorstufen zu Entstehung von Tumoren angesehen wurden. Obwohl Metazachlor-Sulfonsäure in den Kurzzeitstudien eine niedrigere Toxizität als die Muttersubstanz Metazachlor aufweist, wird der ADI-Wert der Muttersubstanz Metazachlor (0,08 mg/kg KG/Tag) herangezogen.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2008a, und bestätigende Informationen zur EFSA-Schlussfolgerung) wurden für den Metaboliten BH479-12 folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 2000 mg/kg KG/Tag
- 28-Tage-Studie (Wistar Ratte) mit der Satellitengruppe (14 Tage) zwecks Prüfung der Enzyminduktion:
 - Keine Effekte auf Leber, Niere oder Induktion der Leberenzyme CYP 450 2B1 und 2B2 (höchste getestete Dosis 1218 mg/kg KG/Tag im Männchen und 1428 mg/kg KG/Tag in Weibchen)
- 28-Tage-Studie (CD1 Maus):
 - Keine histopathologischen Effekte auf Nieren, NOAEL = 1127 mg/kg KG/Tag in Männchen und 1421 mg/kg KG/Tag in Weibchen (höchste getestete Dosis)
- 7, 28 und 91-Tage-Studie (CD1 Maus, Männchen):
 - Keine histopathologischen Effekte auf Nieren, NOAEL = 417 mg/kg KG (höchste (einzig getestete) Dosis)
- AMES-Test (2x): Negativ
- Chromosomenabberation (2x): Negativ
- Genmutation in Säugerzellen (2x): Negativ

BH479-12 konnte in den Metabolismusstudien an Ratten nicht identifiziert werden. Nach einmaliger oraler Aufnahme zeigte BH479-12 die gleiche Toxizität wie die Muttersubstanz Metazachlor. BH479-12 war nicht genotoxisch in den vorgelegten *in vitro* Studien. Die Gegenüberstellungen von vergleichbaren subchronischen Toxizitätsstudien zeigen für den Metaboliten BH479-12 keine Effekte auf Leber, Niere oder Induktion der Leberenzyme CYP 450 2B1 und 2B2 in Ratten und keine Effekte auf Nieren in Mäusen.

Aufgrund der vorgelegten Daten kann abgeleitet werden, dass BH479-12 keine frühen Hypertrophie der Leber und Induktion der CYP-Enzyme P450 2B1 und 2B2 in weiblichen Ratten sowie keine histopathologischen Effekte in Nieren der Mäuse hervorruft, die im Fall der Muttersubstanz Metazachlor als notwendige Vorstufen zu Entstehung von Tumoren angesehen wurden. Obwohl BH479-12 in den Kurzzeitstudien eine niedrigere Toxizität als die Muttersubstanz Metazachlor aufweist, wird der ADI-Wert der Muttersubstanz Metazachlor (0,08 mg/kg KG/Tag) herangezogen.

Basierend auf dem ADI-Wert der Muttersubstanz Metazachlor liegt die MTK für Metazachlor-Säure, Metazachlor-Sulfonsäure und BH479-12 im Grund- und Trinkwasser bei in Summe 106 µg/l.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2008a, und bestätigende Informationen zur EFSA-Schlussfolgerung) wurden für den Metaboliten BH479-9 folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 2000 mg/kg KG/Tag
- 28-Tage-Studie (Wistar Ratte) mit der Satellitengruppe (14 Tage) zwecks Prüfung der Enzyminduktion:
 - Starke Induktion der Leberenzyme bei 947 mg/kg KG/Tag in Männchen und 1947 mg/kg KG/Tag in Weibchen
- 90-Tage-Studie (Wistar Ratte):
 - NOAEL > 50 mg/kg KG/Tag in (höchste getestete Dosis)
- AMES-Test (2x): Negativ
- Chromosomenabberation (2x): Negativ
- Genmutation in Säugerzellen (2x): Negativ

BH479-9 konnte in den Metabolismusstudien an Ratten nicht identifiziert werden. Nach einmaliger oraler Aufnahme zeigte BH479-9 eine gleiche Toxizität wie die Muttersubstanz Metazachlor. BH479-9 war nicht genotoxisch in den vorgelegten *in vitro* Studien. Die Gegenüberstellungen von vergleichbaren subchronischen Toxizitätsstudien zeigen für BH479-9 starke Induktion der Leberenzyme CYP 450 2B1 und 2B2 in Ratten bei Dosierungen die etwas über den für die Muttersubstanz Metazachlor (947 mg/kg KG/Tag in Männchen und 1947 mg/kg KG/Tag in Weibchen) lagen. Aufgrund dieser Daten muss davon ausgegangen werden, dass BH479-9 ein relevanter Metabolit ist, weil er die voraussetzende Eigenschaft für die Entwicklung der Lebertumoren hat (Induktion der CYP-Enzyme P450 2B1 und 2B2).

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2008a, und bestätigende Informationen zur EFSA-Schlussfolgerung) wurden für den Metaboliten BH479-11 folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) = 500 - 2000 mg/kg KG/Tag
- 28-Tage-Studie (Wistar Ratte) mit der Satellitengruppe (14 Tage) zwecks Prüfung der Enzyminduktion:
 - Hypertrophie der Leber, erhöhtes Lebergewicht und starke Induktion der Leberenzyme bei 2572 mg/kg KG/Tag in Männchen und 2735 mg/kg KG/Tag in Weibchen; kein NOAEL konnte identifiziert werden, da auch in der niedrigsten getesteten Dosis (166 mg/kg KG/Tag in Männchen und 143 mg/kg KG/Tag in Weibchen) die Erhöhung des Lebergewichts sowie Hypertrophien der Leber gemessen wurden
- 90-Tage-Studie (Wistar Ratte):
 - NOAEL = 9,8 mg/kg KG/Tag in Männchen und 12,9 mg/kg KG/Tag in Weibchen (basierend u.a. auf Hypertrophie der Leber und erhöhtem Lebergewicht)
- AMES-Test (2x): Negativ
- Chromosomenabberation (2x): Negativ
- Genmutation in Säugerzellen (2x): Negativ

BH479-11 konnte in den Metabolismusstudien an Ratten im Urin zu max. 3,21 % in Männchen und max. 11,7 % in Weibchen gemessen werden. Nach einmaliger oraler Aufnahme zeigte BH479-11 höhere Toxizität verglichen mit der Muttersubstanz Metazachlor. BH479-11 war nicht genotoxisch in den vorgelegten *in vitro* Studien. Die Gegenüberstellungen von vergleichbaren subchronischen Toxizitätsstudien zeigen für BH479-11 starke Induktionen der Leberenzyme CYP 450 2B1 und 2B2 in Ratten sowie Erhöhung des Lebergewichts und Leberhypertrophie. Aufgrund dieser Daten muss davon ausgegangen werden, dass BH479-11 ein relevanter Metabolit ist, weil er die voraussetzenden Eigenschaften für die Entwicklung der Lebertumoren hat (Induktion der CYP-Enzyme P450 2B1 und 2B2, sowie Leberhypertrophie).

5.27 METRIBUZIN

Factsheet

EU-Genehmigung	01/10/2007
EU-Erneuerung	30/09/2017
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Triazinone
Kultur	Getreide, Kartoffel, Spargel, Tomaten
Inverkehrbringungsmenge 2012	Mittel (5 – 25 t)
Produkte	Arcade, Artist, Attrade-Metribuzin 70% WG, Mistral, Sencor Liquid, Sencor WG
EFSA-Schlussfolgerung	http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/88r.htm

5.27.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Metribuzin wurde mit Richtlinie 2007/25/EG (EU, 2007c) vom 23. April 2007 in Anhang I der Richtlinie 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für den Wirkstoff Metribuzin besteht eine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f): Metribuzin ist, gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) mit Xn, R22 (Gesundheitsschädlich beim Verschlucken) bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Acute Tox. 4, H302 (Gesundheitsschädlich beim Verschlucken) eingetragen.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2006) wurde zusätzlich zu Xn, R22 auch der Vorschlag als Xn, R48/22 und R62/R63 gemacht. Da der zusätzliche Einstufungs- und Kennzeichnungsvorschlag für Reproduktionstoxizität (R62/R63), der eine Neubewertung der Relevanz der Metaboliten zur Folge hätte, nicht von der Mehrheit der Experten im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung vertreten wurde, wird bis zur Entscheidung der ECHA in diesem Fall der geltenden harmonisierten Einstufung und Kennzeichnung mit Xn, R22 sowie dem Vorschlag aus der EU-Wirkstoffbewertung als Xn, R48/22 gefolgt. Dieser zusätzliche Einstufungs- und Kennzeichnungsvorschlag hat keine Neubewertung der Relevanz der Metaboliten zur Folge.

5.27.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Metribuzin wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2006) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.27.2-1):

- Metribuzin-Desamino (DA, M01)
- Metribuzin-Diketo (DK, M02)
- Metribuzin-Desamino-Diketo (DADK, M03)
- Metribuzin-Desmethyl-Thio (U1, KTS 9450)
- Metribuzin-4-Methyl-Desamino-Diketo (M17)

Aufgrund der EU-Wirkstoffbewertung zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff bzw. seine Metaboliten werden in der Durchführungsverordnung 540/2011 (EU, 2011b) keine besonderen Bestimmungen betreffend den Schutz des Grundwassers angeführt.

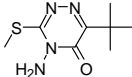
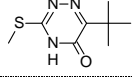
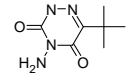
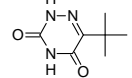
Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Wintergetreide, 0,14 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für die Metaboliten Metribuzin-Diketo und Metribuzin-Desamino-Diketo selbst bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen nicht mit Jahresmittelkonzentrationen über 0,1 µg/L im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist. Metribuzin-Desamino sowie die Metaboliten Metribuzin-Desmethyl-Thio und Metribuzin-4-Methyl-Desamino-Diketo wurde nicht mit GeoPEARL-Austria verrechnet.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden für den Metaboliten Metribuzin-Desamino bei 1,0 % der Grundwasser-Messstellen Konzentrationen über der BG gemessen, die max. Konzentration lag mit 0,05 µg/l allerdings unter dem Schwellenwert von 0,1 µg/l. Metribuzin-Diketo und

Metribuzin-Desamino-Diketo wurden nicht über der BG detektiert. Die Metaboliten Metribuzin-Desmethyl-Thio und Metribuzin-4-Methyl-Desamino-Diketo wurden nicht analysiert.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Metribuzin hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 5.27.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Metribuzin	- / 21087-64-9		< 0,1	< 0,1	< 0,1	0,0	0,0	-
Metribuzin-Desamino	DA, M01 / 35045-02-4		k.A.	< 0,1	k.A.	0,5	0,0	0,05
Metribuzin-Diketo	DK, M02 / 56507-37-0		< 0,1	< 0,1	< 0,1	0,0	0,0	-
Metribuzin-Desamino-Diketo	DADK, M03 / 52236-30-3		0,1 – 1	0,1 – 1	< 0,1	0,0	0,0	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwasserernen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

5.27.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Die beiden Metaboliten Metribuzin-Diketo und Metribuzin-Desamino-Diketo wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2006) als biologisch nicht relevant bewertet (keine herbizide Aktivität).

Der Metabolit Metribuzin-Desamino wurde im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2006) hinsichtlich seiner biologischen Relevanz nicht bewertet, da Konzentrationen über 0,1 µg/l im Grundwasser nicht erwartet (prognostiziert) wurden. Für die Beurteilung der biologischen Aktivität von Metribuzin-Desamino kann jedoch auf Daten zurückgegriffen werden, die im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung vorgelegt wurden (RMS Deutschland). In diesen Studien wurde Metribuzin-Desamino in Aufwandmengen von 125, 250, 500 und 1000 g/ha auf Testpflanzen im Vor- und Nachauflauf appliziert. Die Muttersubstanz selbst wurde nicht geprüft. Im Nachauflauf konnten keine herbiziden Effekte auf den getesteten Einkeimblättrigen sowie Zweikeimblättrigen Pflanzen beobachtet werden. Die Ergebnisse im Voraufbau zeigten bei Einkeimblättrigen bei Aufwandmengen von 125, 250 und 500 g/ha Pflanzen ebenso keine herbiziden Effekte. Bei einer Aufwandmenge von 1000 g/ha wurde bei *Setaria viridis* allerdings eine biologische Aktivität von 20 % festgestellt. Bezogen auf Zweikeimblättrige Pflanzen konnte bei einer Aufwandmenge von 125 g/ha kein herbizider Effekt beobachtet werden, bei Aufwandmengen von 250, 500 und 1000 g/ha wurden jedoch phytotoxische Symptome an den Testpflanzen festgestellt. Im Speziellen waren die Pflanzenarten *Matricaria inodora*, *Portulaca oleracea*, *Abutilon theophrasti*, Winterraps, *Sinapsis alba* und *Viola arvensis* betroffen. Der RMS Deutschland kam zu dem Schluss, dass eine herbizide Aktivität des Metaboliten Metribuzin-Desamino nicht ausgeschlossen werden kann. Demzufolge ist der Metabolit Metribuzin-Desamino als biologisch relevant zu bewerten.

5.27.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Die Metaboliten Metribuzin-Desamino, Metribuzin-Diketo und Metribuzin-Desamino-Diketo sind Hauptmetaboliten, die beim Metabolismus von Metribuzin im Rattenkörper entstehen. Metribuzin-Desamino ist im Rattenmetabolismus zu ca. 9 % vorhanden, Metribuzin-Diketo zu ca. 6% und Metribuzin-Desamino-Diketo zu ca. 10 %. Da Metribuzin-Desamino, Metribuzin-Diketo als auch Metribuzin-Desamino-Diketo Hauptmetaboliten im Rattenkörper sind, wird davon ausgegangen, dass die Toxizität der Metaboliten durch die toxikologischen Studien mit der Muttersubstanz Metribuzin abdeckt ist.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2006) wurden für die drei Metaboliten zusätzlich folgende Daten vorgelegt:

Metribuzin-Desamino:

- LD₅₀ oral (Ratte) = 468 mg/kg KG/Tag

Metribuzin-Diketo:

- LD₅₀ oral (Ratte) = 266 mg/kg KG/Tag
- AMES-Test: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ
- Chromosomenabberation: Negativ

Metribuzin-Desamino-Diketo:

- LD₅₀ oral (Ratte) = 700 mg/kg KG/Tag
- 28-Tage-Studie (Ratte):
 - NOAEL = 5 mg/kg KG/Tag (basierend auf klinischen Effekten bei 30 und 150 mg/kg KG/Tag; Toxizität vergleichbar zu Muttersubstanz)
- AMES-Test: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ
- Chromosomenabberation: Negativ

Im Test für akut orale Toxizität weist Metribuzin-Desamino einen etwas höheren LD₅₀-Wert (468 mg/kg KG), Metribuzin-Diketo hingegen einen etwas niedrigeren LD₅₀-Wert (266 mg/kg KG) als die Muttersubstanz Metribuzin (LD₅₀ = 322 mg/kg KG) auf. Metribuzin-Diketo ist nicht genotoxisch, zu Metribuzin-Desamino liegen keine Studien zur Genotoxizität vor.

Metribuzin-Desamino-Diketo weist einen höheren LD₅₀-Wert (700 mg/kg KG) als die Muttersubstanz Metribuzin auf. Der Metabolit ist ebenfalls nicht genotoxisch in vitro. Aufgrund der vergleichbaren Dosierung, in welcher der NOAEL der 28-Tage-Studie (Metabolit) und der NOAEL der 90-Tage-Studie (Wirkstoff) festgestellt wurde, wurde eine vergleichbare Toxizität hinsichtlich subchronischer Exposition abgeleitet.

Basierend auf den vorliegenden Daten sind die Metaboliten Metribuzin-Desamino, Metribuzin-Diketo sowie Metribuzin-Desamino-Diketo derzeit als humantoxikologisch nicht relevante Metaboliten zu bewerten, für die ein MTK im Grund- und Trinkwasser abgeleitet werden kann. Da die Toxizität der Metaboliten durch die toxikologischen Studien mit dem Wirkstoff Metribuzin abgedeckt ist, wird für die Metaboliten als Worst Case Annahme der ADI-Wert der Muttersubstanz Metribuzin (0,013 mg/kg KG/Tag) herangezogen. Auf Basis des ADI-Wert der Muttersubstanz ergibt sich für die Metaboliten Metribuzin-Desamino, Metribuzin-Diketo und Metribuzin-Desamino-Diketo eine MTK von in Summe 17 µg/l.

Sollte der Wirkstoff Metribuzin von der ECHA jedoch im Hinblick auf seine reproduktionstoxischen Eigenschaften eingestuft werden, muss nachgewiesen werden, dass die Metaboliten von Metribuzin diese Eigenschaften nicht teilen. Das kann zu einer Neubewertung der Relevanz der Metaboliten führen.

5.28 NICOSULFURON

Factsheet

EU-Genehmigung	01/01/2009
EU-Erneuerung	31/12/2018
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Pyrimidinyl-Sulfonylharnstoffe
Kultur	Mais
Inverkehrbringungsmenge 2012	Gering (1 – 5 t)
Produkte	SL 950, Ghibli, Attrade-Nicosulfuron 40 SC, Ghibli, Fornet, Kelvin, Kelvin OD, Nicosh 4 OD, Accent, Principal, Nicogan, Elumis, Arigo, Principal Plus, Hector Max, Milagro 240, Loop 240 OD
EFSA-Schlussfolgerung	http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/120r.pdf

5.28.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Nicosulfuron wurde mit Richtlinie 2008/40/EG (EU, 2008a) vom 28.3.2008 in Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für Nicosulfuron besteht noch keine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f). Im Rahmen des europäischen Bewertungsverfahrens (2008) wurde kein Vorschlag für Einstufung und Kennzeichnung hinsichtlich humantoxikologischer Effekte unterbreitet.

5.28.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Nicosulfuron wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2007c) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.28.2-1):

- AUSN
- UCSN
- ASDM
- HMUD
- ADMP
- MU-466

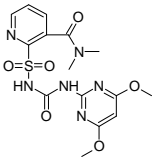
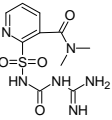
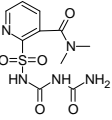
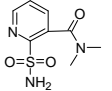
Aufgrund der EU-Wirkstoffbewertung zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Nicosulfuron bzw. seine Metaboliten haben die Mitgliedstaaten entsprechend der Durchführungsverordnung 540/2011 (EU, 2011b) „auf den Schutz von Grundwasser und Oberflächengewässern im Falle empfindlicher Böden und klimatischer Bedingungen zu achten.“

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Mais, 0,045 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für die Metaboliten AUSN, UCSN und ASDM bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen von etwa 0,2 – 0,3 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist. Das Austragspotential für die anderen Metaboliten (HMUD, ADMP und MU-466) ist entsprechend Berechnungen mit GeoPEARL-Austria gering (< 0,1 µg/l).

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden die Metaboliten von Nicosulfuron nicht analysiert, Nicosulfuron selbst wurde nicht über der BG detektiert.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Nicosulfuron hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 5.28.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Nicosulfuron	- / 111991-09-4		0,1 – 1	0,1 – 1	< 0,1	0,0	0,0	-
AUSN	- / k.A.		1 – 3	1 – 3	0,1 – 1	n.a.	n.a.	-
UCSN	- / k.A.		1 – 3	0,1 – 1	0,1 – 1	n.a.	n.a.	-
ASDM	- / k.A.		1 – 3	1 – 3	0,1 – 1	n.a.	n.a.	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwassernahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

5.28.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Die Metaboliten AUSN, UCSN und ASDM wurden im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2007c) als biologisch nicht relevant bewertet (keine herbizide Aktivität).

5.28.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2007c) wurden für den Metaboliten AUSN folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 2000 mg/kg KG/Tag
- AMES-Test: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: negativ
- Chromosomenabberation: negativ

Der Metabolit AUSN wurde im Rattenmetabolismus nur bis zu 0,2 % im Urin quantifiziert, jedoch ist AUSN ein Intermediat im metabolischen Umwandlungsprozess zur Bildung der Metaboliten ASDM (Hauptmetabolit in den ADME Studien an Ratten; gemessen bis zu 11,2 % im Urin) und UCSN und daher höchst wahrscheinlich wesentlich präsenter als quantifiziert wurde. AUSN entsteht durch die Abspaltung des Pyrimidin-Teils der Muttersubstanz Nicosulfuron. Im Test für akut orale Toxizität weist der Metabolit AUSN eine vergleichbare LD₅₀ (> 2000 mg/kg KG) wie die Muttersubstanz Nicosulfuron (> 5000 mg/kg KG) auf. Für den Metaboliten AUSN wurde im EU-Bewertungsverfahren schlussgefolgert, dass er ein humantoxikologisch nicht relevanter Metabolit ist und dass für die Risikobewertung der ADI-Wert der Muttersubstanz Nicosulfuron (2 mg/kg KG/Tag) herangezogen werden kann.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2007c) wurden für den Metaboliten UCSN folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 2000 mg/kg KG/Tag
- AMES-Test: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: negativ
- Chromosomenabberation: negativ

Der Metabolit UCSN wurde im Rattenmetabolismus nur bis zu 0,3 % im Urin quantifiziert, jedoch ist UCSN ein Intermediat im metabolischen Umwandlungsprozess zur Bildung des Metaboliten ASDM (Hauptmetabolit in den ADME Studien an Ratten; gemessen bis zu 11.2% im Urin) und daher höchst wahrscheinlich wesentlich präsenter als quantifiziert wurde. Im Test für akut orale Toxizität weist der Metabolit UCSN eine vergleichbare LD₅₀ (> 2000 mg/kg KG) wie die Muttersubstanz Nicosulfuron (> 5000 mg/kg KG) auf. Für den Metaboliten UCSN wurde im EU-Bewertungsverfahren schlussgefolgert, dass er ein humantoxikologisch nicht relevanter Metabolit ist und dass für die Risikobewertung der ADI-Wert der Muttersubstanz Nicosulfuron (2 mg/kg KG/Tag) herangezogen werden kann.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2007c) wurden für den Metaboliten ASDM folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 2000 mg/kg KG/Tag
- LD₅₀ oral (Maus) > 5000 mg/kg KG/Tag
- LD₅₀ dermal (Ratte) > 2000 mg/kg KG/Tag
- Hautreizung (Kaninchen): keine
- Augenreizung (Kaninchen): leicht reizend
- Hautsensibilisierung (M&K-Test, Meerschweinchen): hautsensibilisierend
- 28-Tage-Studie (Ratte):
 - NOAEL > 1000 mg/kg KG/Tag (keine Effekte in der höchst getesteten Dosis)
- 90-Tage-Studie (Ratte):
 - NOAEL > 1000 mg/kg KG/Tag (keine Effekte in der höchst getesteten Dosis)
- AMES-Test: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ
- Chromosomenabberation (in vitro): Positiv
- Maus-Micronucleus-Test in vivo: Negativ
- 1-Generationenstudie zu Reproduktionstoxizität (Ratte):
 - NOAEL (Reproduktion) > 1000 mg/kg KG/Tag (keine Effekte in der höchst getesteten Dosis)
 - NOAEL (parental) > 1000 mg/kg KG/Tag (keine Effekte in der höchst getesteten Dosis)
 - NOAEL (fetal) > 1000 mg/kg KG/Tag (keine Effekte in der höchst getesteten Dosis)
- Entwicklungstoxizität (Ratte):
 - NOAEL (maternal) > 1000 mg/kg KG/Tag (keine Effekte in der höchsten Dosis)
 - NOAEL (fötal) = 200 mg/kg KG/Tag (basierend auf erhöhten Inzidenzen für erweiterte Harnleiter in Föten bei 1000 mg/kg KG/Tag)

Der Metabolit ASDM ist der Hauptmetabolit im Metabolismus der Ratte und wurde bis zu 11,2 % im Urin quantifiziert. Im Test für akut orale Toxizität weist ASDM eine vergleichbare LD₅₀ (> 2000 mg/kg KG in Ratten, bzw. > 5000 mg/kg KG in Mäusen) wie die Muttersubstanz Nicosulfuron (> 5000 mg/kg KG in Ratten) auf. In den subchronischen Studien (28-Tage und 90-Tage) mit ASDM wurden keine Effekte, bis zur höchstgetesteten Dosis von 1000 mg/kg KG/Tag, beobachtet. In den Studien zu Reproduktionstoxizität zeigte ASDM keine Effekte auf Reproduktion und auf die Muttertiere bis zur höchstgetesteten Dosis; die Effekte auf Rattenföten (erhöhte Inzidenzen für erweiterte Harnleiter) wurden bei 1000 mg/kg KG/Tag beobachtet. Für den Metaboliten ASDM wurde im EU-Bewertungsverfahren schlussgefolgert, dass er ein humantoxikologisch nicht relevanter Metabolit ist und dass für die Risikobewertung der ADI-Wert der Muttersubstanz Nicosulfuron (2 mg/kg KG/Tag) herangezogen werden kann.

Für alle drei Metaboliten AUSN, UCSN und ASDM wurde im europäischen Bewertungsverfahren (EFSA, 2007c) schlussgefolgert, dass sie humantoxikologisch nicht relevante Metaboliten sind und dass für die Risikobewertung jeweils der ADI-Wert der Muttersubstanz Nicosulfuron (2 mg/kg KG/Tag) herangezogen werden kann.

Auf Basis des ADI-Werts von Nicosulfuron ergibt sich für die Metaboliten AUSN, UCSN und ASDM eine MTK von in Summe 2660 µg/l.

5.29 PETHOXAMID

Factsheet

EU-Genehmigung	01/08/2006
EU-Erneuerung	31/01/2018
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Amide
Kultur	Mais, Raps, Sojabohne, Sonnenblume, Ölkürbis
Inverkehrbringungsmenge 2012	Mittel (5 – 25 t)
Produkte	Successor 600, STAR Pethoxamid, Nero, Successor T
EFSA-Schlussfolgerung	-

5.29.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Pethoxamid wurde mit Richtlinie 2006/41/EG (EU, 2006a) vom 7. Juli 2006 in Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für Pethoxamid liegt eine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) vor: Pethoxamid ist gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) mit Xn, R22 (Gesundheitsschädlich beim Verschlucken) und Xi, R43 (Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich) bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Acute Tox. 4, H302 (Gesundheitsschädlich bei Verschlucken) und Skin Sens. 1, H317 (Kann allergische Hautreaktionen verursachen) eingetragen.

5.29.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Pethoxamid wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Deutschland) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.29.2-1):

- Pethoxamid-Sulfonsäure (Met-42)

Aufgrund der EU-Wirkstoffbewertung zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Pethoxamid bzw. seine Metaboliten haben die Mitgliedstaaten entsprechend der Durchführungsverordnung 540/2011 (EU, 2011b) „*der Gefahr einer Verschmutzung des Grundwassers besondere Beachtung zu schenken, wenn der Wirkstoff in Gebieten mit empfindlichen Böden und/oder Klimabedingungen ausgebracht wird. Die Anwendungsbedingungen umfassen gegebenenfalls Maßnahmen zur Risikominderung.*“

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Mais, 1,2 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für den Metaboliten Pethoxamid-Sulfonsäure bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen von etwa 2 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurde Pethoxamid-Sulfonsäure nicht analysiert.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Pethoxamid hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 5.29.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Pethoxamid	- / 106700-29-2		< 0,1	< 0,1 ^d	< 0,1	0,5	0,5	0,4
Pethoxamid-Sulfonsäure	Met-42 / k.A.		3 – 10	1 – 3 ^d	1 – 3	n.a.	n.a.	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwassernahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

^d Feldversickerungsstudie

5.29.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Für den Wirkstoff Pethoxamid liegt keine EFSA-Schlussfolgerung vor. Der RMS Deutschland kam im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung jedoch zum Schluss, dass Pethoxamid-Sulfonsäure biologisch nicht relevant ist. Ein zusätzlicher biologischer Screening-Test, der im Rahmen einer nationalen Zulassung eines Produktes durchgeführt worden ist, bestätigt, dass Pethoxamid-Sulfonsäure keine biologische Aktivität aufweist und somit als biologisch nicht relevant zu bewerten ist (keine herbizide Aktivität).

5.29.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Deutschland, 2005) wurden für den Metaboliten Pethoxamid-Sulfonsäure folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 2000 mg/kg KG/Tag
- 28-Tage-Studie (Ratte):
 - NOAEL > 410 mg/kg KG/Tag (höchste getestete Dosis)
- AMES-Test: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ
- Chromosomenabberation: Negativ

Pethoxamid-Sulfonsäure konnte in den Metabolismusstudien an Ratten nur im Faeces zu max. 5,3 % identifiziert werden. Nach einmaliger oraler Aufnahme zeigte Pethoxamid-Sulfonsäure geringere Toxizität verglichen mit der Muttersubstanz Pethoxamid, die Gegenüberstellungen von vergleichbaren subchronischen Toxizitätsstudien zeigen auch eine niedrigere Toxizität von Pethoxamid-Sulfonsäure im Vergleich zu Pethoxamid.

Im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung wurde für den Metaboliten kein eigenständiger ADI-Wert abgeleitet. Unter Berücksichtigung sämtlicher Daten wurde jedoch für eine allfällige Risikobewertung der ADI-Wert von Pethoxamid (0,01 mg/kg KG/Tag) herangezogen. Basierend auf dem ADI-Wert liegt die MTK für Pethoxamid-Sulfonsäure im Grund- und Trinkwasser bei 13 µg/l.

5.30 PICOXYSTROBIN

Factsheet

EU-Genehmigung	01/01/2004
EU-Erneuerung	31/10/2016
Wirkungstyp	Fungizid
Stoffklasse	Strobilurine
Kultur	Getreide
Inverkehrbringungsmenge 2012	Sehr gering (< 1 t)
Produkte	Acanto, Credo
EFSA-Schlussfolgerung	-

5.30.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Picoxystrobin wurde mit Richtlinie 2003/84/EG (EU, 2005b) vom 25. September 2003 in Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für Picoxystrobin besteht keine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f). Bei der Erstbewertung von Picoxystrobin (2003) wurde Vorschlag für Einstufung und Kennzeichnung hinsichtlich humantoxikologischer Effekte als Xn, R20 (Gesundheitsschädlich beim Einatmen), bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Acute Tox. 4, H332 (Gesundheitsschädlich beim Einatmen) unterbreitet.

Das Erneuerungsverfahren zur Genehmigung des Wirkstoffs Picoxystrobin ist zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Berichts (November, 2014) noch im Gange.

5.30.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Picoxystrobin wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Irland) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.30.2-1):

- Compound 2 (IN-QDY62, R403092)
- Compound 3 (IN-QDK50, R403814)
- Compound 8 (IN-QDY63, R408509)

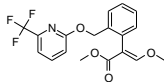
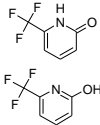
Aufgrund der EU-Wirkstoffbewertung zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Picoxystrobin bzw. seine Metaboliten haben die Mitgliedstaaten entsprechend der Durchführungsverordnung 540/2011 (EU, 2011b) „*besonders auf den Grundwasserschutz achten, wenn der Wirkstoff in Gebieten mit empfindlichen Böden und/oder extremen Klimabedingungen ausgebracht wird. Gegebenenfalls sind entsprechende Maßnahmen zur Risikobegrenzung zu treffen.*“

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Wintergetreide, 0,25 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für den Metaboliten Compound 3 bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen von etwa 0,2 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist. Das Austragspotential für die beiden anderen Metaboliten (Compound 2 und Compound 8) ist entsprechend Berechnungen mit GeoPEARL-Austria vernachlässigbar.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden weder Picoxystrobin noch seine Metaboliten analysiert.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Picoxystrobin hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 5.30.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)	(µg/l)	> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Picoxystrobin	- / 117428-22-5		< 0,1	k.A.	< 0,1	n.a.	n.a.	-
Compound 3	IN-QDK50, R403814 / 34486-06-1		1 – 3	k.A.	0,1 – 1	n.a.	n.a.	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwasserernahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

5.30.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Die biologische Aktivität des Metaboliten Compound 3 wurde in der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Irland) bisher nicht berücksichtigt. Für die Beurteilung der biologischen/fungiziden Aktivität liegt jedoch eine Studie vor. Diese stellt die fungizide Wirkung folgender Metaboliten dar: R403092 (Compound 2), R403814 (Compound 3), R408631, R408509 (Compound 8), R410639, R135305, R413834 und R410101. Deren Wirkung wurde im Vergleich zur Muttersubstanz gegen die Pflanzenpathogene Echter Mehltau (ERYSG), Spelzenbräune (LEPTNO) und Braunrost (PUCCRT) an Weizen, Falscher Mehltau (PLASVI) an Reben und Kraut- und Knollenfäule (PHYTIN) in Kartoffel im Glashaus getestet. Die vorliegende Studie lässt den Schluss zu dass die genannten Metaboliten als nicht relevant hinsichtlich ihrer pestiziden Aktivität einzustufen sind.

5.30.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Irland) wurden für den Metaboliten Compound 3 keine Daten vorgelegt.

Compound 3 wurde im Rattenmetabolismus zu max. 1.3 % im Urin quantifiziert. Der Metabolit entsteht durch die Spaltung zwischen dem Pyridinyl- und dem Phenyl-Ring der Muttersubstanz Picoxystrobin.

Auch wenn Compound 3 im Rattenmetabolismus identifiziert wurde, ist der prozentuelle Anteil (max. 1.3 % im Urin) sehr gering, um ohne jegliche weitere Daten die Toxizität des Metaboliten abzuleiten.

Aufgrund der vorhandenen Datenlage und sich daraus ergebenden Unsicherheiten ist der Metabolit Compound 3 zum derzeitigen Stand des Wissens als humantoxikologisch relevanter Metabolit zu bewerten.

5.31 PROPAZIN

Factsheet

EU-Genehmigung	-
EU-Erneuerung	-
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Chlortriazine
Kultur	Mais, Hirse, Karotten
Inverkehrbringungsmenge 2012	-
Produkte	-
EFSA-Schlussfolgerung	-

5.31.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Propazin wurde mit Verordnung (EG) Nr. 2076/2002 (EU, 2002d) nicht in Anhang I der Richtlinie 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen.

Für den Wirkstoff Propazin besteht eine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f): Propazin ist, gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) hinsichtlich seiner humantoxikologischen Eigenschaften als Carc. Cat. 3, R40 (Verdacht auf krebserzeugende Wirkung), bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Carc. 2, H351 (Kann vermutlich Krebs erzeugen) eingetragen.

5.31.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Für Propazin liegt keine EU-Wirkstoffbewertung mit Hinblick auf das Austragspotential des Wirkstoffes bzw. seiner Metaboliten mit dem Sickerwasser vor.

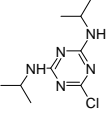
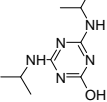
Propazin wurde im Zuge des Projekts GeoPEARL-Austria nicht berücksichtigt.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden für Propazin-2-Hydroxy bei 0,5 % der Grundwasser-Messstellen Konzentrationen über der BG gemessen, die max. Konzentration lag mit 0,032 µg/l allerdings unter dem Schwellenwert von 0,1 µg/l.

Zum im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wiederholt über 0,1 µg/l detektierten Metaboliten 6-Chlor-1,3,5-Triazin-2,4-Diamin (Atrazin-Desethyl-Desisopropyl) siehe 3.44.2.2.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Propazin hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 5.31.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Propazin	- / 139-40-2		k.A.	k.A.	k.A.	1,0	0,0	0,065
Propazin-2-Hydroxy	- / 7374-53-0		k.A.	k.A.	k.A.	0,5	0,0	0,032

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwassernahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

5.31.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Für die Beurteilung der biologischen Relevanz von Propazin-2-Hydroxy liegen zurzeit keine Daten vor. Propazin-2-Hydroxy weist jedoch eine ähnliche Grundstruktur wie Terbutylazin-2-Hydroxy (Metabolit von Terbutylazin) und Atrazin-2-Hydroxy (Metabolit von Atrazin) auf. Eine EFSA-Schlussfolgerung zu Terbutylazin-2-Hydroxy sowie eine EU-Wirkstoffbewertung zu Atrazin-2-Hydroxy bestätigen, dass diese beiden Metaboliten biologisch nicht relevant sind. Daher ist auch für Propazin-2-Hydroxy davon auszugehen, dass dieser Metabolit ebenso als biologisch nicht relevant anzusehen ist (keine herbizide Aktivität).

5.31.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Es liegen zurzeit weder Daten zum Wirkstoff Propazin noch zum Metaboliten Propazin-2-Hydroxy vor. Aufgrund der Einstufung der Muttersubstanz Propazin als kanzerogen ist der Metabolit Propazin-2-Hydroxy als humantoxikologisch relevanter Metabolit zu bewerten.

5.32 QUINMERAC

Factsheet

EU-Genehmigung	01/05/2011
EU-Erneuerung	30/04/2021
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Quinoline
Kultur	Raps, Zuckerrübe, Futterrübe
Inverkehrbringungsmenge 2012	Mittel (5 – 25 t)
Produkte	Butisan Gold, Butisan Top, Fuego Top, Goltix Titan
EFSA-Schlussfolgerung	http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/doc/1523.pdf

5.32.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Quinmerac wurde mit Richtlinie 2010/89/EU (EU, 2010c) vom 6. November 2010 in Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für Quinmerac besteht keine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f). Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2010) wurde für Quinmerac auch keine Einstufung und Kennzeichnung vorgeschlagen.

5.32.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2010a) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.32.2-1):

- BH518-2
- BH518-5

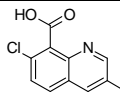
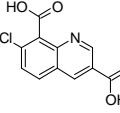
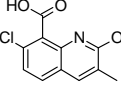
Aufgrund der EU-Wirkstoffbewertung zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Quinmerac bzw. seine Metaboliten haben die Mitgliedstaaten entsprechend der Durchführungsverordnung 540/2011 (EU, 2011b) „den Grundwasserschutz zu beachten, wenn der Wirkstoff in Gebieten mit empfindlichen Böden und/oder schwierigen klimatischen Bedingungen ausgebracht wird. Die Zulassungsbedingungen sollten gegebenenfalls Maßnahmen zur Risikobegrenzung umfassen.“

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Raps, 0,25 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für die Metaboliten BH518-2 und BH518-5 bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen von etwa 0,6 bzw. 3 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden die beiden Metaboliten BH518-2 und BH518-5 nicht analysiert.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Quinmerac hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 5.32.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Quinmerac	- / 90717-03-6		< 0,1	< 0,1	< 0,1	n.a.	n.a.	-
BH518-2	- / 90717-07-0		1 – 3	3 – 10	0,1 – 1	n.a.	n.a.	-
BH518-5	- / k.A.		3 – 10	0,1 – 1	1 – 3	n.a.	n.a.	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwasser-nahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

5.32.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Die Metaboliten BH518-2 und BH518-5 wurden im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2010a) als biologisch nicht relevant bewertet (keine herbizide Aktivität).

5.32.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2010a) wurden für den Metaboliten BH518-2 folgende Daten vorgelegt:

- AMES-Test: Schwach positiv
- 1. Genmutation in Säugerzellen: Nicht aussagekräftig
- 2. Genmutation in Säugerzellen: Negativ
- Chromosomenabberation: Negativ
- Maus-Micronucleus-Test in vivo : Negativ

BH518-2 entsteht durch die Carboxylierung des Wirkstoffs Quinmerac und wurde in Metabolismusstudien an Ratten bis zu max. 2,3 % im Faeces der Ratten identifiziert. Zu BH518-2 wurden im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung lediglich Studien zu Genotoxizität vorlegt. Aufgrund der Strukturähnlichkeit zu Muttersubstanz und der Tatsache, dass der Metabolit auch im Rattenkörper gebildet wird, wurde abgeleitet, dass die vorhandene Datenlage ausreicht, BH518-2 als nicht relevanten Metaboliten zu bewerten.

Aufgrund der vorhandenen Datenlage konnte für den Metaboliten kein eigenständiger ADI-Wert abgeleitet werden, es wurde jedoch davon ausgegangen, dass für eine allfällige Risikobewertung der ADI-Wert von Quinmerac (0,08 mg/kg KG/Tag) herangezogen werden kann.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EU, 2010a) wurden für den Metaboliten BH518-5 folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 2000 mg/kg KG/Tag
- AMES-Test: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Nicht aussagekräftig
- Maus-Micronucleus-Test in vivo: Negativ

- 90-Tage-Studie (Ratte):
 - NOAEL = 216 mg/kg KG/Tag (basierend auf Hyalin-Einlagerungen und Hyperplasien in Nierenkanälchen bei Männchen und epithelialen Vakuolisierungen in Nierenkanälchen bei Weibchen bei 918 mg/kg KG/Tag)
- Entwicklungstoxizität (Ratte):
 - NOAEL (maternal) = 1000 mg/kg KG/Tag (höchste getestete Dosis)
 - NOAEL (fetal) = 1000 mg/kg KG/Tag (höchste getestete Dosis, keine teratogene Eigenschaften)

BH518-5 wurde nicht in Metabolismusstudien an Ratten identifiziert. Aufgrund der Ergebnisse der vorgelegten Studien wurde im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung abgeleitet, dass BH518-5 ein nicht relevanter Metabolit ist, und dass seine Toxizität vergleichbar/geringer ist als für die Muttersubstanz Quinmerac. Es wurde kein eigenständiger ADI-Wert für BH518-5 abgeleitet, es wurde jedoch davon ausgegangen, dass für eine allfällige Risikobewertung der ADI-Wert von Quinmerac (0,08 mg/kg KG/Tag) herangezogen werden kann.

Basierend auf dem ADI-Wert der Muttersubstanz Quinmerac (0,08 mg/kg KG/Tag) liegt die MTK für BH518-2 und BH518-5 im Grund- und Trinkwasser bei in Summe 106 µg/l.

5.33 S-METOLACHLOR

Factsheet

EU-Genehmigung	1/04/2005
EU-Erneuerung	31/07/2017
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Chloroacetanilide
Kultur	Mais, Hirse, Sojabohne, Ölkürbis, Zuckerrübe, ...
Inverkehrbringungsmenge 2012	Hoch (25 – 100 t)
Produkte	Dual Gold, Dual Gold 960 EC, Gardo Gold, Primagram Gold
EFSA-Schlussfolgerung	-

5.33.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff S-Metolachlor wurde mit Richtlinie 2005/3/EG (EU, 2005a) vom 19. Januar 2005 in Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für den Wirkstoff S-Metolachlor besteht eine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f): S-Metolachlor ist, gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) hinsichtlich seiner humantoxikologischen Eigenschaften als Xi, R43 (Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich), bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Skin Sens. 1, H317 (Kann allergische Hautreaktionen verursachen) eingetragen.

5.33.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von S-Metolachlor wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Belgien) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.33.2-1):

- S-Metolachlor-Sulfonsäure (CGA 354743, Racemat: CGA 380168)
- S-Metolachlor-Säure (CGA 51202, Racemat: CGA 351916)
- CGA 368208
- CGA 357704
- CGA 37735
- CGA 50267
- CGA 50720
- NOA 413173

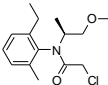
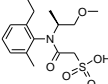
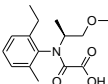
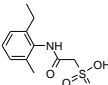
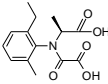
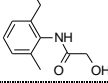
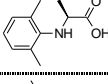
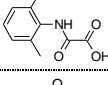
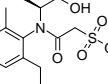
Aufgrund der EU-Wirkstoffbewertung zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff S-Metolachlor bzw. seine Metaboliten haben die Mitgliedstaaten entsprechend der Durchführungsverordnung 540/2011 (EU, 2011b) „*der Gefahr einer Verschmutzung des Grundwassers durch den Wirkstoff oder seine Abbauprodukte CGA 51202 und CGA 354743 besondere Beachtung zu schenken, wenn der Wirkstoff in Gebieten mit labilen Böden und/oder Klimabedingungen ausgebracht wird. Gegebenenfalls sind Maßnahmen zur Risikobegrenzung zu treffen.*“

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Mais, 1,25 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für die Metaboliten S-Metolachlor-Sulfonsäure und S-Metolachlor-Säure bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen von etwa 7 bzw. 0,8 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist. Das Austragspotential für die anderen Metaboliten konnte aufgrund fehlender Stoffeigenschaften nicht berechnet werden. Basierend auf Lysimeterstudien, die im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung eingereicht wurden, ist bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen für die Metaboliten CGA 368208, CGA 357704, CGA 37735, CGA 50267, CGA 50720 und NOA 413173 eine Jahresmittelkonzentration über 0,1 µg/l nicht auszuschließen.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden für S-Metolachlor-Sulfonsäure und S-Metolachlor-Säure in 30,8 bzw. 6,5 % der Grundwasser-Messstellen Überschreitungen von 0,1 µg/l mit maximalen Konzentrationen von 8,82 bzw. 0,917 µg/l festgestellt. Die BG wurde für S-Metolachlor-Sulfonsäure und S-Metolachlor-Säure in 36,8 bzw. 8,0 % der Grundwasser-Messstellen überschritten.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von S-Metolachlor hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 5.33.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CA-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
S-Metolachlor	- / 87392-12-9		< 0,1	< 0,1	< 0,1	4,0	1,0	0,28
S-Metolachlor-Sulfonsäure	ESA, CGA 354743, CGA 380168 ^e / 171118-09-5 ^e		3 – 10	> 10	3 – 10	36,8	30,8	8,82
S-Metolachlor-Säure	OA, CGA 51202, CGA 351916 ^e / 152019-73-3 ^e		0,1 – 1	> 10	0,1 – 1	8,0	6,5	0,917
CGA 368208	- / 1173021-76-5		k.A.	3 – 10	1 – 3 ^d	n.a.	n.a.	-
CGA 357704	- / 1217465-10-5		k.A.	3 – 10	0,1 – 1 ^d	n.a.	n.a.	-
CGA 37735	- / 97055-05-5		k.A.	0,1 - 1	0,1 – 1 ^d	n.a.	n.a.	-
CGA 50267	- / 82508-03-0		k.A.	3 – 10	0,1 – 1 ^d	n.a.	n.a.	-
CGA 50720	- / 152019-74-4		k.A.	3 - 10	0,1 – 1 ^d	n.a.	n.a.	-
NOA 413173	- / 1418095-19-8		k.A.	1 - 3	0,1 – 1 ^d	n.a.	n.a.	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwassernahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

^d Schätzung unter Einbezug der Lysimeterergebnisse

^e Ohne enantiomere Differenzierung (Racemat)

5.33.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Für den Wirkstoff S-Metolachlor liegt keine EFSA-Schlussfolgerung vor. Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung kam der Rapporteur (RMS Belgien) jedoch zum Schluss, dass die Metaboliten S-Metolachlor-Säure, S-Metolachlor-Sulfonsäure, CGA 368208 und CGA 50720 biologisch nicht relevant sind.

Die biologische Aktivität des Metaboliten CGA 357704 wurde bisher in der EU-Wirkstoffbewertung nicht berücksichtigt. Für die Beurteilung der biologischen/herbiziden Aktivität liegt jedoch eine Studie vor. Die herbizide Wirkung von CGA 357704 wurde im Vergleich zur Muttersubstanz gegen die Pflanzenarten *Avena fatua*, *Setaria faberi*, *Sinapsis arvensis* und *Stellaria media* getestet. Die vorliegende Studie lässt den Schluss zu, dass der Metabolit CGA 357704 als nicht relevant hinsichtlich herbizider Aktivität einzustufen ist.

Für die Beurteilung der biologischen Aktivität der Metaboliten CGA 37735, CGA 50267 und NOA 413173 liegen zurzeit keine eigenen Daten aus der EU-Wirkstoffbewertung vor, es kann jedoch auf Daten zurückgegriffen werden, die für die Metaboliten S-Metolachlor-Sulfonsäure und CGA 50720 eingereicht wurden. Der Metabolit NOA 413173 weist eine ähnliche chemische Struktur wie S-Metolachlor-Sulfonsäure, die Metaboliten CGA 37735 und CGA 50267 eine ähnliche Struktur wie der Metabolit CGA 50720 auf. Aufgrund der chemisch ähnlichen Eigenschaften und in Analogie zu Dimethachlor (ähnliche Metaboliten biologisch nicht aktiv) liegt die Annahme nahe, dass die Metaboliten CGA 37735, CGA 50267 und NOA 413173 keine biologische Aktivität zeigen und somit als biologisch nicht relevant bewertet werden können (keine herbizide Aktivität).

5.33.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Zu den Metaboliten S-Metolachlor-Säure, S-Metolachlor-Sulfonsäure, CGA 50720, CGA 357704, CGA 368208, CGA 50267, NOA 413173 und weiteren hier nicht genannten Metaboliten (NOA 436611, SYN 542488, SYN 542689, SYN 542690, SYN 542691, SYN 542692, SYN 542607, SYN 545026, SYN 545027 und SYN 542493) wurde im Auftrag des BMG (GZ BMG-75310/0011-II/B/13/2011) eine humantoxikologische Stellungnahme im Jahr 2011 durch die AGES, I-PSM, verfasst (I-PSM 1248/2011 vom 11.5.2011). Seitdem wurden keine neuen Daten vorgelegt/evaluiert. Die Bewertung aus 2011 hat somit weiterhin ihre Gültigkeit.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Belgien) wurden für den Metaboliten S-Metolachlor-Sulfonsäure folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 2000 mg/kg KG/Tag
- LD₅₀ dermal (Ratte) > 2000 mg/kg KG/Tag
- Hautreizung (Kaninchen): Nicht reizend
- Augenreizung (Kaninchen): Leicht reizend
- 90-Tage-Studie (Ratte):
 - NOEL = 461 mg/kg KG/Tag (basierend auf Befunden der leichten Hypertrophie der Leber bei 1638 (NOAEL) mg/kg KG/Tag)
- AMES-Test: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ
- In-vitro-UDS-Test: Negativ
- Maus-Micronucleus-Test in vivo: Negativ

In Tests für akut orale und akut dermale Toxizität weist S-Metolachlor-Sulfonsäure eine vergleichbare Toxizität wie die Muttersubstanz S-Metolachlor auf. Weder S-Metolachlor noch S-Metolachlor-Sulfonsäure sind haut- bzw. augenreizend. In der 90-Tage-Studie mit dem Metaboliten war der NOEL höher (461 mg/kg KG/Tag) als der NOAEL der Muttersubstanz S-Metolachlor (20 mg/kg KG/Tag). S-Metolachlor-Sulfonsäure war nicht genotoxisch in den Studien. Der Metabolit konnte im Tierversuch in den entsprechenden ADME-Untersuchungen an der Ratte nur zu einem geringen Teil (max. 0,14 %) nachgewiesen werden.

Basierend auf den vorliegenden Daten ist S-Metolachlor-Sulfonsäure als humantoxikologisch nicht relevanter Metabolit zu bewerten, für den eine MTK im Grund- und Trinkwasser abgeleitet werden kann. Da die Toxizität des Metaboliten vergleichbar/geringer als die Toxizität der Muttersubstanz angesehen wurde, wird für den Metaboliten der ADI-Wert der Muttersubstanz S-Metolachlor (0,1 mg/kg KG/Tag) herangezogen.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Belgien) wurden für den Metaboliten S-Metolachlor-Säure folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte), > 2000 mg/kg KG/Tag

- LD₅₀ dermal (Ratte) > 1333 mg/kg KG/Tag
- Hautreizung (Kaninchen): Nicht reizend
- Augenreizung (Kaninchen): Reizend
- Hautsensibilisierung (Meerschweinchen): Sensibilisierend
- 90-Tage-Studie (Ratte):
 - NOEL = 62 mg/kg KG/Tag (basierend auf den Entzündungen der Harnblase bei 1002 (NOAEL) mg/kg KG/Tag, die jedoch als sehr unspezifische Effekte angesehen werden)
- AMES-Test: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ
- Maus-Micronucleus-Test in vivo: Negativ
- Entwicklungstoxizität (Ratte):
 - NOAEL (maternal) = 1000 mg/kg KG/Tag (höchste getestete Dosis)
 - NOAEL (fetal) = 1000 mg/kg KG/Tag (höchste getestete Dosis, keine teratogene Eigenschaften)

In Tests für akut orale und akut dermale Toxizität weist S-Metolachlor-Säure eine vergleichbare Toxizität zu Muttersubstanz S-Metolachlor auf. Weder S-Metolachlor noch S-Metolachlor-Säure sind hautreizend, S-Metolachlor-Säure ist aber im Unterschied zu Muttersubstanz augenreizend und hautsensibilisierend. In der 90-Tage-Studie mit dem Metaboliten war der NOAEL wesentlich höher (1002 mg/kg KG/Tag) als der NOAEL der Muttersubstanz S-Metolachlor (20 mg/kg KG/Tag). S-Metolachlor-Säure war nicht genotoxisch in den entsprechenden *in vitro* und *in vivo* Studien. Der Metabolit konnte im Tierversuch in den entsprechenden ADME-Untersuchungen an der Ratte nicht nachgewiesen werden.

Basierend auf den vorliegenden Daten ist S-Metolachlor-Säure als humantoxikologisch nicht relevanter Metabolit zu bewerten, für den eine MTK im Grund- und Trinkwasser abgeleitet werden kann. Da die Toxizität des Metaboliten vergleichbar/geringer als die Toxizität der Muttersubstanz angesehen wurde, wird für den Metaboliten der ADI-Wert der Muttersubstanz S-Metolachlor (0,1 mg/kg KG/Tag) herangezogen.

Auf Basis des ADI-Werts der Muttersubstanz S-Metolachlor ergibt sich für S-Metolachlor-Sulfonsäure und S-Metolachlor-Säure eine MTK von in Summe 133 µg/l.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Belgien) wurden für den Metaboliten CGA 368208 folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 2000 mg/kg KG/Tag
- AMES-Test: Negativ
- DEREK Analyse, ergab keine Hinweise auf Genotoxizität

Im Test für akut orale Toxizität weist CGA 368208 eine vergleichbare Toxizität zu Muttersubstanz S-Metolachlor auf. CGA 368208 war nicht genotoxisch im Test für Genotoxizität in Bakterien. Andere Tests zur Genotoxizität wurden nicht vorgelegt. Der Metabolit konnte im Tierversuch in den entsprechenden ADME-Untersuchungen an der Ratte zu einem geringen Anteil (max. 0,08 %) nachgewiesen werden.

Basierend auf den vorliegenden Daten zu Genotoxizität (lediglich ein AMES-Test und eine DEREK Analyse liegen vor) kann der Metabolit im ersten Schritt als humantoxikologisch relevanter Metabolit bewertet werden. Da CGA 368208 große Strukturähnlichkeit zu anderen S-Metolachlor-Metaboliten hat (die eine gute Datenbasis zur Genotoxizität haben) und CGA 368208 keine bekannten funktionellen Gruppen enthält, die eine potenzielle Genotoxizität prognostizieren würden, kann für den Metaboliten ein MTK im Grund- und Trinkwasser von 0,75 µg/l abgeleitet werden.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Belgien) wurden für den Metaboliten CGA 357704 folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 2000 mg/kg KG/Tag
- AMES-Test: Negativ
- DEREK Analyse, ergab keine Hinweise auf Genotoxizität

Im Test für akut orale Toxizität weist CGA 357704 eine vergleichbare Toxizität zu Muttersubstanz S-Metolachlor auf. CGA 357704 war nicht genotoxisch im Test für Genotoxizität in Bakterien. Andere Tests zur Genotoxizität wurden nicht vorgelegt. Der Metabolit konnte im Tierversuch in den entsprechenden ADME-Untersuchungen an der Ratte zu einem geringen Anteil (max. 0,21 %) nachgewiesen werden.

Basierend auf den vorliegenden Daten zu Genotoxizität (lediglich ein AMES-Test und eine DEREK Analyse liegen vor) kann der Metabolit im ersten Schritt als humantoxikologisch relevanter Metabolit bewertet werden. Da CGA 357704 große Strukturähnlichkeit zu anderen S-Metolachlor-Metaboliten hat (die eine gute Datenbasis zu Genotoxizität haben) und CGA 357704 keine bekannten funktionellen Gruppen enthält, die eine potenzielle Genotoxizität prognostizieren würden, kann für den Metaboliten ein MTK im Grund- und Trinkwasser von 0,75 µg/l abgeleitet werden.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Niederlande) wurden für den Metaboliten CGA 37735 keine Daten vorgelegt. Basierend auf den fehlenden Daten zu Genotoxizität kann der Metabolit im ersten Schritt als humantoxikologisch relevanter Metabolit bewertet werden. Da CGA 37735 große Strukturähnlichkeit zu anderen S-Metolachlor-Metaboliten hat (die eine gute Datenbasis zu Genotoxizität haben) und CGA 37735 keine bekannten funktionellen Gruppen enthält, die eine potenzielle Genotoxizität prognostizieren würden, kann für den Metaboliten ein MTK im Grund- und Trinkwasser von 0,75 µg/l abgeleitet werden.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Belgien) wurden für den Metaboliten CGA 50267 folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 2000 mg/kg KG/Tag
- AMES-Test: Negativ
- DEREK Analyse, ergab keine Hinweise auf Genotoxizität

Im Test für akut orale Toxizität weist CGA 50267 eine vergleichbare Toxizität zu Muttersubstanz S-Metolachlor auf. CGA 50267 war nicht genotoxisch im Test für Genotoxizität in Bakterien. Andere Tests zur Genotoxizität wurden nicht vorgelegt. Der Metabolit konnte im Tierversuch in den entsprechenden ADME-Untersuchungen an der Ratte nicht nachgewiesen werden.

Basierend auf den vorliegenden Daten zu Genotoxizität (lediglich ein AMES-Test und eine DEREK Analyse liegen vor) kann der Metabolit im ersten Schritt als humantoxikologisch relevanter Metabolit bewertet werden. Da CGA 50267 große Strukturähnlichkeit zu anderen S-Metolachlor-Metaboliten hat (die eine gute Datenbasis zu Genotoxizität haben) und CGA 50267 keine bekannten funktionellen Gruppen enthält, die eine potenzielle Genotoxizität prognostizieren würden, kann für den Metaboliten ein MTK im Grund- und Trinkwasser von 0,75 µg/l abgeleitet werden.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Belgien) wurden für den Metaboliten CGA 50720 folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 2000 mg/kg KG/Tag
- AMES-Test: Negativ
- DEREK Analyse, ergab keine Hinweise auf Genotoxizität

Im Test für akut orale Toxizität weist CGA 50720 eine vergleichbare Toxizität zu Muttersubstanz S-Metolachlor auf. CGA 50720 war nicht genotoxisch im Test für Genotoxizität in Bakterien. Andere Tests zur Genotoxizität wurden nicht vorgelegt. Der Metabolit konnte im Tierversuch in den entsprechenden ADME-Untersuchungen an der Ratte zu einem geringen Anteil (< 1 %) nachgewiesen werden.

Basierend auf den vorliegenden Daten zu Genotoxizität (lediglich ein AMES-Test und eine DEREK Analyse liegen vor) kann der Metabolit im ersten Schritt als humantoxikologisch relevanter Metabolit bewertet werden. Da CGA 50720 große Strukturähnlichkeit zu anderen S-Metolachlor-Metaboliten hat (die eine gute Datenbasis zu Genotoxizität haben) und CGA 50720 keine bekannten funktionellen Gruppen enthält, die eine potenzielle Genotoxizität prognostizieren würden, kann für den Metaboliten ein MTK im Grund- und Trinkwasser von 0,75 µg/l abgeleitet werden.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Belgien) wurden für den Metaboliten NOA 413173 folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 2000 mg/kg KG/Tag
- AMES-Test: Negativ
- DEREK Analyse, ergab keine Hinweise auf Genotoxizität

Im Test für akut orale Toxizität weist NOA 413173 eine vergleichbare Toxizität zu Muttersubstanz S-Metolachlor auf. NOA 413173 war nicht genotoxisch im Test für Genotoxizität in Bakterien. Andere Tests zur Genotoxizität wurden nicht vorgelegt. Der Metabolit konnte im Tierversuch in den entsprechenden ADME-Untersuchungen an der Ratte nicht nachgewiesen werden.

Basierend auf den vorliegenden Daten zu Genotoxizität (lediglich ein AMES-Test und eine DEREK Analyse liegen vor) kann der Metabolit im ersten Schritt als humantoxikologisch relevanter Metabolit bewertet werden. Da NOA 413173 große Strukturähnlichkeit zu anderen S-Metolachlor-Metaboliten hat (die eine gute Datenbasis zu Genotoxizität haben) und NOA 413173 keine bekannten funktionellen Gruppen enthält, die eine potenzielle Genotoxizität prognostizieren würden, kann für den Metaboliten ein MTK im Grund- und Trinkwasser von 0,75 µg/l abgeleitet werden.

5.34 SULCOTRION

Factsheet

EU-Genehmigung	01/09/2009
EU-Erneuerung	31/08/2019
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Benzoylcyclohexandione
Kultur	Mais
Inverkehrbringungsmenge 2012	Sehr gering (< 1 t)
Produkte	Zur Zeit keine Zulassung
EFSA-Schlussfolgerung	http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/doc/150r.pdf

5.34.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Sulcotrion wurde mit Richtlinie 2008/125/EG (EU, 2008g) vom 19. Dezember 2008 in Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für Sulcotrione tritt die harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung mit 01. Januar 2015 in Kraft (Verordnung (EU) Nr. 944/2013 der Kommission vom 2. Oktober 2013) wobei die RAC-Bewertung schon 2011 veröffentlicht wurde (ECHA/RAC/CLH-O-0000002100-96-01/F, 27 Oktober 2011). In der RAC-Bewertung ist Sulcotrione gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) hinsichtlich seiner humantoxikologischen Eigenschaften als Xi, R43 (Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich), Xn, R48/22 (Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Verschlucken) und Repr Cat 3, R63 (Kann das Kind im Mutterleib möglicherweise schädigen) bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Skin Sens. 1A, H317 (Kann allergische Hautreaktionen verursachen), STOT RE 2, H373 (Kann die Organe schädigen bei längerer oder wiederholter Exposition) und Repr. 2, H361d (Kann vermutlich das Kind im Mutterleib schädigen) bewertet worden.

5.34.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Sulcotrion wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2008b) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.34.2-1):

- 2-Chlor-4-Methylsulfonylbenzoesäure (CMBA)

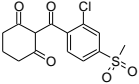
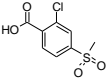
In der Durchführungsverordnung 540/2011 (EU, 2011b) sind zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Sulcotrion bzw. seine Metaboliten keine besonderen Bestimmungen angeführt.

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Mais, 0,45 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für den Metaboliten 2-Chlor-4-Methylsulfonylbenzoesäure bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen von etwa 0,3 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden weder Sulcotrion noch sein Metabolit analysiert.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Sulcotrion hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 5.34.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Sulcotrion	- / 99105-77-8		< 0,1	k.A.	< 0,1	n.a.	n.a.	-
2-Chlor-4-Methylsulfonylbenzoesäure	CMBA, M01 / 53250-83-2		1 – 3	k.A.	0,1 – 1	n.a.	n.a.	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwasserernen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

5.34.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Der Metabolit 2-Chlor-4-Methylsulfonylbenzoesäure wurde im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2008b) als biologisch nicht relevant bewertet (keine herbizide Aktivität).

5.34.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2008b) wurden für den Metaboliten 2-Chlor-4-Methylsulfonylbenzoesäure folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 2000 mg/kg KG
- LD₅₀ dermal (Ratte) > 2000 mg/kg KG
- LC₅₀ oral (Ratte) > 4,31 mg/L
- Hautreizung (Kaninchen): keine
- Augenreizung (Kaninchen): reizend
- Hautsensibilisierung (M&K-Test, Meerschweinchen): leicht positiv
- AMES-Test: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ
- Chromosomenabberation: Negativ
- 28-Tage-Studie, oral (Ratte):
 - NOAEL = 1000 mg/kg KG/Tag (keine Effekte in der höchsten getesteten Dosis)
- 28-Tage-Studie, inhalatorisch (Ratte):
 - NOAEL = 1.2 µg/l (reversible Metaplasie des ventromedialen Epithels des Larynx)
- 90-Tage-Studie (Ratte):
 - NOAEL = 763 mg/kg KG/Tag (keine Effekte in der höchsten getesteten Dosis)
- 1-Generationenstudie zu Reproduktionstoxizität (Ratte):
 - NOAEL (Reproduktion) > 969 mg/kg KG/Tag (keine Reproduktionstoxizität in der höchsten Dosis)
 - NOAEL (parental) = 247 mg/kg KG/Tag (basierend auf verminderter Futteraufnahme bei 969 mg/kg KG/Tag)
 - NOAEL (fetal) > 969 mg/kg KG/Tag (keine fetalen Effekte in der höchsten Dosis)

In allen akuten, subchronischen und reproduktionstoxikologischen Studien zeigt 2-Chlor-4-Methylsulfonylbenzoesäure, die nicht im Rattenmetabolismus identifiziert wurde, eine sehr geringe Toxizität. Im Vergleich zum Wirkstoff Sulcotrione liegen die NOAELs in den Studien mit 2-Chlor-4-Methylsulfonylbenzoesäure mehrere Größenordnungen höher. Die Effekte, die dazu geführt haben, dass Sulcotrione vom RAC als entwicklungstoxisch eingestuft wurde (erhöhte Sterberate der Feten in den Tagen 0 - 4

nach der Geburt in der Mehrgenerationsstudie an Ratten), wurden mit 2-Chlor-4-Methylsulfonylbenzoesäure nicht beobachtet. Im europäischen Bewertungsverfahren (EFSA, 2008b) wurde 2-Chlor-4-Methylsulfonylbenzoesäure daher als ein humantoxikologisch nicht relevanter Metabolit bewertet. Auf Basis der Studien mit dem Metaboliten wurde für 2-Chlor-4-Methylsulfonylbenzoesäure ein eigener ADI-Wert von 0,2 mg/kg KG/Tag abgeleitet.

Auf Basis dieses ADI-Werts liegt die MTK für 2-Chlor-4-Methylsulfonylbenzoesäure im Grund- und Trinkwasser bei 266 µg/l.

5.35 TEMBOTRION

Factsheet

EU-Genehmigung	01/05/2014
EU-Erneuerung	30/04/2024
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Benzoylcyclohexandione
Kultur	Mais, Mohn
Inverkehrbringungsmenge 2012	Mittel (5 – 25 t)
Produkte	Laudis
EFSA-Schlussfolgerung	http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/pub/3131.htm

5.35.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Tembotrion wurde mit der Durchführungsverordnung 1192/2013 (EU, 2013b) vom 22. November 2013 gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b) genehmigt. Für Tembotrione besteht noch keine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f), es liegt jedoch der RAC Bewertungsbericht (CLH-O-0000002527-72-03/F, 4. Juni 2013) vor. Im RAC Bewertungsbericht wurde für Tembotrion die Einstufung und Kennzeichnung für humantoxikologische Effekte gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) als Repr. Cat. 3, R63 (Kann das Kind im Mutterleib möglicherweise schädigen), Xn, R48/22 (Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Verschlucken) und Xi, R43 (Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich) bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Rep. 2, H361d (Kann vermutlich das Kind im Mutterleib schädigen), STOT RE 2, H373 (Kann die Organe schädigen bei längerer oder wiederholter Exposition) und Skin Sens 1, H317 (Kann allergische Hautreaktionen verursachen) unterbreitet. Im RAC Bewertungsbericht wird festgehalten, dass das entwicklungstoxische Potenzial von Tembotrione in Ratten (verzögerte pre- und postnatale Entwicklung der Foeten) auf die Tyrosinämie in Muttertieren zurückzuführen ist. Tyrosinämie (Erhöhung der Aminosäure Tyrosin durch die Inhibition des Enzyms 4-hydroxy-phenylpyruvatedioxygenase (HPPD)) wurde in fast allen Studien mit Tembotrione in Ratten beobachtet; die Leiteffekte der Tyrosinämie sind Effekte auf Augen, Leber und Pankreas.

5.35.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Tembotrion wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2013) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.35.2-1):

- AE 0456148 (M6)
- AE 0968400 (M1)
- AE 1392936 (M2)
- AE 0941989 (M3)
- AE 1124336 (M7)

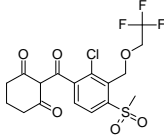
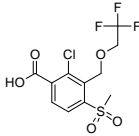
In der Durchführungsverordnung 1192/2013 (EU, 2013b) sind zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Tembotrion bzw. seine Metaboliten keine besonderen Bestimmungen angeführt.

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Mais, 0,1 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für den Metaboliten AE 0456148 bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen von etwa 0,2 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist. Das Austragspotential für die anderen Metaboliten ist entsprechend Berechnungen mit GeoPEARL-Austria vernachlässigbar.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden weder Tembotrion noch seine Metaboliten analysiert.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Tembotrion hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 5.35.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Tembotrion	- / 335104-84-2		< 0,1	k.A.	< 0,1	n.a.	n.a.	-
AE 0456148	M6 / 120100-77-8		1 – 3	k.A.	0,1 – 1	n.a.	n.a.	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwasser-nahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

5.35.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Der Metabolit AE 0456148 wurde im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2013) als biologisch nicht relevant bewertet (keine herbizide Aktivität).

5.35.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2013) wurden für den Metaboliten AE 0456148 folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 2000 mg/kg KG/Tag
- 90-Tage-Studie (Ratte):
 - NOAEL = 162 mg/kg KG/Tag (basierend auf reduziertem Futterkonsum und reduzierter Gewichtszunahme, sowie auf erhöhter Blutbildung in der Milz bei 1436 mg/kg KG/Tag; keine Tyrosinämieeffekte auf Leber, Pankreas und Augen)
- AMES-Test: Negativ
- Chromosomenabberation: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ

AE 0456148 wurde in den entsprechenden ADME Studien an Ratten bis zu maximal 1,5 % im Urin identifiziert. AE 0456148 entsteht durch die Abspaltung des Cyclohexyl-Rings von Tembotrione. Nach einmaliger oraler Aufnahme zeigte AE 0456148 vergleichbare Toxizität (LD₅₀ > 2000 mg/kg KG/Tag) wie die Muttersubstanz Tembotrione (LD₅₀ > 2500 mg/kg KG/Tag). AE 0456148 war nicht genotoxisch in den vorgelegten *in vitro* Studien. Die Gegenüberstellungen von vergleichbaren subchronischen Toxizitätsstudien (90-Tage Ratte) zeigen für AE 0456148 keine Effekte auf Augen (Trübung der Cornea, Nicht-reversible Neovaskularisation der Cornea) und Leber (erhöhter Cholesterinspiegel, erhöhtes Lebergewicht, diffuse zentrilobuläre Hypertrophie der Leber) bis zur maximal getesteten Dosis (1436 mg/kg KG/Tag), während diese Effekte in der vergleichbaren Studie mit Tembotrione schon bei 4,45 mg/kg KG/Tag beobachtet wurden. Die verzögerte pre- und postnatale Entwicklung der Föten in der Entwicklungstoxizitätsstudie mit der Muttersubstanz an Ratten wurde vom RAC auf die Tyrosinämieeffekte von Tembotrione zurückgeführt. Tyrosinämie wurde in allen Rattenstudien (wiederholte Exposition) mit Tembotrione beobachtet, jedoch nicht in der 90-Tage Studie an Ratten mit AE 0456148 bis zur

höchsten getesteten Dosis. Daher wird schlussgefolgert, dass AE 0456148 aufgrund des Fehlens von durch Tyrosinämie verursachten Effekten keine entwicklungstoxischen Eigenschaften auf Ratten-Föten aufweist. AE 0456148 wird daher als ein nicht humantoxikologisch relevanter Metabolit angesehen.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2013) wurde für den Metaboliten AE 0456148 ein eigener ADI-Wert von 0,2 mg/kg KG/Tag abgeleitet. Basierend auf diesem ADI-Wert liegt die MTK für AE 0456148 im Grund- und Trinkwasser bei 266 µg/l.

5.36 TERBUTHYLAZIN

Factsheet

EU-Genehmigung	01/01/2012
EU-Erneuerung	31/12/2021
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Chlortriazine
Kultur	Mais, Sorgumhirse, Lupinie
Inverkehrbringungsmenge 2012	Sehr hoch (> 100 t)
Produkte	Artett, Gardo Gold, Primagram Gold, Calaris, Aspect Pro, Aspect, Spectrum Gold, Successor T
EFSA-Schlussfolgerung	http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/doc/1969.pdf

5.36.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Terbutylazin wurde mit der Durchführungsverordnung 820/2011 (EU, 2011f) vom 16. August 2011 gemäß Verordnung 1107/2009 (EU, 2009b) genehmigt. Für den Wirkstoff Terbutylazin besteht keine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung 1272/2008 (EU, 2008f): In der EFSA-Schlussfolgerung (2011) zu Terbutylazin wurde seitens der Experten vorgeschlagen, Terbutylazin gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) mit Xn, 22 (Gesundheitsschädlich beim Verschlucken) und R40 (Verdacht auf krebserzeugende Wirkung) bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Acute Tox. 4, H332 (Gesundheitsschädlich beim Einatmen) und Carc. 2, H351 (Kann vermutlich Krebs erzeugen) einzustufen. Dieser Vorschlag erfolgte auf Basis der erhöhten Inzidenzen der Tumoren der Brustdrüsen in weiblichen Sprague-Dawley (SD) und Wistar Ratten.

Während die Humanrelevanz der Terbutylazin-induzierten Brustdrüsentumoren in SD-Ratten vom europäischen Expertengremium als fraglich angesehen wurde (es wurde in Anlehnung an Atrazin davon ausgegangen, dass SD-Ratten einen grundlegend unterschiedlichen hormonell gesteuerten Alterungszyklus der Reproduktionsorgane haben, der mit den humanen hormonellen Steuerungen im Hinblick auf Entstehung der Brustdrüsentumore nicht vergleichbar ist), konnten die Zweifel auf Humanrelevanz im Hinblick auf erhöhte Inzidenzen der Brustdrüsentumore in Wistar Ratten wissenschaftlich nicht ausgeräumt werden.

Basierend auf der EFSA-Schlussfolgerung (EFSA, 2011) wurde in der Durchführungsverordnung 820/2011 (EU, 2011f) folgendes festgehalten: „Der Antragsteller hat bestätigende Informationen vorzulegen über die Relevanz der Metaboliten MT1 (N-tert-Butyl-6-chlor-1,3,5-triazin-2,4-diamin), MT13 (4-(tert-Butylamino)-6-(ethylamino)-1,3,5-triazin-2-ol oder 6-Hydroxy-N2 - ethyl-N4 -tert-butyl-1,3,5-triazin-2,4-diamin) und MT14 (4-Amino-6-(tert-butylamino)-1,3,5-triazin-2-ol oder N-tert-Butyl-6-hydroxy-1,3,5-triazin-2,4-diamin) sowie der nicht identifizierten Metaboliten LM1, LM2, LM3, LM4, LM5 und LM6 im Hinblick auf Krebs, wenn Terbutylazin gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 unter ‚Kann vermutlich Krebs erzeugen‘ eingestuft wird.“

Mit 21. Oktober 2014 hat die ECHA die 45tägige Frist (5. Dezember 2014) für die Einreichung von Kommentaren zum CLH-Bericht des berichterstattenden Mitgliedstaates Großbritannien eingeleitet. Der berichterstattende Mitgliedstaat Großbritannien hat im CLH-Bericht vorgeschlagen, Terbutylazin mit Acute Tox. 4; H302, STOT RE 2; H373 und Carc 2; H351, einzustufen.

5.36.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Terbutylazin wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2011) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.36.2-1):

- Terbutylazin-Desethyl (GS 26379, MT1)
- Terbutylazin-2-Hydroxy (GS 23158, MT13)
- Terbutylazin-2-Hydroxy-Desethyl (GS 28620, MT14)
- LM1 (Ammelid, GS 35713, MT24)
- LM2 (MT28)

- LM3
- LM4 (GS 40436)
- LM5 (GS 16984, MT 23)
- LM6

Aufgrund der EU-Wirkstoffbewertung zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Terbutylazin bzw. seine Metaboliten haben die Mitgliedstaaten entsprechend der Durchführungsverordnung 820/2011 (EU, 2011f) „den Schutz des Grundwassers zu beachten, wenn der Wirkstoff in Gebieten mit empfindlichen Böden und/oder unter schwierigen klimatischen Bedingungen ausgebracht wird. Die Anwendungsbedingungen müssen Maßnahmen zur Risikobegrenzung sowie die Verpflichtung umfassen, in gefährdeten Gebieten gegebenenfalls Überwachungsprogramme zur Überprüfung einer möglichen Grundwasserkontamination durchzuführen. Der Antragsteller hat bestätigende Informationen vorzulegen über die Bewertung der Grundwasserexposition hinsichtlich der nicht identifizierten Metaboliten LM1, LM2, LM3, LM4, LM5 und LM6.“

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Mais, 0,75 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für den Metaboliten Terbutylazin-Desethyl bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen von etwa 0,2 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist.

In GeoPEARL-Austria wurde von einer Berechnung für die beiden Hauptmetaboliten Terbutylazin-2-Hydroxy und Terbutylazin-2-Hydroxy-Desethyl abgesehen, da bereits Berechnungen, die im Zuge der EU-Bewertung vorgelegt wurden (EFSA, 2011), einen massiv überschätzten Austrag für die beiden Metaboliten ergab (siehe auch Tabelle 5.36.2-1). Die Diskrepanz zwischen den Berechnungsergebnissen und den Ergebnissen der Lysimeter- bzw. Freilandversickerungsstudien im Falle dieser beiden Metaboliten ist nicht restlos geklärt, dürfte in erster Linie aber auf das Fehlen von adäquaten Halbwertszeiten und auf Nichtberücksichtigung von „aged-sorption“-Effekten bei der Berechnung zurückzuführen sein. Setzt man die Ergebnisse der Freilandversickerungsstudien dieser beiden Metaboliten in Beziehung zu den Berechnungsergebnissen für Terbutylazin-Desethyl, ist zu erwarten, dass sich die Jahresmittelkonzentrationen für Terbutylazin-2-Hydroxy auf ähnlichem Niveau bewegen wie für Terbutylazin-Desethyl (um 0,2 µg/l). Im Falle von Terbutylazin-2-Hydroxy-Desethyl sind möglicherweise auch etwas höhere Konzentrationen im Sickerwasser möglich.

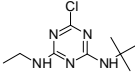
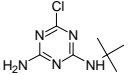
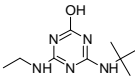
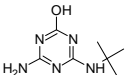
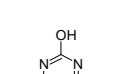
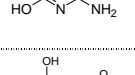
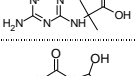
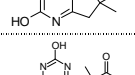
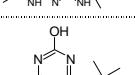
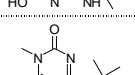
Das Austragspotential für die Metaboliten LM1, LM2, LM3, LM4, LM5 und LM6 konnte aufgrund fehlender Daten zu den Stoffeigenschaften nicht mit GeoPEARL-Austria berechnet werden. Basierend auf Ergebnissen von Lysimeterstudien und Feldversickerungsstudien, die im Zuge der EU-Bewertung (EFSA, 2011) evaluiert wurden, ist für die Metaboliten LM3, LM5 und LM6 bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen bis zu 1 µg/l zu rechnen. Das Austragspotential für die Metaboliten LM1, LM2 und LM4 ist demnach als bedeutend geringer einzustufen (< 0,1 µg/l).

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden für Terbutylazin-Desethyl bei 2,0 % der Grundwasser-Messstellen Konzentrationen über 0,1 µg/l gemessen (4,5 % über der BG), die max. Konzentration lag bei 0,61 µg/L. Für Terbutylazin-2-Hydroxy und Terbutylazin-2-Hydroxy-Desethyl wurden in je 0,5 % der Grundwassermessstellen Überschreitungen des Schwellenwertes von 0,1 µg/l festgestellt, die maximale Konzentration für Terbutylazin-2-Hydroxy lag bei 0,28 µg/l, die für Terbutylazin-2-Hydroxy-Desethyl bei 0,118 µg/l. Die Metaboliten LM1, LM2, LM3, LM4, LM5 und LM6 wurden im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 nicht analysiert.

Zum im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wiederholt über 0,1 µg/l detektierten Metaboliten 6-Chlor-1,3,5-Triazin-2,4-Diamin (Atrazin-Desethyl-Desisopropyl) siehe 3.44.2.2.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Terbutylazin hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 5.36.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Terbuthylazin	- / 5915-41-3		< 0,1	< 0,1	< 0,1	5,5	1,5	1,3
Terbuthylazin-Desethyl	GS 26379, MT1 / 30125-63-4		0,1 – 1	< 0,1	0,1 – 1	4,5	2,0	0,61
Terbuthylazin-2-Hydroxy	GS 23158, MT13 / 66753-07-9		3 – 10	< 0,1	0,1 – 1 ^d	1,5	0,5	0,28
Terbuthylazin-2-Hydroxy-Desethyl	GS 28620, MT14 / 66753-06-8		1 – 3	< 0,1	0,1 – 1 ^d	1,0	0,5	0,118
LM1	Ammelid, 6-Amino-1,3,5-Triazin-2,4-Dion, GS 35713, MT24 / 645-93-2		k.A.	< 0,1	< 0,1 ^d	n.a.	n.a.	-
LM2	MT28 / k.A.		k.A.	< 0,1	< 0,1 ^d	n.a.	n.a.	-
LM3	- / k.A.		k.A.	0,1 – 1	0,1 – 1 ^d	n.a.	n.a.	-
LM4	GS 40436 / k.A.		k.A.	< 0,1	< 0,1 ^d	n.a.	n.a.	-
LM5	GS 16984, MT 23 / k.A.		k.A.	0,1 – 1	0,1 – 1 ^d	n.a.	n.a.	-
LM6	- / k.A.		k.A.	0,1 – 1	0,1 – 1 ^d	n.a.	n.a.	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwassernahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

^d Keine Berechnung mit GeoPEARL-Austria, Ergebnisse von Freilandversickerungsstudien in Deutschland und Norditalien

5.36.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Die Metaboliten Terbuthylazin-2-Hydroxy, Terbuthylazin-2-Hydroxy-Desethyl, LM1, LM2, LM3, LM4, LM5 sowie LM6 wurden im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2011) als biologisch nicht relevant (keine herbizide Aktivität), Terbuthylazin-Desethyl hingegen als biologisch relevant (herbizide Aktivität) bewertet.

Zur Evaluierung der herbiziden Wirkung wurde für die Metaboliten Terbuthylazin-Desethyl, Terbuthylazin-2-Hydroxy und Terbuthylazin-2-Hydroxy-Desethyl das Testdesign des Vegetative Vigour Tests und des Seedling Emergence Tests herangezogen. Die Einstufung der Metaboliten LM1, LM2, LM3, LM4, LM5 und LM6 basiert auf dem Lysat der Lysimeterstudien. Die Wurzeln einer Testpflanze (*Echinochloa crus-galli*) wurden mit Sickerwasser aus dem Lysimeter behandelt. Das Sickerwasser zeigte keine negativen Effekte auf die Frisch- und Trockenmasse von *Echinochloa crus-galli*.

5.36.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Zu den Metaboliten Terbutylazin-Desethyl, Terbutylazin-2-Hydroxy, Terbutylazin-2-Hydroxy-Desethyl, LM1, LM2, LM3, LM4, LM5 und LM6 wurde im Auftrag des BMG (GZ BMG-75310/0017-II/B/13/2011) eine humantoxikologische Stellungnahme im Jahr 2011 durch die AGES, I-PSM, verfasst (I-PSM 1249/2011 vom 11.5.2011). In dieser wurden sämtliche Metaboliten von Terbutylazin, aufgrund der damals eingeschränkten Datenlage zu ihrem kanzerogenen Potential, als humantoxikologisch relevant bewertet. Es liegen derzeit (2014) keine neuen Informationen zum kanzerogenen Potenzial der Metaboliten vor, die eine Neubewertung erlauben. Die Bewertung aus 2011 hat somit weiterhin ihre Gültigkeit.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2011) wurden für den Metaboliten Terbutylazin-Desethyl folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) = 236 mg/kg KG/Tag
- 90-Tage-Studie (Ratte):
 - NOAEL = 4 mg/kg KG/Tag (basierend auf reduzierter Gewichtszunahme bei 8 mg/kg KG/Tag)
- AMES-Test: Negativ
- Chromosomenabberation: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: schwach positiv
- In-vivo-UDS-Test: Negativ
- Maus-Micronucleus-Test in vivo: Negativ

Terbutylazin-Desethyl wurde als „minor metabolite“ im Rattenmetabolismus nachgewiesen (6,2 – 8,5 %). Nach einmaliger oraler Aufnahme zeigte Terbutylazin-Desethyl höhere Toxizität (LD₅₀ = 236 mg/kg KG) verglichen mit der Muttersubstanz Terbutylazin (LD₅₀ = 1000 – 1590 mg/kg KG). Terbutylazin-Desethyl war nicht genotoxisch in den vorgelegten *in vitro* und *in vivo* Studien. Die Gegenüberstellungen von vergleichbaren subchronischen Toxizitätsstudien zeigen für Terbutylazin-Desethyl eine vergleichbare Toxizität (NOAEL 90 Tage Ratte: 4 mg/kg KG/Tag) wie für die Muttersubstanz Terbutylazin (NOAEL 90 Tage Ratte: 2,1 mg/kg KG/Tag).

Aufgrund der vorhandenen Datenlage kann keine Aussage über die potenziellen kanzerogenen Eigenschaften von Terbutylazin-Desethyl getroffen werden. So wird der Metabolit Terbutylazin-Desethyl derzeit, dem Vorsorgeprinzip folgend, als humantoxikologisch relevanter Metabolit bewertet.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2011) wurden für den Metaboliten Terbutylazin-2-Hydroxy folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 2000 mg/kg KG/Tag
- 90-Tage-Studie (Ratte):
 - NOAEL = 3,4 mg/kg KG/Tag (basierend auf Effekten auf hämatologische sowie klinisch-chemische Parameter bei 10,3 mg/kg KG/Tag)
- AMES-Test: Negativ
- Chromosomenabberation: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ

Terbutylazin-2-Hydroxy wurde als „minor metabolite“ im Rattenmetabolismus nachgewiesen (< 1 %). Nach einmaliger oraler Aufnahme zeigte Terbutylazin-2-Hydroxy eine etwas niedrigere Toxizität (LD₅₀ > 2000 mg/kg KG) verglichen mit der Muttersubstanz Terbutylazin (LD₅₀ = 1000 – 1590 mg/kg KG). MT13 war nicht genotoxisch in den vorgelegten *in vitro* Studien. Die Gegenüberstellungen von vergleichbaren subchronischen Toxizitätsstudien zeigen für Terbutylazin-2-Hydroxy eine vergleichbare Toxizität (NOAEL 90 Tage Ratte: 3,4 mg/kg KG/Tag) wie für die Muttersubstanz Terbutylazin (NOAEL 90 Tage Ratte: 2,1 mg/kg KG/Tag).

Aufgrund der vorhandenen Datenlage kann keine Aussage über die potenziellen kanzerogenen Eigenschaften von Terbutylazin-2-Hydroxy getroffen werden. So wird der Metabolit Terbutylazin-2-Hydroxy derzeit, dem Vorsorgeprinzip folgend, als humantoxikologisch relevanter Metabolit bewertet.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2011) wurden für den Metaboliten Terbutylazin-2-Hydroxy-Desethyl folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 2000 mg/kg KG/Tag
- 90-Tage-Studie (Ratte):
 - NOAEL = 10,3 mg/kg KG/Tag (basierend auf erhöhter Mortalität, Änderungen in hämatologischen und klinisch-chemischen Parametern, erhöhtem Nierengewicht und histopathologischen Befunden in den Nieren bei 45,7 mg/kg KG/Tag)
- AMES-Test: Negativ
- Chromosomenabberation: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ

Terbutylazin-2-Hydroxy-Desethyl wurde als „minor metabolite“ im Rattenmetabolismus nachgewiesen (ca. 3 %). Nach einmaliger oraler Aufnahme zeigte Terbutylazin-2-Hydroxy-Desethyl eine etwas niedrigere Toxizität (LD₅₀ > 2000 mg/kg KG) verglichen mit der Muttersubstanz Terbutylazin (LD₅₀ = 1000 – 1590 mg/kg KG). MT14 war nicht genotoxisch in den vorgelegten *in vitro* Studien. Die Gegenüberstellungen von subchronischen Toxizitätsstudien zeigen für Terbutylazin-2-Hydroxy-Desethyl eine vergleichbare Toxizität (NOAEL 90 Tage Ratte: 10,3 mg/kg KG/Tag) wie für die Muttersubstanz Terbutylazin (NOAEL 90 Tage Ratte: 2,1 mg/kg KG/Tag).

Aufgrund der vorhandenen Datenlage kann keine Aussage über die potenziellen kanzerogenen Eigenschaften von Terbutylazin-2-Hydroxy-Desethyl getroffen werden. So wird der Metabolit Terbutylazin-2-Hydroxy-Desethyl derzeit, dem Vorsorgeprinzip folgend, als humantoxikologisch relevanter Metabolit bewertet.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2011) wurden für den Metaboliten LM1 keine Daten vorgelegt. Im Rahmen der nationalen Anträge für Zulassung von Terbutylazin-haltigen Pflanzenschutzmittel wurden jedoch folgende Daten eingereicht:

- AMES-Test: Negativ
- Chromosomenabberation: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ

Aufgrund der vorhandenen Datenlage kann keine Aussage über die potenziellen kanzerogenen Eigenschaften von LM1 getroffen werden. So wird der Metabolit LM1 derzeit, dem Vorsorgeprinzip folgend, als humantoxikologisch relevanter Metabolit bewertet, für den der Grenzwert von 0,1 µg/l im Grundwasser nicht überschritten werden darf.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2011) wurden für den Metaboliten LM2 keine Daten vorgelegt. Im Rahmen der nationalen Anträge für Zulassung von Terbutylazin-haltigen Pflanzenschutzmittel wurden jedoch folgende Daten eingereicht:

- AMES-Test: Negativ
- Chromosomenabberation: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ

Aufgrund der vorhandenen Datenlage kann keine Aussage über die potenziellen kanzerogenen Eigenschaften von LM2 getroffen werden. So wird der Metabolit LM2 derzeit, dem Vorsorgeprinzip folgend, als humantoxikologisch relevanter Metabolit bewertet.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2011) sowie im Rahmen der nationalen Anträge für Zulassung von Terbutylazin-haltigen Pflanzenschutzmittel wurden für den Metaboliten LM3 folgende Daten vorgelegt:

- AMES-Test: Negativ
- Chromosomenabberation: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ

Aufgrund der vorhandenen Datenlage kann keine Aussage über die potenziellen kanzerogenen Eigenschaften von LM3 getroffen werden. So wird der Metabolit LM3 derzeit, dem Vorsorgeprinzip folgend, als humantoxikologisch relevanter Metabolit bewertet.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2011) wurden für den Metaboliten LM4 keine Daten vorgelegt. Im Rahmen der nationalen Anträge für Zulassung von Terbutylazin-haltigen Pflanzenschutzmittel wurden jedoch folgende Daten eingereicht:

- AMES-Test: Negativ
- Chromosomenabberation: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ

Aufgrund der vorhandenen Datenlage kann keine Aussage über die potenziellen kanzerogenen Eigenschaften von LM4 getroffen werden. So wird der Metabolit LM4 derzeit, dem Vorsorgeprinzip folgend, als humantoxikologisch relevanter Metabolit bewertet.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2011) sowie im Rahmen der nationalen Anträge für Zulassung von Terbutylazin-haltigen Pflanzenschutzmittel wurden für den Metaboliten LM5 folgende Daten vorgelegt:

- AMES-Test: Negativ
- Chromosomenabberation: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ

Aufgrund der vorhandenen Datenlage kann keine Aussage über die potenziellen kanzerogenen Eigenschaften von LM5 getroffen werden. So wird der Metabolit LM5 derzeit, dem Vorsorgeprinzip folgend, als humantoxikologisch relevanter Metabolit bewertet.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2011) wurden für den Metaboliten LM6 folgende Daten vorgelegt:

- AMES-Test: Negativ
- Chromosomenabberation: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: schwach positiv
- Maus-Micronucleus-Test in vivo: Negativ

Aufgrund der vorhandenen Datenlage kann keine Aussage über die potenziellen kanzerogenen Eigenschaften von LM6 getroffen werden. So wird der Metabolit LM6 derzeit, dem Vorsorgeprinzip folgend, als humantoxikologisch relevanter Metabolit bewertet.

5.37 THIACLOPRID

Factsheet

EU-Genehmigung	01/01/2005
EU-Erneuerung	30/04/2017
Wirkungstyp	Insektizid
Stoffklasse	Pyridylmethylamin-Neonicotinoide
Kultur	Getreide, Kartoffel, Mais, Raps, Ackerbohne, Futtererbse, Obstbau, Gemüse, Zierpflanzen
Inverkehrbringungsmenge 2012	Mittel (5 – 25 t)
Produkte	Calypso, Calypso 480 SC, Biscaya, Calypso Schädlingfrei, Spinnmilbenspray Plus, Zierpflanzenspray Lizetan Plus, Calypso Perfekt AF Schädlingfrei, Lizetan AF Orchideen Schädlingfrei, Gartenspray Calypso Perfekt
EFSA-Schlussfolgerung	-

5.37.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Thiacloprid wurde mit Richtlinie 2004/99/EG (EU, 2004e) vom 1.10.2004 in den Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für Thiacloprid besteht derzeit keine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f). Im Rahmen der EU-Bewertung 2004 wurde für Thiacloprid vorgeschlagen, Thiacloprid mit Xn, R20/22 (Gesundheitsschädlich beim Einatmen und Verschlucken) und R40 (Verdacht auf krebserzeugende Wirkung) hinsichtlich humantoxikologischer Eigenschaften einzustufen und zu kennzeichnen.

Der berichterstattende Mitgliedstaat Großbritannien hat 2009 den CLH-Bericht zu Thiacloprid an die ECHA übermittelt. In diesem Bericht wurde eine Einstufung und Kennzeichnung hinsichtlich humantoxikologischer Eigenschaften mit T, R25 (Giftig beim Verschlucken), Xn, R20 (Gesundheitsschädlich beim Einatmen), R40 (Verdacht auf krebserzeugende Wirkung) und R62 (Kann möglicherweise die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen) gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) mit Acute Tox 3, H301 (Giftig beim Verschlucken), Acute Tox 4, H332 (Gesundheitsschädlich bei Einatmen), Carc. 2, H351 (Kann vermutlich Krebs erzeugen) und Repr. 2, H361f (Kann vermutlich die Fruchtbarkeit beeinträchtigen) vorgeschlagen. Der Vorschlag für Einstufung und Kennzeichnung hinsichtlich der Kanzerogenität beruhte auf erhöhten Inzidenzen der Uterustumore in weiblichen Ratten und Tumoren der Schilddrüsen in männlichen Ratten, sowie auf erhöhten Inzidenzen der benignen Ovarialzysten in weiblichen Mäusen. Der Vorschlag für Einstufung und Kennzeichnung hinsichtlich der Effekte auf Reproduktion beruhte auf erhöhten Inzidenzen für erschwerten Geburtsverlauf (Dystokie) in mehreren Studien an Ratten. In ihrem CLH-Bericht hat der berichterstattende Mitgliedstaat Großbritannien festgehalten, dass der Wirkmechanismus der Tumorentstehung in Ratten und Mäusen durch hormonelle Störungen erklärbar wäre (Induktion der Leber-Aromatase, Cytochrom P-450 abhängiger Monooxygenasen (ECOD, EROD und ALD), Epoxid-Hydrolase, Konjugationsenzyme - daraus resultierendes signifikant erhöhtes Lebergewicht), jedoch nicht eindeutig geklärt werden konnte. Derselbe Mechanismus wird auch mit den Befunden zur Dystokie, deren Relevanz für den Menschen jedoch sehr fraglich ist, da der Geburtsverlauf in Ratten und Menschen hormonell sehr unterschiedlich gesteuert wird, in Zusammenhang gebracht.

Kurz nach der Einreichung wurde jedoch der CLH-Bericht seitens des Berichterstattenden Mitgliedsstaats Großbritannien zurückgezogen, da neue Studien zu Toxizität von Thiacloprid seitens des Herstellers eingereicht wurden, die im CLH-Bericht implementiert werden sollten. Die Bewertung dieser zusätzlichen Daten ist noch ausständig.

5.37.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Thiacloprid wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Großbritannien) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.37.2-1):

- Thiacloprid-Sulfonsäure (M30)
- Thiacloprid-Amid (M02)
- Thiacloprid-Sulfonsäureamid (M34)
- Thiacloprid-Thiadiazin (Z5)

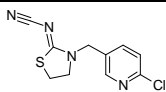
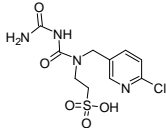
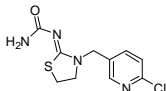
Aufgrund der EU-Wirkstoffbewertung zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Thiacloprid bzw. seine Metaboliten haben die Mitgliedstaaten entsprechend der Durchführungsverordnung 540/2011 (EU, 2011b) „der Möglichkeit der Grundwasserverschmutzung besondere Aufmerksamkeit zu widmen, wenn der Wirkstoff in Gebieten mit empfindlichen Böden und/oder extremen Klimabedingungen ausgebracht wird. Gegebenenfalls sind Maßnahmen zur Risikobegrenzung zu treffen.“

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Mais, 0,15 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für den Metaboliten Thiacloprid-Sulfonsäure bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen von etwa 0,2 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist. Das Austragspotential für die Metaboliten Thiacloprid-Amid, Thiacloprid-Sulfonsäureamid und Thiacloprid-Thiadiazin ist entsprechend Berechnungen mit GeoPEARL-Austria vernachlässigbar.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurde Thiacloprid-Amid (M02) nicht über der BG detektiert, Thiacloprid-Sulfonsäure (M30) wurde im Messprogramm nicht analysiert.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Thiacloprid hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 5.37.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)	(µg/l)	> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Thiacloprid	- / 111988-49-9		< 0,1	< 0,1	< 0,1	0,0	0,0	-
Thiacloprid-Sulfonsäure	M30 / k.A.		1 – 3	1 – 3	0,1 – 1	n.a.	n.a.	-
Thiacloprid-Amid	M02 / 676228-91-4		< 0,1	< 0,1	< 0,1	0,0	0,0	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwassernahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

5.37.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Die biologische Aktivität der Metaboliten Thiacloprid-Sulfonsäure und Thiacloprid-Amid wurde bisher in der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Großbritannien) nicht berücksichtigt. Der Rapporteur Großbritannien kam jedoch zu dem Schluss dass Thiacloprid-Sulfonsäure keine biologische Aktivität gegenüber ausgewählten Schadorganismen (Grünen Pfirsichblattlaus (MYZUPE), Grüne Reiszikade (NEPHZI), Meerrettichblattkäfer (PHAECO), Kohlschabe (PLUTMA), Heerwurm (LAPHFR), Gemeine Bohnenspinnmilbe (TETRUR)) aufweist (keine insektizide Aktivität). Dem entsprechend ist der Thiacloprid-Sulfonsäure als nicht relevant bezüglich seiner biologischen Aktivität einzustufen.

Für die Beurteilung der biologischen/insektiziden Aktivität von Thiacloprid-Amid liegt eine Studie vor. Eine Bewertung der vorliegenden Daten auf Basis eines LD95 breakpoint (95 % Mortalität der Schadtiere) zeigt, dass

Thiacloprid-Amid gegen die Grüne Reiszikade (NEPHZI), den Meerrettichblattkäfer (PHAECO), die Kohlschabe (PLUTMA), den Heerwurm (LAPHFR) oder die Gemeine Bohnenspinne (TETRUR) keine vergleichbare insektizide Wirkung mit der Muttersubstanz (< 50 %) aufweist. Untersuchungsergebnisse mit der Grünen Pfirsichblattlaus (MYZUPE) lassen jedoch keine eindeutige Interpretation bezüglich der biologischen Relevanz des Metaboliten am breakpoint LD95 zu. Eine Wirksamkeit des Metaboliten $\geq 50\%$ jener der Muttersubstanz scheint aber möglich. Daher ist Thiacloprid-Amid vorsorglich als relevant hinsichtlich seiner pestiziden Wirkung einzustufen (insektizide Wirkung).

5.37.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Großbritannien) wurden für den Metaboliten Thiacloprid-Amid folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 2000 mg/kg KG/Tag
- AMES-Test: Negativ

Thiacloprid-Amid konnte in den Metabolismusstudien an Ratten nicht identifiziert werden. Nach einmaliger oraler Aufnahme zeigte Thiacloprid-Amid geringere akute Toxizität verglichen mit der Muttersubstanz Thiacloprid. Thiacloprid-Amid war nicht genotoxisch in einem Genotoxizitätstest an Bakterienstämmen.

Aufgrund der vorgelegten Daten kann schlussgefolgert werden, dass Thiacloprid-Amid geringere orale Toxizität hat als Muttersubstanz Thiacloprid. Da nur ein Genotoxizitätstest an Bakterienstämmen (Ames-Test) vorliegt, kann keine Aussage über die Genotoxizität des Metaboliten getroffen werden. Aufgrund der vorhandenen Datenlage kann keine Aussage über die potenziellen kanzerogenen und reproduktionstoxischen Eigenschaften getroffen werden. So wird der Metabolit Thiacloprid-Amid, dem Vorsorgeprinzip folgend, als humantoxikologisch relevanter Metabolit bewertet.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Großbritannien) wurden für den Metaboliten Thiacloprid-Sulfonsäure folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 2000 mg/kg KG/Tag
- AMES-Test: Negativ
- Chromosomenabberation: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ
- 7-Tage-Studie (Wistar Ratte, Weibchen): keine Effekte auf Lebergewicht; keine Induktion der Leber-Aromatase, Cytochrom P-450 abhängiger Monoxygenasen (ECOD, EROD und ALD), Epoxid-Hydrolase, Konjugationsenzyme

Thiacloprid-Sulfonsäure konnte in den Metabolismusstudien an Ratten nicht identifiziert werden. Nach einmaliger oraler Aufnahme zeigte Thiacloprid-Sulfonsäure geringere Toxizität verglichen mit der Muttersubstanz Thiacloprid. Thiacloprid-Sulfonsäure war nicht genotoxisch in den vorgelegten *in vitro* Studien. Die Gegenüberstellungen von Ergebnissen aus einer 7-Tage-Studie zeigt, dass Thiacloprid-Sulfonsäure im Gegensatz zu Muttersubstanz, keine Effekte auf Lebergewicht, keine Induktion der Leber-Aromatase, Cytochrom P-450 abhängiger Monoxygenasen (ECOD, EROD und ALD), Epoxid-Hydrolase und Konjugationsenzyme hervorruft. Im europäischen Bewertungsverfahren wurde Thiacloprid-Sulfonsäure als nicht relevanter Metabolit angesehen; das Expertengremium war der Meinung, dass durch die fehlende Induktion der oben genannten Enzyme durch Thiacloprid-Sulfonsäure auch die Tumorentstehung unwahrscheinlich ist. Bezüglich dem Vorschlag für Einstufung und Kennzeichnung von Thiacloprid für reproduktionstoxische Effekte, der nicht im Rahmen des europäischen Bewertungsverfahrens sondern später durch den berichterstattenden Mitgliedstaat Großbritannien formuliert wurde, sollte die Entscheidung der ECHA abgewartet werden. Die humane Relevanz der Befunde (erhöhte Inzidenzen für erschwerten Geburtsverlauf (Dystokie)) in Ratten ist in Frage gestellt, da der Geburtsverlauf in Ratten und Menschen hormonell sehr unterschiedlich gesteuert wird. Es stellt sich auch zusätzlich die Frage, ob Dystokie in Ratten auf die Induktion der Leber-Aromatase zurückzuführen ist.

Aufgrund der neuen Datenlage und sich daraus ergebenden Unsicherheiten wird der Metabolit Thiacloprid-Sulfonsäure auf Basis des derzeitigen Wissensstandes als humantoxikologisch relevanter Metabolit bewertet.

5.38 THIAMETHOXAM

Factsheet

EU-Genehmigung	01/02/2007
EU-Erneuerung	30/04/2018
Wirkungstyp	Insektizid
Stoffklasse	Nitroguanidin-Neonicotinoide
Kultur	Kartoffel, Futterrübe, Zuckerrübe
Inverkehrbringungsmenge 2012	Mittel (5 – 25 t)
Produkte	Actara, Actara 25 WG, Cruiser 70 WS, Cruiser 600 FS
EFSA-Schlussfolgerung	-

5.38.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Thiamethoxam wurde mit Richtlinie 2007/6/EG (EU, 2007b) in Anhang I der Richtlinie 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für den Wirkstoff Thiamethoxam besteht eine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f): Thiamethoxam ist gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) mit Xn, R22 (Gesundheitsschädlich beim Verschlucken) bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Acute Tox. 4, H302 (Gesundheitsschädlich beim Verschlucken) eingetragen.

5.38.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Thiamethoxam wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Spanien) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.38.2-1):

- NOA 459602
- Clothianidin (CGA 322704)
- SYN 501406

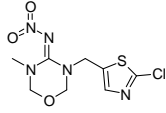
Aufgrund der EU-Wirkstoffbewertung zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Thiamethoxam bzw. seine Metaboliten haben die Mitgliedstaaten entsprechend der Durchführungsverordnung 540/2011 (EU, 2011b) „einer möglichen Verunreinigung des Grundwassers, insbesondere durch den Wirkstoff und seine Metaboliten NOA 459602, SYN 501406 und CGA 322704, besondere Aufmerksamkeit zu widmen, wenn der Wirkstoff in Gebieten mit empfindlichen Böden und/oder unter besonderen Witterungsbedingungen ausgebracht wird. Die Anwendungsbedingungen umfassen gegebenenfalls Maßnahmen zur Risikobegrenzung.“

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Mais, 0,073 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für den Metaboliten NOA 459602 bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen von etwa 0,2 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist. Das Austragspotential für SYN 501406 und Clothianidin ist entsprechend Berechnungen mit GeoPEARL-Austria deutlich geringer (< 0,1 µg/l).

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden die Metaboliten von Thiamethoxam (mit Ausnahme von Clothianidin, siehe dort) nicht analysiert, Thiamethoxam selbst wurde nicht über der BG detektiert.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Thiamethoxam hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 5.38.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Thiamethoxam	- / 153719-23-4		< 0,1	< 0,1	< 0,1	0,0	0,0	-
NOA 459602	- / k.A.	k.A.	0,1 – 1	0,1 – 1	0,1 – 1	n.a.	n.a.	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwassernahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

5.38.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Die biologische Aktivität des Metaboliten NOA 459602 wurde bisher in der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Spanien) nicht berücksichtigt. Der Rapporteur (RMS Spanien) kam jedoch zu dem Schluss dass der Metabolit NOA 459602 keine biologische Aktivität gegenüber ausgewählten Schadorganismen (Schwarze Kleeblattlaus (APHICR), Grüne Pflirsichblattlaus (MYZUPE), Afrikanischer Baumwollwurm (SPODLI), Gestreifter Gurkenkäfer (DIABBA) und die Braunrückige Reiszikade (NILLALU)) aufweist (keine insektizide Aktivität). Dem entsprechend ist der Metabolit NOA 459602 als nicht relevant bezüglich seiner biologischen Aktivität einzustufen.

5.38.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Spanien) wurden für den Metaboliten NOA 459602 folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 2000 mg/kg KG/Tag
- AMES-Test: Negativ
- Chromosomenabberation: Positiv (-S9)
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ
- Maus-Micronucleus-Test in vivo: Negativ
- In-vivo-UDS-Test: Negativ
- 28-Tage-Studie (Ratte):
 - NOAEL > 1624 mg/kg KG/Tag (keine Effekte in der höchsten getesteten Dosis)

NOA 459602 wurde nicht in entsprechenden ADME-Studien im Rattenmetabolismus identifiziert. Im Test für akut orale Toxizität weist NOA 459602 eine höhere LD₅₀ (> 2000 mg/kg KG) als die Muttersubstanz Thiamethoxam (LD₅₀ = 1563 mg/kg KG) auf. Auf Basis der vorgelegten Studien zu Genotoxizität wurde schlussgefolgert, dass NOA 459602 nicht genotoxisch in vivo ist. In der 28-Tage Studie an Ratten mit dem Metaboliten wurden keine Effekte beobachtet (NOAEL > 1624 mg/kg KG/Tag) während in der 28-Tage Studie mit dem Thiamethoxam der NOAEL bei 8 mg/kg KG/Tag gesetzt wurde, basierend auf Veränderungen des Hyalin in Epithelium der Nierenkanälchen.

Aufgrund der vorhandenen Datenbasis wurde im europäischen Bewertungsverfahren festgehalten, dass NOA 459602 ein humantoxikologisch nicht relevanter Metabolit ist, für den eine MTK im Grund- und Trinkwasser abgeleitet werden kann. Für den Metaboliten wurde kein eigenständiger ADI-Wert abgeleitet. Unter Berücksichtigung sämtlicher Daten wurde jedoch für eine allfällige Risikobewertung der ADI-Wert von

Thiamethoxam (0,026 mg/kg KG/Tag) herangezogen. Basierend auf dem ADI-Wert liegt die MTK für NOA 459602 im Grund- und Trinkwasser bei 34 µg/l.

5.39 TOLYLFLUANID

Factsheet

EU-Genehmigung	-
EU-Erneuerung	-
Wirkungstyp	Fungizid, Acarizid
Stoffklasse	Phenylsulfamide
Kultur	Obst, Wein, Hopfen, Gemüse
Inverkehrbringungsmenge 2012	-
Produkte	-
EFSA-Schlussfolgerung	http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/pub/29r.htm

5.39.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Für den Wirkstoff Tolyfluanid besteht eine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f): Tolyfluanid (mit $\geq 0,1$ % der Partikeln mit Durchmesser < 50 μm) ist, gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) hinsichtlich seiner humantoxikologischen Eigenschaften als T+, R26 (Sehr giftig beim Einatmen), Xi, R36/37/38 (Reizt die Augen, Atmungsorgane und die Haut), Xi, R43 (Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich) und T, R48/23 (Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen), bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Acute Tox. 2, H330 (Lebensgefahr bei Einatmen), Eye Irrit. 2, H319 (Verursacht schwere Augenreizung), Skin Irrit. 2, H315 (Verursacht Hautreizungen), STOT SE 3, H335 (Kann die Atemwege reizen), Skin Sens. 1, H317 (Kann allergische Hautreaktionen verursachen) und STOT RE 1, H372 (Schädigt die Organe bei längerer oder wiederholter Exposition) eingetragen.

Tolyfluanid (mit $< 0,1\%$ der Partikeln mit Durchmesser < 50 μm) ist, gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) hinsichtlich seiner humantoxikologischen Eigenschaften als Xi, R36/37/38 (Reizt die Augen, Atmungsorgane und die Haut) und Xi, R43 (Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich), bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Eye Irrit. 2, H319 (Verursacht schwere Augenreizung), Skin Irrit. 2, H315 (Verursacht Hautreizungen), STOT SE 3, H335 (Kann die Atemwege reizen) und Skin Sens. 1, H317 (Kann allergische Hautreaktionen verursachen) eingetragen.

Mit der Entscheidung 2007/322/EG (EU, 2007d) der Kommission vom 4. Mai 2007 über Schutzmaßnahmen hinsichtlich der Anwendung von Tolyfluanid enthaltenden PSM, die zur Verunreinigung des Trinkwassers führen, wurde entschieden, dass diejenigen Mitgliedstaaten, in denen Ozon zur Aufbereitung von Trinkwasser verwendet wird, solche Anwendungen von Tolyfluanid verbieten, die die Kontamination von Trinkwasser durch Nitrosamine zur Folge haben können. Diese Maßnahme wurde getroffen, weil festgestellt worden war, dass bei einer solchen Behandlung der Metabolit N,N-Dimethylsulfamid (DMS) in für den Menschen gesundheitsschädliche Nitrosamine umgewandelt werden kann. Gemäß der Entscheidung 2007/322/EG (EU, 2007d) hatten die Mitgliedstaaten außerdem sicherzustellen, dass der Antragsteller, auf dessen Ersuchen Tolyfluanid in Anhang I der Richtlinie 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen wurde, Untersuchungen zum Versickerungsverhalten dieses Wirkstoffs und zu den Bedingungen vorlegt, unter denen die Bildung von Nitrosaminen ausgeschlossen werden kann. Am 5. Juli 2007 legte der Antragsteller Bayer CropScience dem berichterstattenden Mitgliedstaat Finnland die angeforderten Untersuchungen einschließlich Unterlagen und Daten zum physikalischen, chemischen und toxikologischen Verbleib und Verhalten von N,N-Dimethylsulfamid (DMS) und zu seinen ökotoxikologischen Eigenschaften vor. Finnland übermittelte der Kommission am 20. Februar 2008 einen die Prüfung dieser Unterlagen und Daten betreffenden Nachtrag zur EFSA-Schlussfolgerung (EFSA, 2005). Dieser Nachtrag wurde am 22. Januar 2010 von den Mitgliedstaaten und der Kommission im Rahmen des Ständigen Ausschusses für die Lebensmittelkette und Tiergesundheit geprüft. In diesem Nachtrag wurde der Schluss gezogen, dass die Bedenken hinsichtlich des Versickerungsverhaltens von Tolyfluanid und der Bildung von Nitrosaminen nicht ausgeräumt werden konnten. Darüber hinaus könne die Verwendung von Tolyfluanid enthaltenden PSM zu unannehmbaren Konzentrationen von N,N-Dimethylsulfamid (DMS) im Grundwasser führen. Daraus folgt, dass Tolyfluanid nicht mehr die Anforderungen gemäß Richtlinie 91/414/EWG (EU, 1991) erfüllt. Die daraufhin vom Antragsteller zum Nachtrag der EFSA-Schlussfolgerung vorgelegte Stellungnahme wurde eingehend geprüft. Die oben genannten Bedenken konnten jedoch trotz der vom

Antragsteller vorgebrachten Argumente nicht ausgeräumt werden, und die Bewertungen, die auf Grundlage der eingereichten und geprüften Informationen vorgenommen wurden, konnten nicht aufzeigen, dass Tolyfluanid enthaltende PSM unter den vorgeschlagenen Anwendungsbedingungen die Anforderungen der Richtlinie 91/414/EWG (EU, 1991) generell erfüllen. Mit 9. März 2010 (EU, 2010b) wurde die Entscheidung der Kommission über die Nichtaufnahme von Tolyfluanid in Anhang I der Richtlinie 91/414/EWG (EU, 1991) des Rates und den Widerruf der Zulassungen für PSM mit diesem Wirkstoff publiziert.

5.39.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2005a und Nachtrag, RMS Finnland) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.39.2-1):

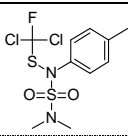

- N,N-Dimethylsulfamid (DMS)
- N,N-Dimethyl-N'-(4-Methylphenyl)sulfamid (DMST)

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Wein, 3,6 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für den Metaboliten N,N-Dimethylsulfamid bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen von etwa 7 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist. Das Austragspotential für N,N-Dimethyl-N'-(4-Methylphenyl)sulfamid ist entsprechend den Berechnungen mit GeoPEARL-Austria vernachlässigbar.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden für N,N-Dimethylsulfamid in 16,9 % der Grundwasser-Messstellen Überschreitungen des Schwellenwerts von 0,1 µg/l festgestellt (37,8 % über der BG), die maximale Konzentration lag bei 0,86 µg/l. N,N-Dimethyl-N'-(4-Methylphenyl)sulfamid wurde nicht analysiert.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Tolyfluanid hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 5.39.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Tolyfluanid	- / 731-27-1		< 0,1	k.A.	< 0,1	n.a.	n.a.	-
N,N-Dimethylsulfamid	DMS / 3984-14-3		3 – 10	k.A.	3 – 10	37,8	16,9	0,86

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwassernahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

5.39.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Die biologische Aktivität von N,N-Dimethylsulfamid wurde bislang weder im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung noch bei einer nationalen Zulassung berücksichtigt. Für die Beurteilung der biologischen Aktivität von N,N-Dimethylsulfamid liegen zurzeit keine Daten vor. Dem Vorsorgeprinzip entsprechend ist N,N-Dimethylsulfamid zurzeit als biologisch relevanter Metabolit zu bewerten.

5.39.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung wurden für den Metaboliten N,N-Dimethylsulfamid vorerst keine Daten vorgelegt. Erst im Addendum zum DAR hat der RMS Finnland die neu eingereichten Daten zusammengefasst, nachdem seitens des Notifizierers gemeldet wurde, dass während der Aufarbeitung der Wassers durch Ozonierung aus N,N-Dimethylsulfamid die Substanz N,N-Dimethylnitrosamin entsteht.

Für N,N-Dimethylnitrosamin besteht eine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f): N,N-Dimethylnitrosamin ist, gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) hinsichtlich seiner humantoxikologischen Eigenschaften als Carc. Cat. 2, R45 (Kann Krebs erzeugen), T+, R26 (Sehr giftig beim Einatmen), T, R25 (Giftig beim Verschlucken) und T, R48/25 (Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Verschlucken), bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Carc. 1B, H350 (Kann Krebs erzeugen), Acute Tox. 2, H330 (Lebensgefahr bei Einatmen), Acute Tox. 3, H301 (Giftig bei Verschlucken), STOT RE 1, H372 (Schädigt die Organe bei längerer oder wiederholter Exposition) eingetragen.

Studien zu N,N-Dimethylsulfamid, die im Addendum zum DAR bewertet wurden:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 2000 mg/kg KG/Tag
- 28-Tage-Studie (Ratte):
 - NOAEL konnte nicht abgeleitet werden, da die nachteilige Auswirkung auf Nieren bei 1000 mg/kg KG/Tag nicht eindeutig war
- AMES-Test: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ
- Maus-Micronucleus-Test in vivo: Negativ (es konnte jedoch nicht festgestellt werden, ob die Substanz das Knochenmark erreicht hat; somit ist der Test nicht aussagekräftig).

Aufgrund der eingereichten Studien wurde abgeleitet, dass N,N-Dimethylsulfamid eine niedrigere akut orale Toxizität hat als die Muttersubstanz Tolyfluanid, während die subchronische Studie keine klaren Ergebnisse zeigte. Im Hinblick auf die Genotoxizität von N,N-Dimethylsulfamid kam man zum Ergebnis, dass die erbrachten Daten keine klare Aussage erlauben. Daher wird N,N-Dimethylsulfamid als relevanter Metabolit bewertet.

5.40 TOPRAMEZON

Factsheet

EU-Genehmigung	EU-Bewertungsverfahren noch nicht abgeschlossen
EU-Erneuerung	EU-Bewertungsverfahren noch nicht abgeschlossen
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Benzoylpyrazole, Oxazole
Kultur	Mais
Inverkehrbringungsmenge 2012	Gering (1 – 5 t)
Produkte	Clio Star, Clio Super
EFSA-Schlussfolgerung	http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/doc/3540.pdf

5.40.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Topramezon ist ein neuer Wirkstoff und noch nicht genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für Topramezon besteht derzeit keine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f). Im Rahmen der EU-Bewertung (EFSA, 2014a) wurde der Vorschlag unterbreitet, Topramezone gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) mit T, Repr. Cat. 2, R61 (Kann das Kind im Mutterleib schädigen) und R40 (Verdacht auf krebserzeugende Wirkung) bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Repr 1B; H360D (Kann das Kind im Mutterleib schädigen) und Carc. 2, H351 (Kann vermutlich Krebs erzeugen) hinsichtlich humantoxikologischer Eigenschaften einzustufen und zu kennzeichnen.

5.40.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Topramezon wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2014a) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.40.2-1):

- M670H05

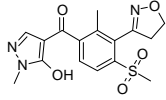
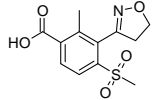
Da das EU-Bewertungsverfahren zu Topramezon noch nicht abgeschlossen ist, liegt noch keine Durchführungsverordnung für den Wirkstoff vor.

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Mais, 0,05 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für den Metaboliten M670H05 bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen von etwa 0,3 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden weder Topramezon noch sein Metabolit M670H05 analysiert.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Topramezon hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 5.40.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)	(µg/l)	> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Topramezon	- / 210631-68-8		1 – 3	< 0,1	< 0,1	n.a.	n.a.	-
M670H05	- / 223646-24-0		3 – 10	0,1 – 1	0,1 – 1	n.a.	n.a.	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwassernahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

5.40.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Zur biologischen Aktivität des Metaboliten M670H05 liegen in der EFSA-Schlussfolgerung (EFSA, 2014a) keine Daten vor. Der RMS Frankreich kam im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung jedoch zum Schluss, dass M670H05 biologisch nicht relevant ist (keine herbizide Aktivität).

5.40.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2014a) wurden für den Metaboliten M670H05 folgende Daten vorgelegt:

- 28-Tage-Studie (Ratte):
 - NOAEL > 1197 mg/kg KG/Tag (nur leichte Tyrosinaemie beobachtet in der höchst getesteten Dosis)
- 28-Tage-Mechanistische Studie (Ratte):
 - Vergleichende Studie mit Topramezon, Phenobarbital und M670H05: kein Wirkmechanismus konnte für M670H05 identifiziert werden; M670H05 kann in die Schilddrüsenhomeostase eingreifen
- AMES-Test: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ
- Maus-Micronucleus-Test in vivo: Negativ
- Entwicklungstoxizität (Kaninchen):
 - NOAEL (maternal) = 30 mg/kg KG/Tag (basierend auf reduzierter Futteraufnahme und reduzierte Körpergewichtszunahme bei 150 mg/kg KG/Tag)
 - NOAEL (fetal) = 150 mg/kg KG/Tag (basierend auf reduziertem Körpergewicht und verzögerter Ossifikation in Föten bei 750 mg/kg KG/Tag, keine teratogene Eigenschaften)

M670H05 wurde in den entsprechenden ADME Studien an Ratten nur in Spuren identifiziert (max. 0,03 %). In der 28-Tage Studie an Ratten mit M670H05 wurden bis in die höchste getestete Dosis (1197 mg/kg KG/Tag) kaum Effekte beobachtet (lediglich wurde marginal in der höchsten getesteten Dosis die Tyrosinaemie, der Leiteffekt von Topramezon beobachtet). In der mechanistischen Studie konnte jedoch gezeigt werden, dass M670H05 das Potenzial hat, in die Schilddrüsenhomeostase einzugreifen (vergleichbar zur Muttersubstanz Topramezon). Obwohl mit dem Wirkstoff Topramezon keine vergleichbare 28-Tage Studie vorliegt, kann aus dem Vergleich mit der 90-Tage Studie an Ratten mit Topramezon (NOAEL: 1,1 mg/kg KG/Tag) schlussgefolgert werden, dass M670H05 vielleicht dieselben Zielorgane hat, jedoch eine geringere Toxizität aufweist. Während Topramezon in mehreren Entwicklungstoxizitätstudien an Kaninchen das Fehlen der Nieren und Harnleiter in

Föten verursacht hat, wurden diese Effekte nicht in der Entwicklungstoxizitätsstudie mit M670H05 an Kaninchen beobachtet.

Im europäischen Bewertungsverfahren (EFSA, 2014a) wurde vom Expertengremium schlussgefolgert, dass genug Daten vorliegen, um das entwicklungstoxische Potenzial von M670H05 auszuschließen. Bezüglich des kanzerogenen Potenzials von Topramezon (erhöhte Inzidenzen für Schilddrüsenadenomen mit einem NOAEL für Kanzerogenität bei 0,4 mg/kg KG/Tag) bzw. von M670H05, wurde im Expertengremium beschlossen, dass für M670H05 eine potenziell kanzerogene Eigenschaft (vergleichbar mit Topramezon) nicht ausgeschlossen werden kann und daher der Metabolit zum derzeitigen Stand des Wissens als humantoxikologisch relevanter Metabolit anzusehen ist.

5.41 TRIFLOXYSTROBIN

Factsheet

EU-Genehmigung	01/10/2003
EU-Erneuerung	31/07/2016
Wirkungstyp	Fungizid
Stoffklasse	Strobilurine
Kultur	Futterrübe, Gräser, Weizen, Zuckerrübe, Wein, Obstbau
Inverkehrbringungsmenge 2012	Mittel (5 – 25 t)
Produkte	Flint, Sphere SC, STAR Cyproconazol + Trifloxystrobin, Agora, Sphere 535 SC, Flint Max, Baymat Plus AF Pilzfrei
EFSA-Schlussfolgerung	-

5.41.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Trifloxystrobin wurde mit Richtlinie 2003/68/EG (EU, 2003a) vom 11. Juli 2003 in Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für den Wirkstoff Trifloxystrobin besteht eine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f): Trifloxystrobin ist, gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) hinsichtlich seiner humantoxikologischen Eigenschaften als Xi, R43 (Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich), bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Skin Sens. 1, H317 (Kann allergische Hautreaktionen verursachen) eingetragen. Im Rahmen des europäischen Bewertungsverfahrens (2003) wurde kein zusätzlicher Vorschlag für Einstufung und Kennzeichnung hinsichtlich humantoxikologischer Effekte unterbreitet.

5.41.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Trifloxystrobin wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Großbritannien) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.41.2-1):

- NOA 413161
- NOA 413163
- CGA 321113
- CGA 373466

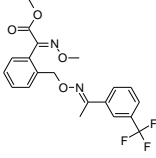
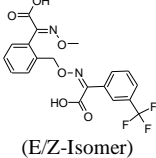
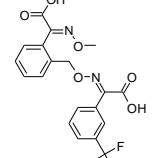
Aufgrund der EU-Wirkstoffbewertung zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Trifloxystrobin bzw. seine Metaboliten haben die Mitgliedstaaten entsprechend der Durchführungsverordnung 540/2011 (EU, 2011b) „*besonders auf den Grundwasserschutz zu achten, wenn der Wirkstoff in Gebieten mit empfindlichen Boden- und/oder Klimabedingungen ausgebracht wird. Gegebenenfalls sind entsprechende Maßnahmen zur Risikobegrenzung zu treffen und/oder Überwachungsprogramme einzuleiten.*“

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Wintergetreide, 0,188 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für den Metaboliten NOA 413161 und NOA 413163 bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen von etwa 1 bzw. 0,4 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist. Das Austragspotential für die beiden anderen Metaboliten (CGA 321113 und CGA 373466) ist entsprechend Berechnungen mit GeoPEARL-Austria vernachlässigbar.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden die Metaboliten von Trifloxystrobin nicht analysiert, Trifloxystrobin selbst wurde nicht über der BG detektiert.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Trifloxystrobin hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 5.41.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Trifloxystrobin	- / 141517-21-7	 (E/E-Isomer)	< 0,1	< 0,1	< 0,1	0,0	0,0	-
NOA 413161	- / k.A.	 (E/Z-Isomer)	3 – 10	3 – 10	0,1 – 1	n.a.	n.a.	-
NOA 413163	- / k.A.	 (E/E-Isomer)	3 – 10	1 – 3	0,1 – 1	n.a.	n.a.	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwassernahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

5.41.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Für den Wirkstoff Trifloxystrobin liegt keine EFSA Schlussfolgerung vor. Die biologische Relevanz der Metaboliten wurde im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Großbritannien) bisher nicht berücksichtigt.

Für die Bewertung der Metaboliten NOA 413161 und NOA 413163 liegen jedoch zwei Studien vor. Diese testeten die Wirksamkeit der beiden Metaboliten gegen die Pathogene Kraut- und Braunfäule (PHYTIN) und Grauschimmel (BOTRCI) an Tomate, Falscher Mehltau (PLASVI) an Wein, Spelzenbräune (LEPTNO) und Braunrost (PUCCRE) an Weizen, Echter Mehltau (ERYSGR) an Gerste und Reisbräune (PYRIOR) an Reis. Eine fungizide Wirkung wurde nicht beobachtet. Ein Vergleich mit der Muttersubstanz ist aber nicht gegeben. Zudem liegt die gewählte Konzentration der Metaboliten in der Testlösung deutlich unter der in Österreich max. zugelassenen Konzentration (um das 2 bis 5 fache) der entsprechenden Pflanzenschutzmittel. Auf Basis der vorliegenden Daten ist daher keine Aussage hinsichtlich einer fungiziden Wirkung der beiden Metaboliten möglich. Dem Vorsorgeprinzip entsprechend sind NOA 413161 und NOA 413163 zurzeit als biologisch relevante Metaboliten zu bewerten.

5.41.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Der Metabolit NOA 413163 ist das cis/trans Isomer des Metaboliten NOA 413161 und wird in der Umwelt gebildet.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Großbritannien) wurden für den Metaboliten NOA 413161 folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 2000 mg/kg KG/Tag

- 28-Tage-Studie (Ratte):
 - NOAEL = 150 mg/kg KG/Tag in Männchen (basierend auf Effekten auf klinisch-chemische Parameter im Urin bei 1000 mg/kg KG/Tag) und 1000 mg/kg KG/Tag in Weibchen (keine Effekte in der höchst getesteten Dosis)
- 7-Tage Assay auf Zelltoxizität (isolierte Rattenhepatozyten)
 - NOEC > 1000 µg/mL (keine Effekte in der höchst getesteten Konzentration)
- Test auf Inhibition der Zellatmung in der Leber der Ratten
 - IC 50: > 55 µM (keine Effekte in der höchst getesteten Konzentration)
- AMES-Test: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ
- Chromosomenabberation: Negativ
- DEREK Analyse, ergab keine Hinweise auf Genotoxizität oder Kanzerogenität des Metaboliten

Im Test auf akut orale Toxizität weist NOA 413161 eine vergleichbare LD₅₀ (> 2000 mg/kg KG) wie die Muttersubstanz Trifloxystrobin (LD₅₀ > 5000 mg/kg KG) auf. NOA 413161 ist nicht genotoxisch in vitro. In der 28-Tage-Studie war der NOAEL höher (150 mg/kg KG/Tag in Männchen) als der NOAEL der Muttersubstanz Trifloxystrobin (17 mg/kg KG/Tag). In den mechanistischen Studien zu Zelltoxizität bzw. zu Inhibition der Zellatmung zeigte NOA 413161 keine Effekte in der höchst getesteten Dosis, während für die Muttersubstanz Trifloxystrobin Zelltoxizität und Inhibition der Zellatmung schon in einem sehr niedrigen Dosisbereich gemessen wurde.

NOA 413161 wird durch die Spaltung der Ester-Gruppe und die Oxidation der Methylgruppe zwischen dem Trifluoromethyl-phenyl und Glyoxyl-phenyl Teil von Trifloxystrobin gebildet. NOA 413161 enthält somit nicht das Toxophor die Methoxyacrylate-Gruppe.

Der Metabolit konnte im Tierversuch in den entsprechenden ADME-Untersuchungen an der Ratte nur in Spuren nachgewiesen werden, es wird jedoch davon ausgegangen, dass er ein Intermediat im Metabolismus des Wirkstoffes in der Ratte darstellt.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Großbritannien) wurden für den Metaboliten NOA 413163 folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 2000 mg/kg KG/Tag
- 7-Tage Assay auf Zelltoxizität (isolierte Rattenhepatozyten)
 - NOEC > 1000 µg/mL (keine Effekte in der höchst getesteten Konzentration)
- Test auf Inhibition der Zellatmung in der Leber der Ratten
 - IC 50: > 59 µM (keine Effekte in der höchst getesteten Konzentration)
- AMES-Test: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ
- Chromosomenabberation: Negativ
- DEREK Analyse, ergab keine Hinweise auf Genotoxizität oder Kanzerogenität des Metaboliten

Im Test auf akut orale Toxizität weist NOA 413163 eine vergleichbare LD₅₀ (> 2000 mg/kg KG) wie die Muttersubstanz Trifloxystrobin (LD₅₀ > 5000 mg/kg KG) auf. NOA 413163 ist nicht genotoxisch in vitro. In den mechanistischen Studien zu Zelltoxizität bzw. zu Inhibition der Zellatmung zeigte NOA 413163 keine Effekte in der höchst getesteten Dosis während bei der Muttersubstanz Trifloxystrobin Zelltoxizität und Inhibition der Zellatmung schon in einem sehr niedrigen Dosisbereich gemessen wurde.

NOA 413163 ist das cis/trans Isomer von NOA 413161. Es entsteht aus NOA 413161 durch die Photoisomerisierung in der Umwelt und wird nicht im Rattenmetabolismus gebildet. Wie NOA 413161, enthält auch NOA 413163 nicht als Toxophor die Methoxyacrylate-Gruppe.

Basierend auf den vorliegenden Daten sind die Metaboliten NOA 413161 und NOA 413163 als humantoxikologisch nicht relevante Metaboliten zu bewerten, für die ein MTK im Grund- und Trinkwasser abgeleitet werden kann. Da die Toxizität der Metaboliten niedriger als die Toxizität der Muttersubstanz angesehen wurde, die Datenlage jedoch eingeschränkt ist, wurde für die Metaboliten als Vorsorgewert der ADI-Wert der Muttersubstanz Trifloxystrobin (0,1 mg/kg KG/Tag) herangezogen.

Auf Basis dieses ADI-Werts ergibt sich für die Metaboliten NOA 413161 und NOA 413163 in Summe eine MTK von 133 µg/l.

5.42 TRIFLUSULFURON-METHYL

Factsheet

EU-Genehmigung	01/01/2010
EU-Erneuerung	31/12/2019
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Triazinylsulfonylharnstoffe
Kultur	Beta-Rüben, Chicoree
Inverkehrbringungsmenge 2012	Sehr gering (< 1 t)
Produkte	Debut, Safari
EFSA-Schlussfolgerung	http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/doc/195r.pdf

5.42.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Triflusulfuron-methyl wurde mit Richtlinie 2009/77/EG (EU, 2009a) vom 1. Juli 2009 in Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für Triflusulfuron-methyl gibt es noch keine Angaben, wann die harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung in Kraft tritt, da derzeit nur die RAC-Bewertung veröffentlicht wurde (CLH-O-0000001709-67-02/F, 05 Dezember 2013). In der RAC-Bewertung ist Triflusulfuron-methyl gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) hinsichtlich seiner humantoxikologischen Eigenschaften als Carc. Cat. 3, R40 (Verdacht auf krebserzeugende Wirkung) bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Carc. 2, H351 (Kann vermutlich Krebs erzeugen) bewertet worden.

5.42.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Triflusulfuron-methyl wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2008e) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.42.2-1):

- Methylsaccharin (IN-W6725)
- Triazinamine (IN-D8526)
- N-desmethyltriazinamin (IN-E7710)
- N,N-bis-desmethyltriazinamin (IN-M7222)

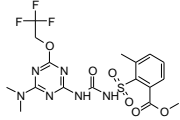

Aufgrund der EU-Wirkstoffbewertung zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Triflusulfuron-methyl bzw. seine Metaboliten haben die Mitgliedstaaten entsprechend der Durchführungsverordnung 540/2011 (EU, 2011b) „auf das Potenzial einer Grundwasserkontamination durch die Abbauprodukte IN-M7222 und IN-W6725 zu achten, wenn der Wirkstoff in Gebieten mit empfindlichen Böden und/oder unter schwierigen klimatischen Bedingungen ausgebracht wird. Die Zulassungsbedingungen müssen gegebenenfalls Maßnahmen zur Risikobegrenzung umfassen.“

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Zuckerrübe, 0,045 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für den Metaboliten Methylsaccharin bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen von etwa 0,2 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist. Das Austragspotential für die Metaboliten Triazinamine (IN-D8526), N-desmethyltriazinamin (IN-E7710) und N,N-bis-desmethyltriazinamin (IN-M7222) ist deutlich geringer (< 0,1 µg/l).

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden weder Triflusulfuron-methyl noch seine Metaboliten analysiert.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Triflusulfuron-methyl hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 5.42.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Triflursulfuron-methyl	- / 126535-15-7		< 0,1	k.A.	< 0,1	n.a.	n.a.	-
Methylsaccharin	IN-W6725 / 15448-99-4		1 – 3	k.A.	0,1 – 1	n.a.	n.a.	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwassernahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

5.42.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Der Metabolit Methylsaccharin wurde im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2008e) als biologisch nicht relevant bewertet (keine herbizide Aktivität).

5.42.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2008e) wurden für den Metaboliten Methylsaccharin folgende Daten vorgelegt:

- AMES-Test: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ
- Maus-Micronucleus-Test in vivo: Negativ
- Test auf Inhibition des Enzyms Aromatase in Mikrosomen der Leber (Ratte) : Negativ

Der Wirkstoff Triflursulfuron-methyl wurde vom RAC aufgrund der erhöhten Inzidenzen der Leydig-Zell-Adenomen in männlichen Ratten eingestuft. Als Wirkmechanismus hinter der Entstehung dieser Tumore wurde die Perturbation der Hypothalamus-Hypophyse-Testes Achse durch die Inhibition des Enzyms Aromatase erklärt.

Methylsaccharin wurde in den entsprechenden ADME Studien an Ratten bis zu 11% im Urin quantifiziert. In der mechanistischen Studie zu Inhibition des Enzyms Aromatase wurden keine Effekte durch den Metaboliten Methylsaccharin beobachtet, während die Muttersubstanz Triflursulfuron-methyl das Enzym Aromatase inhibiert hat. Im europäischen Bewertungsverfahren (2008) wurde festgehalten, dass Methylsaccharin keine genotoxischen Eigenschaften hat und auch das Enzym Aromatase in vitro nicht inhibiert, das zur Entstehung von Tumoren führen könnte. Daher wurde der Metabolit als humantoxikologisch nicht relevanter Metabolit bewertet.

Die strukturähnliche Substanz Saccharin ist als Lebensmittelzusatzstoff gemäß der Richtlinie 94/35/EG und der Verordnung (EC) No 1333/2008 reguliert. Das wissenschaftliche Komitee für Lebensmittel der Europäischen Kommission hat 1995 in seinem Bewertungsbericht von Saccharin festgehalten, dass aufgrund der vorhandenen Datenlage der ADI-Wert von Saccharin bei 3,8 mg/kg KG/Tag abgeleitet werden kann.

Im Rahmen der Evaluierung von Methylsaccharin als Umweltmetabolit wird jedoch vorgeschlagen als Vorsorgewert den ADI-Wert der Muttersubstanz Triflursulfuron-methyl (0,04 mg/kg KG/Tag) für die Risikobewertung von Methylsaccharin heranzuziehen.

Auf Basis dieses ADI-Werts liegt die MTK für Methylsaccharin im Grund- und Trinkwasser bei 53 µg/l.

5.43 TRITOSULFURON

Factsheet

EU-Genehmigung	01/12/2008
EU-Erneuerung	30/11/2018
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Triazinylsulfonylharnstoffe
Kultur	Getreide
Inverkehrbringungsmenge 2012	Gering (1 – 5 t)
Produkte	Arrat, Biathlon, Biathlon 4D
EFSA-Schlussfolgerung	-

5.43.1 EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG DES WIRKSTOFFES

Der Wirkstoff Tritosulfuron wurde mit Richtlinie 2008/70/EG (EU, 2008d) vom 11. Juli 2008 in den Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für den Wirkstoff Tritosulfuron (die relevante Verunreinigung 2-Amino-4-methoxy-6-(trifluormethyl)-1,3,5-triazin (AMTT) darf 0,02 % nicht überschreiten) besteht eine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f): Tritosulfuron ist, gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) hinsichtlich seiner humantoxikologischen Eigenschaften als Xi, R43 (Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich), bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Skin Sens. 1, H317 (Kann allergische Hautreaktionen verursachen) eingetragen.

Im Rahmen der EU-Bewertung (2008) wurde kein zusätzlicher Vorschlag für Einstufung und Kennzeichnung für Tritosulfuron (mit $\leq 0,02$ % AMTT) unterbreitet.

5.43.2 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER GRUNDWASSERGEFÄHRDUNG

Nachfolgende Metaboliten von Tritosulfuron wurden im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Deutschland) hinsichtlich ihres Austragspotentials in das Grundwasser bewertet (Tabelle 5.43.2-1):

- 635M01 (BH635-4)
- 635M03 (BH635-3)
- 635M02
- 635M04 (AMTT)

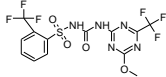
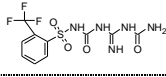
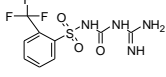
Aufgrund der EU-Wirkstoffbewertung zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Tritosulfuron bzw. seine Metaboliten haben die Mitgliedstaaten entsprechend der Durchführungsverordnung 540/2011 (EU, 2011b) „die Möglichkeit der Grundwasserkontamination, wenn der Wirkstoff in Regionen mit empfindlichen Boden- und/oder klimatischen Bedingungen verwendet wird. Die Anwendungsbedingungen enthalten gegebenenfalls Maßnahmen zur Risikobegrenzung.“

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (Wintergetreide, 0,125 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für den Metaboliten 635M01 und 635M03 bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen von etwa 0,2 µg/l im grundwassernahen Sickerwasser zu rechnen ist. Das Austragspotential für die beiden anderen Metaboliten (635M02 und 635M04) ist entsprechend Berechnungen mit GeoPEARL-Austria deutlich geringer ($< 0,1$ µg/l).

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden weder Tritosulfuron noch seine Metaboliten analysiert.

Unter Berücksichtigung der 4 Auswahlkriterien (siehe auch 4.1) wurden nachfolgende Metaboliten von Tritosulfuron hinsichtlich ihrer biologischen und humantoxikologischen Relevanz bewertet:

Tabelle 5.43.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen des Wirkstoffes und seiner Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Tritosulfuron	- / 142469-14-5		< 0,1	< 0,1	< 0,1	n.a.	n.a.	-
635M01	BH635-4 / k.A.		1 – 3	1 – 3	0,1 – 1	n.a.	n.a.	-
635M03	BH635-3 / k.A.		0,1 – 1	0,1 – 1	0,1 – 1	n.a.	n.a.	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwasser-nahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

5.43.3 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER BIOLOGISCHEN RELEVANZ

Für den Wirkstoff Tritosulfuron liegt keine EFSA-Schlussfolgerung vor. Der RMS Deutschland kam im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung zu dem Schluss, dass die Metaboliten 635M01 und 635M03 biologisch nicht relevant sind (keine herbizide Aktivität).

5.43.4 BEWERTUNG DER METABOLITEN HINSICHTLICH IHRER HUMANTOXIKOLOGISCHEN RELEVANZ UND ALLFÄLLIGE ABLEITUNG DER MTK IM GRUND- UND TRINKWASSER

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Deutschland) wurden für den Metaboliten 635M01 folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 5000 mg/kg KG/Tag
- AMES-Test: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ
- Chromosomenabberation: Negativ
- 28-Tage-Studie (Ratte):
 - NOAEL > 344 mg/kg KG/Tag (keine Effekte in der höchst getesteter Dosis)

Der Metabolit 635M01 wurde in den entsprechenden ADME Studien an Ratten zu max. 4% im Urin identifiziert. 635M01 entsteht durch die hydrolytische Spaltung der Sulfonylharnstoffbrücke und enthält nicht den Triazin-Teil der Muttersubstanz. Im Test auf akut orale Toxizität weist 635M01 eine vergleichbare LD₅₀ (> 5000 mg/kg KG/Tag) wie die Muttersubstanz Tritosulfuron (LD₅₀ = 4700 mg/kg KG/Tag) auf. Der Metabolit 635M01 ist nicht genotoxisch in vitro. In der 28-Tage Studie mit 635M01 an Ratten war der NOAEL vergleichbar (344 mg/kg KG/Tag; höchste getestete Dosis) zum NOAEL in der 28-Tage Studie mit der Muttersubstanz Tritosulfuron (NOAEL = 296 mg/kg KG/Tag).

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Deutschland) wurden für den Metaboliten 635M03 folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 5000 mg/kg KG/Tag
- AMES-Test: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen: Negativ
- Chromosomenabberation: Negativ
- 90-Tage-Studie (Ratte):
 - NOAEL > 1187 mg/kg KG/Tag (keine Effekte in der höchst getesteter Dosis)

Der Metabolit 635M03 wurde in den entsprechenden ADME Studien an Ratten nur als kurzlebiger Metabolit identifiziert. 635M03 entsteht durch die hydrolytische Spaltung der Sulfonylharnstoffbrücke und enthält nicht den Triazin-Teil der Muttersubstanz. Im Test auf akut orale Toxizität weist 635M03 eine vergleichbare LD_{50} (> 5000 mg/kg KG/Tag) wie die Muttersubstanz Tritosulfuron ($LD_{50} = 4700$ mg/kg KG/Tag) auf. Der Metabolit 635M03 ist nicht genotoxisch in vitro. In der 90-Tage Studie mit 635M03 an Ratten war der NOAEL höher (1187 mg/kg KG/Tag; höchste getestete Dosis) als der NOAEL der 90-Tage Studie mit der Muttersubstanz Tritosulfuron (NOAEL = 75 mg/kg KG/Tag).

Im europäischen Bewertungsverfahren von 2008 wurde festgehalten, dass 634M01 und 635M03 humantoxikologisch nicht relevante Metaboliten sind. Für beide Metaboliten kann als Vorsorgewert der ADI-Wert der Muttersubstanz Tritosulfuron (0,06 mg/kg KG/Tag) für die Risikobewertung herangezogen werden.

Auf Basis dieses ADI-Werts ergibt sich für beide Metaboliten 635M01 und 635M03 eine MTK von in Summe 80 µg/l.

5.44 METABOLITEN OHNE EINDEUTIGE WIRKSTOFF- ZUORDNUNG

5.44.1 2-AMINO-4-METHOXY-6-METHYL-1,3,5-TRIAZIN

2-Amino-4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin ist gemeinsamer Metabolit mehrerer Triazinylsulfonylharnstoffe, darunter Chlorsulfuron, Iodsulfuron-methyl, Metsulfuron-methyl, Prosulfuron, Thifensulfuron-methyl, Triasulfuron und Tribenuron-methyl. Mit Ausnahme von Chlorsulfuron sind zurzeit sämtliche genannten Wirkstoffe in Österreich zugelassen.

Factsheet – Chlorsulfuron

EU-Genehmigung	01/01/2010
EU-Erneuerung	31/12/2019
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Triazinylsulfonylharnstoffe
Kultur	Getreide
Inverkehrbringungsmenge 2012	-
Produkte	<i>Zur Zeit keine Zulassung in Österreich</i>
EFSA-Schlussfolgerung	http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/201r.htm

Factsheet – Iodsulfuron-methyl

EU-Genehmigung	01/01/2004
EU-Erneuerung	31/10/2016
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Triazinylsulfonylharnstoffe
Kultur	Getreide, Mais
Inverkehrbringungsmenge 2012	Sehr gering (< 1 t)
Produkte	Husar, Fortuna, Hoestar Super, Husar OD, Atlantis OD, MaisTer power, Sekator OD, Caliban Duo N, Caliban Top N
EFSA-Schlussfolgerung	-

Factsheet – Metsulfuron-methyl

EU-Genehmigung	07/01/2001
EU-Erneuerung	31/12/2015
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Triazinylsulfonylharnstoffe
Kultur	Getreide, Öllein
Inverkehrbringungsmenge 2012	Sehr gering (< 1 t)
Produkte	Concert SX, Accurate, Ciral, Isomexx, Artus, Dirigent SX, Alliance
EFSA-Schlussfolgerung	-

Factsheet – Prosulfuron

EU-Genehmigung	01/07/2002
EU-Erneuerung	31/12/2015
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Triazinylsulfonylharnstoffe
Kultur	Mais
Inverkehrbringungsmenge 2012	Sehr gering (< 1 t)
Produkte	Casper, Peak
EFSA-Schlussfolgerung	-

Factsheet – Thifensulfuron-methyl

EU-Genehmigung	07/01/2002
EU-Erneuerung	31/12/2015
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Triazinylsulfonylharnstoffe
Kultur	Mais, Getreide, Hirse, Sojabohne, Weiden, Wiesen
Inverkehrbringungsmenge 2012	Gering (1 – 5 t)
Produkte	Grid, Basis 75 DF, Concert SX, Harmony SX, Harmony Extra SX, Express Power SX
EFSA-Schlussfolgerung	-

Factsheet – Triasulfuron

EU-Genehmigung	08/01/2001
EU-Erneuerung	31/12/2015
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Triazinylsulfonylharnstoffe
Kultur	Getreide
Inverkehrbringungsmenge 2012	Sehr gering (< 1 t)
Produkte	Zoom, Zoom Extra
EFSA-Schlussfolgerung	-

Factsheet – Tribenuron-methyl

EU-Genehmigung	01/03/2006
EU-Erneuerung	31/10/2017
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Triazinylsulfonylharnstoffe
Kultur	Getreide, Sonnenblume
Inverkehrbringungsmenge 2012	Gering (1 – 5 t)
Produkte	Express SX, Pointer SX, Harmony Extra SX, Express Power SX, Dirigent SX
EFSA-Schlussfolgerung	http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/pub/15ar.htm

5.44.1.1 Einstufung und Kennzeichnung der Wirkstoffe

Der Wirkstoff **Chlorsulfuron** wurde mit Richtlinie 2009/77/EG (EU, 2009a) vom 1. Juli 2009 in Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für den Wirkstoff Chlorsulfuron besteht keine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) im Hinblick auf humantoxikologische Effekte. Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung wurde jedoch für den Wirkstoff Chlorsulfuron eine Einstufung und Kennzeichnung als Xn, R40 (Verdacht auf krebserzeugende Wirkung), bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Carc. 2, H351 (Kann vermutlich Krebs erzeugen) vorgeschlagen, basierend auf erhöhten Inzidenzen für Tumoren der Hoden in Ratten. Es wurde dabei die Vermutung geäußert, dass die Grundlage für die

Entstehung der Hodentumore eine hormonelle Störung ist, da auch in der Mehrgenerationsstudie an Ratten die Hoden- und Nebenhodengewichte signifikant erhöht waren mit signifikant erhöhter Spermienzahl, während in weiblichen Ratten die Anzahl der Ovarfollikeln reduziert war.

Der Wirkstoff **Iodosulfuron-methyl** wurde mit Richtlinie 2003/84/EG (EU, 2003b) vom 25. September 2003 in Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für den Wirkstoff Iodosulfuron-methyl besteht keine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) im Hinblick auf humantoxikologische Effekte. Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung wurde für den Wirkstoff Iodosulfuron-methyl keine Einstufung und Kennzeichnung vorgeschlagen.

Der Wirkstoff **Metsulfuron-methyl** wurde mit Richtlinie 2000/49/EG (EU, 2000a) vom 26. Juli 2000 in Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für den Wirkstoff Metsulfuron-methyl besteht keine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) im Hinblick auf humantoxikologische Effekte. Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung wurde für den Wirkstoff Metsulfuron-methyl keine Einstufung und Kennzeichnung vorgeschlagen.

Der Wirkstoff **Prosulfuron** wurde mit Richtlinie 2002/48/EG (EU, 2002b) vom 30. Mai 2002 in Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für den Wirkstoff Prosulfuron besteht eine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f): Prosulfuron ist, gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) hinsichtlich seiner humantoxikologischen Eigenschaften als Xn, R22 (Gesundheitsschädlich beim Verschlucken), bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Acute Tox. 4, H302 (Gesundheitsschädlich beim Verschlucken) eingetragen. Im Rahmen der ersten EU-Wirkstoffbewertung wurde für den Wirkstoff Prosulfuron keine zusätzliche Einstufung und Kennzeichnung vorgeschlagen. Im Rahmen der Erneuerung der Genehmigung von Prosulfuron wurde, aufgrund einer Verunreinigung im Wirkstoff der zusätzliche Vorschlag als Xi, R43 (Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich), bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Skin Sens. 1, H317 (Kann allergische Hautreaktionen verursachen) unterbreitet.

Der Wirkstoff **Thifensulfuron-methyl** wurde mit Richtlinie 2001/99/EG (EU, 2001) vom 20. November 2001 in Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für den Wirkstoff Thifensulfuron-methyl besteht keine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) im Hinblick auf humantoxikologische Effekte. Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung wurde für den Wirkstoff Thifensulfuron-methyl keine Einstufung und Kennzeichnung vorgeschlagen.

Der Wirkstoff **Triasulfuron** wurde mit Richtlinie 2000/66/EG (EU, 2000b) vom 23. Oktober 2000 in Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für den Wirkstoff Triasulfuron besteht keine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) im Hinblick auf humantoxikologische Effekte. Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung wurde für den Wirkstoff Triasulfuron keine Einstufung und Kennzeichnung vorgeschlagen.

Der Wirkstoff **Tribenuron-methyl** wurde mit Richtlinie 2005/54/EG (EU, 2005c) vom 19. September 2005 in Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für den Wirkstoff Tribenuron-methyl besteht keine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) im Hinblick auf humantoxikologische Effekte. Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung wurde für den Wirkstoff Tribenuron-methyl eine Einstufung und Kennzeichnung als Xi, R43 (Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich), bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Skin Sens. 1, H317 (Kann allergische Hautreaktionen verursachen) vorgeschlagen.

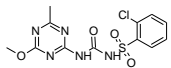
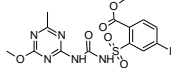
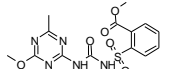
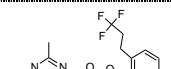
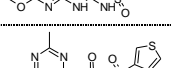
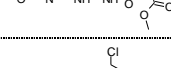
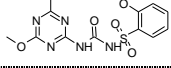
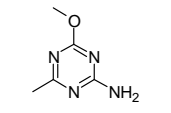
5.44.1.2 Bewertung des Metaboliten hinsichtlich seiner Grundwassergefährdung

Das Grundwassergefährdungspotential für 2-Amino-4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin wurde im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung bei allen oben genannten Triazinylsulfonylharnstoffen als gering eingestuft (< 0,1 µg/l).

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) für die Wirkstoffe Iodisulfuron-methyl (Wintergetreide, 0,01 kg/ha), Thifensulfuron-methyl (Mais, 0,075 kg/ha) und Tribenuron-methyl (Wintergetreide, 0,015 kg/ha) ergaben ein vernachlässigbares Austragpotential für den Metaboliten 2-Amino-4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden für 2-Amino-4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin keine Überschreitungen der BG festgestellt.

Tabelle 5.44.1.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen der einzelnen Wirkstoffe und ihres gemeinsamen Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Chlorsulfuron	- / 64902-72-3		< 0,1	k.A.	k.A.	n.a.	n.a.	-
Iodisulfuron-methyl	- / 144550-36-7		< 0,1	< 0,1	< 0,1	n.a.	n.a.	-
Metsulfuron-methyl	- / 74223-64-6		< 0,1	< 0,1	k.A.	n.a.	n.a.	-
Prosulfuron	- / 94125-34-5		< 0,1	< 0,1	k.A.	n.a.	n.a.	-
Thifensulfuron-methyl	- / 79277-27-3		< 0,1	< 0,1	< 0,1	n.a.	n.a.	-
Triasulfuron	- / 82097-50-5		< 0,1	< 0,1	k.A.	n.a.	n.a.	-
Tribenuron-methyl	- / 101200-48-0		< 0,1	k.A.	< 0,1	n.a.	n.a.	-
2-Amino-4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin	IN-A4098, AE-F059411, CGA 150829, N-Demethyl-Triazinamin, M-1 / 1668-54-8		< 0,1	< 0,1 ^d	< 0,1	0,0	0,0	-

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwassernahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

^d Lysimeterstudie mit Iodisulfuron-methyl

5.44.1.3 Bewertung des Metaboliten hinsichtlich seiner biologischen Relevanz

Die biologische Aktivität von 2-Amino-4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin wurde bislang weder im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung noch bei einer nationalen Zulassung berücksichtigt, da Austräge > 0,1 µg/l in das Grundwasser nicht zu erwarten sind. Für die Beurteilung der biologischen Aktivität des Metaboliten 2-Amino-4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin liegen zurzeit keine ausreichenden Daten vor. Dem Vorsorgeprinzip entsprechend ist 2-Amino-4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin zurzeit als biologisch relevanter Metabolit zu bewerten.

5.44.1.4 Bewertung des Metaboliten hinsichtlich seiner humantoxikologischen Relevanz und allfällige Ableitung der MTK im Grund- und Trinkwasser

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung von **Chlorsulfuron** (EFSA, 2008f) wurden für 2-Amino-4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) = 1600 mg/kg KG/Tag
- 14-Tage- Studie (Ratte):
- Kein NOAEL, LOAEL bei 300 mg/kg KG/Tag (basierend auf klinischen Zeichen und histopathologischen Veränderungen an Leber, Knochenmark, Milz, Herz und Thymus)
- AMES-Test: Negativ (Studie jedoch mit Mängeln)

Im Test für akut orale Toxizität weist 2-Amino-4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin eine höhere akute Toxizität (LD₅₀ = 1600 mg/kg KG) als die Muttersubstanz Chlorsulfuron (LD₅₀ > 5000 mg/kg KG) auf. 2-Amino-4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin ist nicht genotoxisch in einem Test an Bakterienstämmen. In der 2-Wochen-Studie mit dem Metaboliten konnte kein NOAEL ermittelt werden; der LOAEL lag bei 300 mg/kg KG/Tag. Der Metabolit konnte in den entsprechenden ADME-Untersuchungen an der Ratte quantifiziert werden (ca. 3 % im Urin). Chlorsulfuron wird sehr wenig metabolisiert: Im Urin wird ca. 75 % und in Faeces ca. 90 % als unmetabolisierte Muttersubstanz ausgeschieden. Der hauptsächliche Metabolismusweg ist die hydrolytische Spaltung der Sulfonylharnstoffbrücke wodurch einerseits der Metabolit IN-A4097 (2-Chlorbenzensulfonamid) und andererseits 2-Amino-4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin entstehen.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Deutschland) von **Iodosulfuron-methyl** wurden für 2-Amino-4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 2000 mg/kg
- AMES-Test: Negativ

Im Test für akut orale Toxizität weist 2-Amino-4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin eine vergleichbare akute Toxizität zur Muttersubstanz Iodosulfuron-methyl (LD₅₀ > 2000 mg/kg KG) auf. 2-Amino-4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin ist nicht genotoxisch in einem Test an Bakterienstämmen. Der Metabolit konnte in den entsprechenden ADME-Untersuchungen an der Ratte identifiziert werden, wurde jedoch nicht quantifiziert. In den Metabolismusstudien an Ratten und Hunden wurde gezeigt, dass > 80 % der in Urin ausgeschiedener Substanzen unmetabolisiertes Iodosulfuron-methyl darstellt.

Im Rahmen der ersten EU-Wirkstoffbewertung (RMS Frankreich) von **Metsulfuron-methyl** wurden für 2-Amino-4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin keine Studien vorgelegt. Für die Erneuerung des Wirkstoffs Metsulfuron-methyl (Verfahren noch nicht abgeschlossen) wurden folgende Daten im RAR (Renewal Assessment Report) evaluiert:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 2000 mg/kg in Männchen und > 1000 mg/kg in Weibchen
- AMES-Test: Negativ
- Genmutation in Säugerzellen (2x): Negativ
- Chromosomenabberation (3x): Negativ

Im Test für akut orale Toxizität weist 2-Amino-4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin eine vergleichbare akute Toxizität zur Muttersubstanz Metsulfuron-methyl (LD₅₀ > 5000 mg/kg KG) auf. 2-Amino-4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin ist nicht genotoxisch in vitro. Der Metabolit konnte in den entsprechenden ADME-Untersuchungen an der Ratte identifiziert werden, wurde jedoch nicht quantifiziert. Im Urin und in Faeces wurde in den entsprechenden Metabolismusstudien vor allen die Muttersubstanz unmetabolisiert ausgeschieden. Der hauptsächliche Metabolismusweg ist die hydrolytische Spaltung der Sulfonylharnstoffbrücke wodurch einerseits Derivate der Sulphonamide und Phenylharnstoffe andererseits Derivate des Triazinamins entstehen.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Frankreich) von **Prosulfuron** wurden für 2-Amino-4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin keine Studien vorgelegt. Für die Erneuerung des Wirkstoffs Prosulfuron (Verfahren noch nicht abgeschlossen) wurden folgende Daten im RAR (Renewal Assessment Report) evaluiert:

- LD₅₀ oral (Ratte) > 2000 mg/kg KG in Männchen und 1000 mg/kg in Weibchen
- LD₅₀ dermal (Ratte) > 2000 mg/kg KG
- LC₅₀ oral (Ratte) > 5,2 mg/L
- AMES-Test: Negativ
- Chromosomenabberation (in vitro und in vivo): Negativ
- In-vitro-UDS-Test (humane Fibroblasten): Negativ
- In-vitro-UDS-Test (Ratten Hepatocyten): Negativ

Der Metabolit konnte im Tierversuch in den entsprechenden ADME-Untersuchungen an der Ratte weder identifiziert noch quantifiziert werden.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Frankreich) von **Thifensulfuron-methyl** wurden für 2-Amino-4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin keine Studien vorgelegt. Der Metabolit konnte in den entsprechenden ADME-Untersuchungen an der Ratte identifiziert und quantifiziert werden (0,5 % im Urin). Im Urin und in Faeces wurde vor allem die Muttersubstanz (> 90 %) unmetabolisiert ausgeschieden.

Das Erneuerungsverfahren für den Wirkstoff Thifensulfuron-methyl ist noch nicht abgeschlossen, es ist bisher noch kein RAR (Renewal Assessment Report) vom RMS Großbritannien fertiggestellt worden. Sollten für das Erneuerungsverfahren von Thifensulfuron-methyl neue Studien zum Metaboliten 2-Amino-4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin eingereicht worden sein, werden diese bei Fertigstellung des RARs in den Endbericht des Projekts integriert.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (RMS Frankreich) von **Triasulfuron** wurden für 2-Amino-4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin keine Studien vorgelegt. Für die Erneuerung des Wirkstoffs Triasulfuron (Verfahren noch nicht abgeschlossen) wurden im RAR (Renewal Assessment Report) keine Studien zu 2-Amino-4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin evaluiert. 2-Amino-4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin konnte im Tierversuch in den entsprechenden ADME-Untersuchungen an der Ratte weder identifiziert noch quantifiziert werden. Triasulfuron wird großteils unmetabolisiert ausgeschieden (68 – 85 %). Der Hauptabbauweg ist nicht die hydrolytische Spaltung der Sulfonylharnstoffbrücke sondern Demethylierung der Methoxy-Gruppe, Spaltung der Chlorethyl-Gruppe, Oxidation am Triazinring und Hydroxilierung am Phenylring.

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2004) von **Tribenuron-methyl** wurde für 2-Amino-4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin eine mechanistische Studie vorgelegt:

- Bindung an Östrogen- bzw. Progesteronrezeptor (*in vitro*): Negativ

Der Metabolit konnte im Tierversuch in den entsprechenden ADME-Untersuchungen an der Ratte identifiziert und quantifiziert werden (max. 4,1 % im Urin). Tribenuron-methyl wird intensiv metabolisiert, meistens über N-Demethylierung, De-Esterifizierung, hydrolytische Spaltung der Sulfonylharnstoffbrücke, Hydroxilierung am Phenylring und O-Demethylierung am Triazinring. Es wurde keine Bindung des Metaboliten an Östrogen- bzw. Progesteronrezeptor *in vitro* gezeigt.

Zusammenfassende Bewertung:

Basierend auf den Daten der Bewertungsberichte mehrerer Wirkstoffe kann abgeleitet werden, dass 2-Amino-4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin eine geringe akut orale Toxizität hat (niedrigster gemessener LD₅₀ war 1000 mg/kg KG/Tag). Alle Studien zur Genotoxizität (Genmutation in Bakterien und Säugerzellen, Chromosomenabberation) waren negativ. Eine mechanistische Studie *in vitro* zeigte keine Affinität von 2-Amino-4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin zu Bindung an Östrogen- bzw. Progesteronrezeptoren. 2-Amino-4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin entsteht im Rattenmetabolismus nur zu einem geringen Anteil (maximal gemessener Wert war 4,1 % im Urin nach Abbau von Tribenuron-methyl). Es liegen keine subchronischen oder chronischen Studien mit dem Metaboliten vor.

Bis auf den Wirkstoff Chlorsulfuron, für den höhere Inzidenzen der unilateralen Hodentumoren in Ratten beobachtet wurden, ist keiner der sechs anderen angeführten Sulfonylharnstoffe (Iodsulfuron-methyl, Metsulfuron-methyl, Thifensulfuron-methyl, Tribenuron-methyl, Triasulfuron, Prosulfuron), aus denen 2-Amino-4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin entstehen kann, eingestuft bzw. es besteht kein Vorschlag für Einstufung im

Hinblick auf kanzerogene, mutagene oder reproduktionstoxische Eigenschaften. Im Rattenmetabolismus wurde 2-Amino-4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin bei Verabreichung fast aller oben genannter Sulfonylharnstoffe (bis auf Triasulfuron und Prosulfuron) zumindest identifiziert. Auch wenn die Datenlage eher darauf hindeutet, dass 2-Amino-4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin nicht der aktive Teil des Moleküls ist, der bei Chlorsulfuron die höheren Inzidenzen der Hodentumoren in Ratten verursacht (diese Befunde wurden nicht in den Studien mit anderen oben angeführten Triazinylsulfonylharnstoffe beobachtet), gibt es aber keine experimentelle Bestätigung für diese Annahme. Daher wird, unter Berücksichtigung des Vorsorgeprinzips vorgeschlagen, dass 2-Amino-4-Methoxy-6-Methyl-1,3,5-Triazin derzeit als relevanter Metabolit zu bewerten ist.

5.44.2 6-CHLOR-1,3,5-TRIAZIN-2,4-DIAMIN (ATRAZIN-DESETHYL-DESIISOPROPYL)

6-Chlor-1,3,5-Triazin-2,4-Diamin (Atrazin-Desethyl-Desisopropyl) ist gemeinsamer Metabolit mehrerer Chlortriazine. In Bezug auf aktuelle bzw. historische Anwendungen in Österreich sind das im Wesentlichen Atrazin, Propazin, Simazin und Terbutylazin.

Factsheet – Atrazin

EU-Genehmigung	-
EU-Erneuerung	-
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Chlortriazine
Kultur	Mais, Hirse
Inverkehrbringungsmenge 2012	-
Produkte	-
EFSA-Schlussfolgerung	-

Factsheet – Propazin

EU-Genehmigung	-
EU-Erneuerung	-
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Chlortriazine
Kultur	Mais, Hirse, Karotten
Inverkehrbringungsmenge 2012	-
Produkte	-
EFSA-Schlussfolgerung	-

Factsheet – Simazin

EU-Genehmigung	-
EU-Erneuerung	-
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Chlortriazine
Kultur	Mais, Bohnen, Steinobst
Inverkehrbringungsmenge 2012	-
Produkte	-
EFSA-Schlussfolgerung	-

Factsheet – Terbutylazin

EU-Genehmigung	01/01/2012
EU-Erneuerung	31/12/2021
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Chlortriazine
Kultur	Mais, Hirse, Lupinie
Inverkehrbringungsmenge 2012	Sehr hoch (> 100 t)
Produkte	Artett, Gardo Gold, Primagram Gold, Calaris, Aspect Pro, Aspect, Spectrum Gold, Successor T
EFSA-Schlussfolgerung	http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/pub/1969.htm

5.44.2.1 Einstufung und Kennzeichnung der Wirkstoffe

Der Wirkstoff **Atrazin** wurde mit der Entscheidung der Kommission vom 10. März 2004 (EU, 2004a) nicht in Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt somit als nicht genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für den Wirkstoff Atrazin besteht eine harmonisierte Einstufung und

Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008): Atrazin ist, gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) hinsichtlich seiner humantoxikologischen Eigenschaften als Xi, R43 (Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich) und Xn, R48/22 (Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Verschlucken), bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Skin Sens. 1, H317 (Kann allergische Hautreaktionen verursachen) und STOT RE 2, H373 (Kann die Organe schädigen bei längerer oder wiederholter Exposition) eingetragen. Dabei sei angemerkt, dass die Einstufung und Kennzeichnung von Atrazin als Xn, R48/22 bzw. STOT RE 2, H373 als Basis endokrine Effekte hatte, d.h. die Entstehung der Brustdrüsentumore in einem Rattenstamm (Sprague-Dawley) auf die Unterbrechung der HPG (Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden) Achse zurückzuführen sei. Aufgrund der ExpertInnenmeinung, Sprague-Dawley Ratten hätten einen für den Menschen nicht relevanten endokrinen Mechanismus im Hinblick auf Brustdrüsentumoren, wurde Atrazin nicht mit Xn, R40 (Verdacht auf krebserzeugende Wirkung) bzw. Carc. 2, H351 (Kann vermutlich Krebs erzeugen), sondern mit Xn, R48/22 bzw. STOT RE 2, H373 eingestuft und gekennzeichnet.

Der Wirkstoff **Propazin** wurde mit Verordnung (EG) Nr. 2076/2002 (EU, 2002d) nicht in den Anhang I der Richtlinie 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt somit als nicht genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für den Wirkstoff Propazin besteht eine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f): Propazin ist, gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) hinsichtlich seiner humantoxikologischen Eigenschaften als Carc. Cat. 3, R40 (Verdacht auf krebserzeugende Wirkung), bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Carc. 2, H351 (Kann vermutlich Krebs erzeugen) eingetragen.

Der Wirkstoff **Simazin** wurde mit der Entscheidung der Kommission vom 10. März 2004 (EU, 2004c) nicht in den Anhang I der RL 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt somit als nicht genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für den Wirkstoff Simazin besteht eine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008): Simazin ist, gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) hinsichtlich seiner humantoxikologischen Eigenschaften als Xn, R40 (Verdacht auf krebserzeugende Wirkung), bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008) als Carc. 2, H351 (Kann vermutlich Krebs erzeugen) eingetragen. Anzumerken ist, dass die Einstufung und Kennzeichnung von Simazin als Xn, R40 bzw. Carc. 2, H351 auf Basis der höheren Inzidenzen der Nierentumore in Ratten zurückzuführen ist. Dieselben Effekte, die auch bei Atrazin beobachtet wurden (die Entstehung der Brustdrüsentumore in einem Rattenstamm (Sprague-Dawley)), wurden auf die Unterbrechung der HPG (Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden) Achse zurückgeführt.

Der Wirkstoff **Terbuthylazin** wurde mit der Durchführungsverordnung (EU) Nr. 820/2011 (EU, 2011f) vom 16. August 2011 gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 (EU, 2009b) genehmigt. Für Terbuthylazin liegt noch keine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung vor, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f). Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA, 2011) wurde für Terbuthylazin, basierend auf erhöhten Inzidenzen für Brustdrüsentumore in 2 Rattenstämmen (Sprague Dawley und Wistar) die Einstufung und Kennzeichnung mit Xn, R40 bzw. Carc. 2, H351 vorgeschlagen.

5.44.2.2 Bewertung des Metaboliten hinsichtlich seiner Grundwassergefährdung

6-Chlor-1,3,5-Triazin-2,4-Diamin (Atrazin-Desethyl-Desisopropyl) wurde im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung für Atrazin, Simazin und Terbuthylazin (alle RMS Großbritannien bzw. EFSA, 2011) nicht als grundwasserrelevanter Metabolit erachtet. Für Propazin liegt keine EU-Wirkstoffbewertung vor.

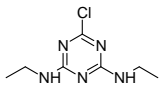
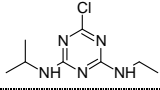
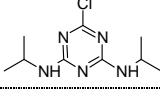
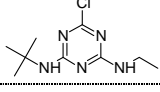
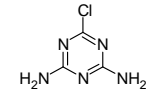
Aufgrund der fehlenden Stoffeigenschaften zu 6-Chlor-1,3,5-Triazin-2,4-Diamin (Atrazin-Desethyl-Desisopropyl) wurden keine Berechnungen mit GeoPEARL-Austria (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) durchgeführt.

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden für 6-Chlor-1,3,5-Triazin-2,4-Diamin (Atrazin-Desethyl-Desisopropyl) in 20,9 % der Grundwasser-Messstellen Überschreitungen des Schwellenwerts von 0,1 µg/l festgestellt (35,8 % über der BG), die maximale Konzentration lag bei 0,68 µg/l.

6-Chlor-1,3,5-Triazin-2,4-Diamin (Atrazin-Desethyl-Desisopropyl) ist die „Kernsubstanz“ aller Triazine, wie Atrazin, Simazin, Propazin oder Terbuthylazin. Aufgrund der Struktur von Simazin (siehe Tabelle 5.44.2.2-1) ist zu erwarten, dass dieser Wirkstoff das höchste Freisetzungspotential für diesen Metaboliten hat. Da die

Wirkstoffe und die Metaboliten dieser mit Ausnahme von Terbutylazin mittlerweile nicht mehr zugelassenen Wirkstoffgruppe noch immer im beträchtlichen Ausmaß im Grundwasser detektiert werden können (i.B. Atrazin und seine Metaboliten), ist davon auszugehen, dass erhöhte Konzentrationen an 6-Chlor-1,3,5-Triazin-2,4-Diamin (Atrazin-Desethyl-Desisopropyl) im Grundwasser in erster Line von diesen historisch teils in hohen Mengen eingesetzten Wirkstoffen resultieren. Da der Abbau aller Triazine im Boden und die Bildung ihrer Metaboliten ähnlich verläuft, ist zu erwarten, dass 6-Chlor-1,3,5-Triazin-2,4-Diamin (Atrazin-Desethyl-Desisopropyl) auch aus Terbutylazin gebildet wird. Allerdings dürfte der Beitrag von 6-Chlor-1,3,5-Triazin-2,4-Diamin (Atrazin-Desethyl-Desisopropyl) aus Terbutylazin zum gesamten Pool an 6-Chlor-1,3,5-Triazin-2,4-Diamin (Atrazin-Desethyl-Desisopropyl) im Boden bzw. Grundwasser aufgrund der deutlich geringeren Aufwandmenge (im Vergleich zu den historischen Aufwandmengen etwa von Atrazin) gering sein. Eine weitere Beobachtung dieses Metaboliten im Grundwasser wird trotzdem empfohlen. Eine abnehmende Tendenz für 6-Chlor-1,3,5-Triazin-2,4-Diamin (Atrazin-Desethyl-Desisopropyl) im Grundwasser würde die These eines „Altlastenproblems“ untermauern.

Tabelle 5.44.2.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen der einzelnen Wirkstoffe und ihres gemeinsamen Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Simazin	- / 122-34-9		k.A.	k.A.	k.A.	n.a.	n.a.	-
Atrazin	- / 1912-24-9		k.A.	k.A.	k.A.	n.a.	n.a.	-
Propazin	- / 139-40-2		k.A.	k.A.	k.A.	1,0	0,0	0,065
Terbutylazin	- / 5915-41-3		< 0,1	< 0,1	< 0,1	5,5	1,3	1,3
6-Chlor-1,3,5-Triazin-2,4-Diamin	2-Chlor-4,6-Diamino-1,3,5-Triazin, Atrazin-Desethyl-Desisopropyl, Simazin-Didesethyl, Diamino-chlortriazin, DACT, MT20, G 28273 / 3397-62-4		k.A.	< 0,1 ^d	k.A.	35,8	20,9	0,68

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwassernahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

^d In Lysimeterstudien mit Atrazin, Simazin und Terbutylazin

5.44.2.3 Bewertung des Metaboliten hinsichtlich seiner biologischen Relevanz

Die biologische Aktivität von 6-Chlor-1,3,5-Triazin-2,4-Diamin (Atrazin-Desethyl-Desisopropyl) wurde bislang weder im Zuge einer EU-Wirkstoffbewertung noch bei einer nationalen Zulassung berücksichtigt. Für die Beurteilung der biologischen Aktivität des Metaboliten 6-Chlor-1,3,5-Triazin-2,4-Diamin (Atrazin-Desethyl-Desisopropyl) liegen zurzeit keine Daten vor. Dem Vorsorgeprinzip entsprechend ist 6-Chlor-1,3,5-Triazin-2,4-Diamin (Atrazin-Desethyl-Desisopropyl) zurzeit als biologisch relevanter Metabolit zu bewerten.

5.44.2.4 Bewertung des Metaboliten hinsichtlich seiner humantoxikologischen Relevanz und allfällige Ableitung der MTK im Grund- und Trinkwasser

Im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung von Atrazin, Simazin und Terbutylazin (alle RMS Großbritannien bzw. EFSA, 2011) wurden für den Metaboliten 6-Chlor-1,3,5-Triazin-2,4-Diamin (Atrazin-Desethyl-Desisopropyl) folgende Daten vorgelegt:

- LD₅₀ oral (Ratte): > 2000 mg/kg KG/Tag
- Hautreizung (Kaninchen): Nicht reizend
- Augenreizung (Kaninchen): Reizend
- 90-Tage-Studie (Ratte):
 - NOAEL = 0,7 mg/kg KG/Tag (prolongierter Östrus sowie reduzierte Anzahl der Cyclen in Weibchen bei 16,7 mg/kg KG/Tag)
- 1-Jahr-Studie (Hund):
 - NOAEL = 3,5 mg/kg KG/Tag (basierend u.a. auf Störung der Herzfunktion, reduziertem Körpergewicht und Anämie)
- AMES-Test: Negativ
- In-vitro-UDS-Test (humane Fibroblasten): Negativ
- In-vitro-UDS-Test (Ratten Hepatocyten): Negativ
- Maus-Micronucleus-Test in vivo: Negativ
- Entwicklungstoxizität (Ratte):
 - NOAEL (maternal) = 2,5 mg/kg KG/Tag (basierend auf reduziertem Körpergewicht)
 - NOAEL (fetal) = 2,5 mg/kg KG/Tag (basierend auf erhöhten Inzidenzen in Skeletvariationen, inkompletter Ossifikation, gewellten Rippen und Vorkommen der rudimentären 14 Rippe; keine teratogene Eigenschaften)

Im DAR zu Terbutylazin wird zusätzlich festgehalten, dass eine chronische Studie mit 6-Chlor-1,3,5-Triazin-2,4-Diamin (Atrazin-Desethyl-Desisopropyl) an Ratten bei der US-EPA vorliegt, die seitens des Notifizierers jedoch nicht im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung vorgelegt wurde. Der NOAEL dieser Studie wurde mit 200 ppm angegeben (die Umrechnung in mg/kg KG/Tag war nicht möglich, da Werte zum Futterkonsum nicht vorliegen), basierend auf höheren Inzidenzen der Brusttumoren in Sprague Dawley Ratten.

Die US-EPA (US-EPA, 2002) hat zusätzlich einige toxikologische Studien zu 6-Chlor-1,3,5-Triazin-2,4-Diamin (Atrazin-Desethyl-Desisopropyl) durchführen lassen, deren Ergebnisse zeigten, dass die hormonellen Effekte, die durch 6-Chlor-1,3,5-Triazin-2,4-Diamin (Atrazin-Desethyl-Desisopropyl) hervorgerufen werden (z.B. Hemmung des Anstiegs vom luteinisierenden Hormon (LH), Störung des Östrus, Verzögerte Pubertät in männlichen und weiblichen Ratten in Form von verzögerter Scheidenöffnung bzw. Trennung der Vorhaut) bei den Dosen zu erwarten sind, die auch bei Atrazin, Simazin und Propazin dieselben Effekte hervorgerufen haben. Im Dokument „Triazine Cumulative Risk Assessment“ (US EPA, 2006) kommt die US-EPA zum Ergebnis, dass Atrazin, Simazin, Propazin und ihre Metaboliten Atrazin-Desethyl, Atrazin-Desisopropyl und 6-Chlor-1,3,5-Triazin-2,4-Diamin (Atrazin-Desethyl-Desisopropyl) als eine „cumulative assessment group“ betrachtet werden sollen, da sie dieselben neuroendokrine und endokrin-gesteuerte Effekte auf Entwicklung und Reproduktion haben, indem sie die hormonelle HPG Achse unterbrechen.

Auch die WHO (2011b) kommt in ihrem Bericht zu Atrazin und seinen Metaboliten zum Ergebnis, dass die obengenannten Effekte auf postnatale Entwicklung, im Unterschied zu Brustdrüsentumorformation in Sprague-Dawley Ratten (die als nicht relevant für Menschen bewertet wurde), nicht spezifisch für bestimmte Rattenstämme sind und somit auch für Menschen relevant sind.

Basierend auf den vorliegenden Daten (endokrin wirksamer Wirkmechanismus mit Relevanz für Menschen, harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung für die Muttersubstanz Simazin in Bezug auf Kanzerogenität, Vorschlag für Einstufung und Kennzeichnung für Kanzerogenität für die Muttersubstanz Terbutylazin), sowie auf Evaluierungen der US-EPA (US-EPA, 2002, 2006) und der WHO (WHO, 2011b) ist der Metabolit 6-Chlor-1,3,5-Triazin-2,4-Diamin (Atrazin-Desethyl-Desisopropyl) als humantoxikologisch relevanter Metabolit zu bewerten.

5.44.3 3,5,6-TRICHLOR-2-PYRIDINOL (TCP)

3,5,6-Trichlor-2-Pyridinol (TCP) ist gemeinsamer Metabolit von Chlorpyrifos, Chlorpyrifos-methyl und Triclopyr.

Factsheet – Chlorpyrifos

EU-Genehmigung	01/07/2006
EU-Erneuerung	31/01/2018
Wirkungstyp	Insektizid, Akarizid
Stoffklasse	Organothiophosphate
Kultur	Ackerbaukulturen, Gemüse, Obst, Wein, Zierpflanzen, Grünland, Forst
Inverkehrbringungsmenge 2012	Mittel (5 – 25 t)
Produkte	Agritox
EFSA-Schlussfolgerung	-

Factsheet – Chlorpyrifos-methyl

EU-Genehmigung	01/07/2006
EU-Erneuerung	31/01/2018
Wirkungstyp	Insektizid, Akarizid
Stoffklasse	Organothiophosphate
Kultur	Erdbeeren, Kernobst, Pfirsiche, Vorratsschutz, Weinbau
Inverkehrbringungsmenge 2012	Mittel (5 – 25 t)
Produkte	Reldan 2 E
EFSA-Schlussfolgerung	-

Factsheet – Triclopyr

EU-Genehmigung	01/06/2007
EU-Erneuerung	31/05/2017
Wirkungstyp	Herbizid
Stoffklasse	Pyridine
Kultur	Weinbau, Obstbau, Grünland, landwirtschaftl. nicht genutzte Flächen
Inverkehrbringungsmenge 2012	Gering (1 – 5 t)
Produkte	Zurzeit keine Zulassung in Österreich
EFSA-Schlussfolgerung	http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/56r.htm

5.44.3.1 Einstufung und Kennzeichnung der Wirkstoffe

Der Wirkstoff **Chlorpyrifos** wurde mit Richtlinie 2005/72/EG (EU, 2005d) in Anhang I der Richtlinie 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für den Wirkstoff Chlorpyrifos besteht eine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU 2008a): Chlorpyrifos ist gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) hinsichtlich seiner humantoxikologischen Eigenschaften als T, R25 (Giftig beim Verschlucken) bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Acute Tox. 3, H301 (Giftig beim Verschlucken) eingetragen.

Der Wirkstoff **Chlorpyrifos-methyl** wurde mit Richtlinie 2005/72/EG (EU, 2005d) in Anhang I der Richtlinie 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für den Wirkstoff Chlorpyrifos-methyl besteht eine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f): Chlorpyrifos-methyl ist, gemäß Richtlinie 67/548/EC (EU, 1967) hinsichtlich seiner humantoxikologischen Eigenschaften als R43 (Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich), bzw. gemäß Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f) als Skin Sens. 1, H317 (Kann allergische Hautreaktionen verursachen) eingetragen.

Der Wirkstoff **Triclopyr** wurde mit Richtlinie 2006/74/EG (EU, 2006b) in Anhang I der Richtlinie 91/414/EWG (EU, 1991) aufgenommen und gilt als genehmigt gemäß Verordnung (EC) 1107/2009 (EU, 2009b). Für den Wirkstoff Triclopyr gibt es noch keine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung, als Eintrag im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008 (EU, 2008f). Im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung wurde für den Wirkstoff Triclopyr hinsichtlich seiner humantoxikologischen Eigenschaften eine Einstufung und Kennzeichnung als Xn, R22 (Gesundheitsschädlich beim Verschlucken), Xi, R36 (Reizt die Augen), R43 (Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich) und Cat. 3, R63 (Kann das Kind im Mutterleib möglicherweise schädigen) vorgeschlagen.

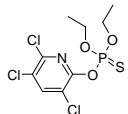
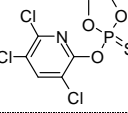
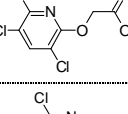
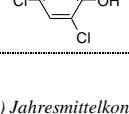
5.44.3.2 Bewertung des Metaboliten hinsichtlich seiner Grundwassergefährdung

Berechnungen mit GeoPEARL-Austria für eine Anwendung von Chlorpyrifos in Wintergetreide (0,96 kg/ha) und eine Anwendung von Chlorpyrifos-methyl in Wein (0,675 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) haben ergeben, dass für den Metaboliten 3,5,6-Trichlor-2-Pyridinol im grundwassernahen Sickerwasser selbst bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen nicht mit Jahresmittelkonzentrationen über 0,1 µg/l zu rechnen ist. Im Gegensatz dazu ist bei einer Anwendung von Triclopyr in Wein (2 kg/ha) (BMLFUW/AGES/BAW, 2012) für 3,5,6-Trichlor-2-Pyridinol bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen mit Jahresmittelkonzentrationen von etwa 0,2 µg/L zu rechnen.

In der Aufnahme richtlinie 2005/72/EG (EU, 2005d) sind zu einer möglichen Grundwassergefährdung durch die Wirkstoffe Chlorpyrifos bzw. Chlorpyrifos-methyl und ihre Metaboliten keine besonderen Bestimmungen angeführt. Im Gegensatz dazu haben die Mitgliedstaaten entsprechend der Aufnahme richtlinie 2006/74/EG (EU, 2006b) aufgrund einer möglichen Grundwassergefährdung durch den Wirkstoff Triclopyr bzw. seine Metaboliten „auf den Schutz von Grundwasser unter empfindlichen Verhältnissen achten. Die Zulassungsbedingungen sollten Maßnahmen zur Risikobegrenzung umfassen, und in empfindlichen Gebieten müssen gegebenenfalls Überwachungsprogramme eingeleitet werden.“

Im GZÜV-Sondermessprogramm 2010 (BMLFUW/UBA, 2011) wurden für 3,5,6-Trichlor-2-Pyridinol bei 2,5 % der Grundwasser-Messstellen Konzentrationen über der BG gemessen (2,0 % über dem Schwellenwert von 0,1 µg/l), die max. Konzentration lag bei 2,0 µg/l.

Tabelle 5.44.3.2-1: Prognostizierte bzw. gemessene Konzentrationen der einzelnen Wirkstoffe und ihres gemeinsamen Metaboliten im Grundwasser (EU-Wirkstoffbewertung, GeoPEARL-Austria, GZÜV-Sondermessprogramm 2010).

Substanz	Alias / CAS-Nummer	Struktur	EU-Wirkstoffbewertung ^a		GeoPEARL-Austria ^b (µg/l)	GZÜV-Sondermessprogramm 2010 ^c		
			Modell (µg/l)	Lysimeter (µg/l)		> BG (%)	> 0,1 µg/l (%)	Max. (µg/l)
Chlorpyrifos	- / 2921-88-2		< 0,1	k.A.	< 0,1	0,0	0,0	-
Chlorpyrifos-methyl	- / 5598-13-0		< 0,1	k.A.	< 0,1	n.a.	n.a.	n.a.
Triclopyr	- / 335-06-3		0,1 – 1	< 0,1	1 – 3	0,5	0,5	0,55
3,5,6-Trichlor-2-Pyridinol	TCP / 6515-38-4		< 0,1	k.A.	< 0,1	2,5	2,0	2,0

k.A. keine Angaben

n.a. nicht analysiert

^a Berechnete (Modell) bzw. gemessene (Lysimeter) Jahresmittelkonzentration im Sickerwasser in etwa 1 m Bodentiefe

^b Berechnete Jahresmittelkonzentration im grundwassernahen Sickerwasser bei ungünstigen Boden- und Witterungsbedingungen (BMLFUW/AGES/BAW, 2012)

^c BMLFUW/UBA (2011)

5.44.3.3 Bewertung des Metaboliten hinsichtlich seiner biologischen Relevanz

Der Metabolit 3,5,6-Trichlor-2-Pyridinol wurde im Zuge der EU-Wirkstoffbewertung (EFSA-Schlussfolgerung zu Triclopyr, EFSA, 2005c) hinsichtlich einer insektiziden Aktivität als biologisch nicht relevant bewertet. Hinsichtlich einer herbiziden Aktivität des Metaboliten (im Sinne der Muttersubstanzen Chlorpyrifos und Chlorpyrifos-methyl) liegen zurzeit keine Daten vor. Aus diesem Grund kann die biologische Aktivität in Hinblick auf eine mögliche herbizide Wirkung des Metaboliten 3,5,6-Trichlor-2-Pyridinol nicht beurteilt werden.

5.44.3.4 Bewertung des Metaboliten hinsichtlich seiner humantoxikologischen Relevanz und allfällige Ableitung der MTK im Grund- und Trinkwasser

Der Metabolit 3,5,6-Trichlor-2-Pyridinol ist gemeinsamer Metabolit der drei Wirkstoffe Chlorpyrifos, Chlorpyrifos-methyl und Triclopyr. Während in der EU-Wirkstoffbewertung von Chlorpyrifos und Chlorpyrifos-methyl 3,5,6-Trichlor-2-Pyridinol lediglich im Rahmen der Bewertung von Metabolismus in Ratten abgehandelt wurde (3,5,6-Trichlor-2-Pyridinol ist einer der Hauptmetaboliten im Rattenkörper) und keine Studien mit dem Metaboliten vorgelegt wurden, wurden im Rahmen der EU-Wirkstoffbewertung von Triclopyr (EFSA, 2005c) toxikologische Studien zu diesem Metaboliten eingereicht und bewertet:

- LD₅₀ oral (Ratte, Männchen) = 794 mg/kg KG
- LD₅₀ oral (Maus, Männchen) = 380 mg/kg KG
- LD₅₀ oral (Hund): > 1000 mg/kg KG
- 90-Tage-Studie (Ratte):
 - NOAEL = 30 mg/kg KG/Tag (basierend auf erhöhten Leber- und Nierengewichten bei 100 mg/kg KG/Tag)
- 1-Jahr-Studie (Hund):
 - NOAEL = 12 mg/kg KG/Tag (basierend auf hämatologischen und klinisch-chemischen Parametern, sowie auf reduziertem Körpergewicht bei 48 mg/kg KG/Tag)
- AMES-Test: Negativ
- Chromosomenabberation: Negativ
- In-vitro-UDS-Test: Negativ
- Maus-Micronucleus-Test in vivo (2x): Negativ
- Entwicklungstoxizität (Ratte):
 - NOAEL (maternal) = 50 mg/kg KG/Tag (basierend auf reduzierter Körpergewichtszunahme bei 100 mg/kg KG/Tag)
 - NOAEL (fetal) = 150 mg/kg KG/Tag (keine Effekte, höchste getestete Dosis, keine teratogene Eigenschaften)
- Entwicklungstoxizität (Kaninchen):
 - NOAEL (maternal) = 100 mg/kg KG/Tag (basierend auf reduzierter Körpergewichtszunahme bei 250 mg/kg KG/Tag)
 - NOAEL (fetal) = 25 mg/kg KG/Tag (basierend auf erhöhten Inzidenzen für Missbildungen des ZNS bei 100 und 250 mg/kg KG/Tag; weit über Inzidenz in den mitlaufenden und historischen Kontrollen; teratogene Eigenschaften)

Auf Basis der bewerteten Studien ist der Metabolit 3,5,6-Trichlor-2-Pyridinol aufgrund seiner teratogenen Eigenschaften (Missbildungen im ZNS im Kaninchen) als humantoxikologisch relevanter Metabolit zu bewerten.

6 AUSBLICK

Wie eingangs erwähnt kann dieser Bericht lediglich den derzeitigen Stand der Bewertung von Metaboliten von PSM-Wirkstoffen widerspiegeln und bedarf daher einer regelmäßigen Aktualisierung um neuen Entwicklungen und Erkenntnissen bzgl. PSM-Wirkstoffe und deren Metaboliten Rechnung zu tragen:

- Genehmigung neuer Wirkstoffe (mit neuen Metaboliten)
- Neue Erkenntnisse zur Austragsgefährdung von Wirkstoffen und deren Metaboliten
- Revidierte humantoxikologische Endpunkte (z.B. ADI-Wert des Wirkstoffes)
- Neue/revidierte Vorschläge für Einstufung und Kennzeichnung der Wirkstoffe
- Gänzlich neue Kriterien für die Bewertung der humantoxikologischen Relevanz (z.B. endokrine Disruptoren, etc.)

Aus diesem Grund ist eine Aktualisierung dieses Bewertungsberichts in regelmäßigen Abständen (etwa alle 3 - 5 Jahre) anzustreben.

7 LITERATUR

EU-VERORDNUNGEN/RICHTLINIEN:

- EU (1967): Richtlinie 67/548/EC des Rates vom 27. Juni 1967 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe
- EU (1991): Richtlinie 91/414/EWG des Rates vom 15. Juli 1991 über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln
- EU (1998a): Richtlinie 98/73/EG der Kommission vom 18. September 1998 zur vierundzwanzigsten Anpassung der Richtlinie 67/548/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe an den technischen Fortschritt
- EU (1998b): Richtlinie 98/83/EG des Rates vom 3. November 1998 über die Qualität von Wasser für den menschlichen Gebrauch
- EU (2000a): Richtlinie 2000/49/EG der Kommission vom 26. Juli 2000 zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates zwecks Aufnahme des Wirkstoffes Metsulfuron-methyl
- EU (2000b): Richtlinie 2000/66/EG der Kommission vom 23. Oktober 2000 zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates zwecks Aufnahme des Wirkstoffes Triasulfuron
- EU (2001): Richtlinie 2001/99/EG der Kommission vom 20. November 2001 zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates zwecks Aufnahme der Wirkstoffe Glyphosat und Thifensulfuron-methyl
- EU (2002a): Richtlinie 2002/18/EG der Kommission vom 22. Februar 2002 zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates zwecks Aufnahme des Wirkstoffes Isoproturon
- EU (2002b): Richtlinie 2002/48/EG der Kommission vom 30. Mai 2002 zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates zwecks Aufnahme der Wirkstoffe Iprovalicarb, Prosulfuron und Sulfosulfuron
- EU (2002c): Richtlinie 2002/64/EG der Kommission vom 15. Juli 2002 zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates zur Aufnahme der Wirkstoffe Cinidon-ethyl, Cyhalofop-butyl, Famoxadone, Florasulam, Metalaxyl-M und Picolinafen
- EU (2002d): Verordnung (EG) Nr. 2076/2002 der Kommission vom 20. November 2002 zur Verlängerung der Frist gemäß Artikel 8 Absatz 2 der Richtlinie 91/414/EWG des Rates und über die Nichtaufnahme bestimmter Wirkstoffe in Anhang I dieser Richtlinie sowie den Widerruf der Zulassungen von Pflanzenschutzmitteln mit diesen Wirkstoffen
- EU (2003a): Richtlinie 2003/68/EG der Kommission vom 11. Juli 2003 zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates zwecks Aufnahme der Wirkstoffe Trifloxystrobin, Carfentrazone-ethyl, Mesotrione, Fenamidone und Isoxaflutole
- EU (2003b): Richtlinie 2003/84/EG der Kommission vom 25. September 2003 zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates zwecks Aufnahme der Wirkstoffe Flurtamone, Flufenacet, Iodosulfuron, Dimethenamid-P, Picoxystrobin, Fosthiazate und Silthiofam
- EU (2004a): Richtlinie 2004/248/EG der Kommission vom 10. März 2004 über die Nichtaufnahme von Atrazin in Anhang I der Richtlinie 91/414/EWG des Rates und den Widerruf der Zulassungen für Pflanzenschutzmittel mit diesem Wirkstoff
- EU (2004b): Richtlinie 2004/30/EG der Kommission vom 10. März 2004 zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates zwecks Aufnahme der Wirkstoffe Benzoessäure, Flazasulfuron und Pyraclostrobin
- EU (2004c): Richtlinie 2004/247/EG der Kommission vom 10. März 2004 über die Nichtaufnahme von Simazin in Anhang I der Richtlinie 91/414/EWG des Rates und den Widerruf der Zulassungen für Pflanzenschutzmittel mit diesem Wirkstoff
- EU (2004d): Richtlinie 2004/58/EG der Kommission vom 23. April 2004 zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates zwecks Aufnahme der Wirkstoffe Alpha-Cypermethrin, Benalaxyl, Bromoxynil, Desmedipham, Ioxynil und Phenmedipham
- EU (2004e): Richtlinie 2004/99/EG der Kommission vom 01. Oktober 2004 zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates zwecks Aufnahme der Wirkstoffe Acetamidrid und Thiocloprid

- EU (2005a): Richtlinie 2005/3/EG der Kommission vom 19. Januar 2005 zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates zur Aufnahme der Wirkstoffe Imazosulfuron, Laminarin, Methoxyfenozid und S-Metolachlor
- EU (2005b): Richtlinie 2005/53/EG der Kommission vom 16. September 2005 zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates zur Aufnahme der Wirkstoffe Chlorthalonil, Chlortoluron, Cypermethrin, Daminozid und Thiophanatmethyl
- EU (2005c): Richtlinie 2005/54/EG der Kommission vom 19. September 2005 zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates zur Aufnahme des Wirkstoffes Tribenuron
- EU (2005d): Richtlinie 2005/72/EG der Kommission vom 21. Oktober 2005 zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates zur Aufnahme der Wirkstoffe Chlorpyrifos, Chlorpyrifos-methyl, Mancozeb, Maneb und Metiram
- EU (2006a): Richtlinie 2006/41/EG der Kommission vom 7. Juli 2006 zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates zwecks Aufnahme der Wirkstoffe Clothianidin und Pethoxamid
- EU (2006b): Richtlinie 2006/74/EG der Kommission vom 21. August 2006 zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates zwecks Aufnahme der Wirkstoffe Dichlorprop-P, Metconazol, Pyrimethanil und Triclopyr
- EU (2006c): Entscheidung der Kommission vom 18. Dezember 2006 über die Nichtaufnahme von Alachlor in Anhang I der Richtlinie 91/414/EWG des Rates und den Widerruf der Zulassungen für Pflanzenschutzmittel mit diesem Wirkstoff
- EU (2007a): Entscheidung 2007/5/EG der Kommission vom 7. Februar 2007 zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates zwecks Aufnahme der Wirkstoffe Captan, Folpet, Formetanat und Methiocarb
- EU (2007b): Entscheidung 2007/6/EG der Kommission vom 14. Februar 2007 zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates zwecks Aufnahme der Wirkstoffe Metrafenon, Bacillus subtilis, Spinosad and Thiamethoxam
- EU (2007c): Richtlinie 2007/25/EG der Kommission vom 23. April 2007 zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates zwecks Aufnahme der Wirkstoffe Dimethoat, Dimethomorph, Glufosinat, Metribuzin, Phosmet und Propamocarb
- EU (2007d): Entscheidung 2007/322/EG der Kommission vom 4. Mai 2007 über Schutzmaßnahmen hinsichtlich der Anwendung von Tolyfluanid enthaltenden Pflanzenschutzmitteln, die zur Verunreinigung des Trinkwassers führen
- EU (2008a): Richtlinie 2008/40/EG der Kommission vom 28. März 2008 zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates zwecks Aufnahme der Wirkstoffe Amidosulfuron und Nicosulfuron
- EU (2008b): Richtlinie 2008/41/EG der Kommission vom 31. März 2008 zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates zwecks Aufnahme des Wirkstoffes Chloridazon
- EU (2008c): Richtlinie 2008/44/EG der Kommission vom 4. April 2008 zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates zwecks Aufnahme der Wirkstoffe Benthiavalicarb, Boscalid, Carvon, Fluoxastrobin, Paecilomyces lilacinus und Prothioconazol
- EU (2008d): Richtlinie 2008/70/EG der Kommission vom 11. Juli 2008 zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates zwecks Aufnahme des Wirkstoffes Tritosulfuron
- EU (2008e): Richtlinie 2008/116/EG der Kommission vom 15. Dezember 2008 zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates zwecks Aufnahme der Wirkstoffe Aclonifen, Imidacloprid und Metazachlor
- EU (2008f): Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006
- EU (2008g): Richtlinie 2008/125/EG der Kommission vom 19. Dezember 2008 zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates zwecks Aufnahme von Aluminiumphosphid, Calciumphosphid, Magnesiumphosphid, Cymoxanil, Dodemorph, 2,5-Dichlorbenzoesäuremethylester, Metamitron, Sulcotrion, Tebuconazol und Triadimenol als Wirkstoffe
- EU (2009a): Richtlinie 2009/77/EG der Kommission vom 1. Juli 2009 zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates zwecks Aufnahme der Wirkstoffe Chlorsulfuron, Cyromazin, Dimethachlor, Etofenprox, Lufenuron, Penconazol, Triallat und Triflursulfuron
- EU (2009b): Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 21. Oktober 2009 über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln und zur Aufhebung der Richtlinien 79/117/EWG und 91/414/EWG des Rates

- EU (2009c): Richtlinie 2009/154/EG der Kommission vom 30. November 2009 zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates zwecks Aufnahme des Wirkstoffs Cyflufenamid
- EU (2010a): Richtlinie 2010/15/EU der Kommission vom 8. März 2010 zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates zwecks Aufnahme des Wirkstoffs Fluopicolid
- EU (2010b): Richtlinie 2010/20/EU der Kommission vom 9. März 2010 zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates hinsichtlich der Streichung von Tolyfluanid als Wirkstoff und zum Widerruf der Zulassungen für Pflanzenschutzmittel mit diesem Wirkstoff
- EU (2010c): Richtlinie 2010/89/EU der Kommission vom 6. November 2010 zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates zwecks Aufnahme des Wirkstoffs Quinmerac
- EU (2011a): Richtlinie 2011/32/EU der Kommission vom 8. März 2011 zur Änderung der Richtlinie 91/414/EWG des Rates zwecks Aufnahme des Wirkstoffs Isoxaben und zur Änderung der Entscheidung 2008/934/EG der Kommission
- EU (2011b): Durchführungsverordnung (EU) Nr. 540/2011 der Kommission vom 25. Mai 2011 zur Durchführung der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Liste zugelassener Wirkstoffe
- EU (2011c): Verordnung (EU) Nr. 545/2011 der Kommission vom 10. Juni 2011 zur Durchführung der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Datenanforderungen für Pflanzenschutzmittel
- EU (2011d): Durchführungsverordnung (EU) Nr. 703/2011 der Kommission vom 20. Juli 2011 zur Genehmigung des Wirkstoffs Azoxystrobin gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln und zur Änderung des Anhangs der Durchführungsverordnung (EU) Nr. 540/2011 der Kommission
- EU (2011e): Durchführungsverordnung (EU) Nr. 788/2011 der Kommission vom 5. August 2011 zur Genehmigung des Wirkstoffs Fluazifop-P gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln sowie zur Änderung des Anhangs der Durchführungsverordnung (EU) Nr. 540/2011 der Kommission und der Entscheidung 2008/934/EG der Kommission
- EU (2011f): Durchführungsverordnung (EU) Nr. 820/2011 der Kommission vom 16. August 2011 zur Genehmigung des Wirkstoffs Terbuthylazin gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln sowie zur Änderung des Anhangs der Durchführungsverordnung (EU) Nr. 540/2011 der Kommission und der Entscheidung 2008/934/EG der Kommission
- EU (2012): Verordnung (EU) Nr. 618/2012 der Kommission vom 10. Juli 2012 zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen zwecks Anpassung an den technischen und wissenschaftlichen Fortschritt
- EU (2013a): Verordnung (EU) Nr. 283/2013 der Kommission vom 1. März 2013 zur Festlegung der Datenanforderungen für Wirkstoffe gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln
- EU (2013b): Durchführungsverordnung (EU) Nr. 1192/2013 der Kommission vom 22. November 2013 zur Genehmigung des Wirkstoffs Tembotrion gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln und zur Änderung des Anhangs der Durchführungsverordnung (EU) Nr. 540/2011 der Kommission

EFSA-SCHLUSSFOLGERUNGEN:

- EFSA (2004): Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance Tribenuron. EFSA Scientific Report (2004) 15, 1-52,
<http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/doc/15ar.pdf>
- EFSA (2005a): Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance Tolyfluanid. EFSA Scientific Report (2005) 29, 1-76,
<http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/doc/29r.pdf>
- EFSA (2005b): Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance Dimethenamid. EFSA Scientific Report (2005) 53, 1-73,
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/53r.pdf>
- EFSA (2005c): Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance Triclopyr. EFSA Scientific Report (2005) 56, 1-103,
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/56r.pdf>
- EFSA (2006): Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance metribuzin. EFSA Scientific Report (2006) 88, 1-74.
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/88r.pdf>
- EFSA (2007a): Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance fluoxastrobin. EFSA Scientific Report (2007) 102, 1-84.
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/102r.pdf>
- EFSA (2007b): Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance chloridazon. EFSA Scientific Report (2007) 108, 1-82.
<http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/doc/108r.pdf>
- EFSA (2007c): Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance nicosulfuron. EFSA Scientific Report (2007) 120, 1-91.
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/120r.pdf>
- EFSA (2008a): Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance metazachlor. EFSA Scientific Report (2008) 145, 1-132
<http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/doc/145r.pdf>
- EFSA (2008b): Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance sulcotrione. EFSA Scientific Report (2008) 150, 1-86.
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/150r.pdf>
- EFSA (2008c): Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance dimethachlor. EFSA Scientific Report (2008) 169, 1-111.
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/169r.pdf>
- EFSA (2008d): Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance metamitron. EFSA Scientific Report (2008) 185, 1-96.
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/185r.pdf>
- EFSA (2008e): Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance triflursulfuron. EFSA Scientific Report (2008) 195, 1-115.
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/195r.pdf>
- EFSA (2008f): Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance chlorsulfuron. EFSA Scientific Report (2008) 201, 1-107.
<http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/doc/201r.pdf>
- EFSA (2009a): Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance fluopicolide. EFSA Scientific Report (2009) 229, 1-158.
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/299r.pdf>
- EFSA (2009b): Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance cyflufenamid. EFSA Scientific Report (2009) 258, 1-99.
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/258r.pdf>
- EFSA (2009c): Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance captan. EFSA Scientific Report (2009) 296, 1-90.
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/296r.pdf>
- EFSA (2009d): Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance folpet. EFSA Scientific Report (2009) 297, 1-80.
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/297r.pdf>

- EFSA (2009e) : Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance fluopicolide. EFSA Scientific Report (2009) 299. 1-158.
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/299r.pdf>
- EFSA (2010a): Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance quinmerac. EFSA Scientific Report (2010); 8(3): 1523.
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1523.pdf>
- EFSA (2010b): Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance azoxystrobin. EFSA Journal 2010; 8(4):1542.
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1542.pdf>
- EFSA (2010c): Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance isoxaben. EFSA Journal 2010; 8(9):1714.
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1714.pdf>
- EFSA (2010d): Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance Fluazifop-P. EFSA Journal 2010; 8(11):1905.
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1905.pdf>
- EFSA (2011): Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance terbuthylazine. EFSA Journal 2011; 9(1):1969.
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1969.pdf>
- EFSA (2012): Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance Fluazifop-P. EFSA Journal 2012; 10(11):2945.
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2945.pdf>
- EFSA (2013): Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance tembotrione. EFSA Journal 2013; 11(3):3131.
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/3131.pdf>
- EFSA (2014a): Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance topramezone. EFSA Journal 2014;12(2):3540.
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/3540.pdf>
- EFSA (2014b): Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance chlorpyrifos. EFSA Journal 2014;12(4):3640.
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/3640.pdf>
- EFSA (2014c): Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance prosulfuron. EFSA Journal 2014;12(9):3815.
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/3815.pdf>

**ENTWÜRFE ZU BEWERTUNGSBERICHTEN (INKLUSIVE ADDENDEN, LIST OF ENDPOINTS,
CONFIRMATORY DATA, ETC.):**

- RMS Belgien: Clothianidin, Entwurf zum Bewertungsbericht
- RMS Belgien: Metalaxyl-m, Entwurf zum Bewertungsbericht
- RMS Belgien: S-Metolachlor, Entwurf zum Bewertungsbericht
- RMS Deutschland: Dimethenamid-P, Entwurf zum Bewertungsbericht
- RMS Deutschland: Glyphosat, Entwurf zum Bewertungsbericht
- RMS Deutschland: Iodosulfuron-methyl, Entwurf zum Bewertungsbericht
- RMS Deutschland: Isoproturon, Entwurf zum Bewertungsbericht
- RMS Deutschland: Metribuzin, Entwurf zum Bewertungsbericht
- RMS Deutschland: Pethoxamid, Entwurf zum Bewertungsbericht
- RMS Deutschland: Tritosulfuron, Entwurf zum Bewertungsbericht
- RMS Finnland: Tolyfluanid, Entwurf zum Bewertungsbericht
- RMS Frankreich: Bromoxynil, Entwurf zum Bewertungsbericht
- RMS Frankreich: Flufenacet, Entwurf zum Bewertungsbericht
- RMS Frankreich: Flurtamone, Entwurf zum Bewertungsbericht
- RMS Frankreich: Metsulfuron-methyl, Entwurf zum Bewertungsbericht
- RMS Frankreich: Prosulfuron, Entwurf zum Bewertungsbericht
- RMS Frankreich: Thifensulfuron-methyl, Entwurf zum Bewertungsbericht
- RMS Frankreich: Triasulfuron, Entwurf zum Bewertungsbericht
- RMS Großbritannien: Atrazin, Entwurf zum Bewertungsbericht
- RMS Großbritannien: Metazachlor, Entwurf zum Bewertungsbericht
- RMS Großbritannien: Simazin, Entwurf zum Bewertungsbericht
- RMS Großbritannien: Thiaclopid, Entwurf zum Bewertungsbericht
- RMS Großbritannien: Thifensulfuron-methyl, Entwurf zum Bewertungsbericht
- RMS Großbritannien: Trifloxystrobin, Entwurf zum Bewertungsbericht
- RMS Irland: Picoxystrobin, Entwurf zum Bewertungsbericht
- RMS Italien: Mancozeb, Entwurf zum Bewertungsbericht
- RMS Niederlande: Chlorthalonil, Entwurf zum Bewertungsbericht
- RMS Slowenien: Metsulfuron-methyl, Entwurf zum Bewertungsbericht
- RMS Spanien: Alachlor, Entwurf zum Bewertungsbericht
- RMS Spanien: Chlorpyrifos, Entwurf zum Bewertungsbericht
- RMS Spanien: Chlorpyrifos-methyl, Entwurf zum Bewertungsbericht
- RMS Spanien: Chlortoluron, Entwurf zum Bewertungsbericht
- RMS Spanien: Flzasulfuron, Entwurf zum Bewertungsbericht
- RMS Spanien: Thiamethoxam, Entwurf zum Bewertungsbericht

REVIEW REPORTS:

- Review report for the active substance atrazine, SANCO/10496/2003-final, September 2003
- Review report for the active substance azoxystrobin, SANCO/11027/2011, rev 2, Juni 2011
- Review report for the active substance bromoxynil, SANCO/4347/2000, final, Februar 2004
- Review report for the active substance captan, SANCO/10030/2006 – rev. 4, Juli 2008
- Review report for the active substance chloridazon, SANCO/2822/07 – rev. 2, Oktober 2007
- Review report for the active substance chlorothalonil, SANCO/4343/2000 final (revised), September 2006
- Review report for the active substance chlorpyrifos, SANCO/3059/99, rev. 1.5, Juni 2005
- Review report for the active substance chlorpyrifos-methyl, SANCO/3061/99, rev. 1.6, Juni 2005
- Review report for the active substance chlorsulfuron, SANCO/198/08 – final, September 2010
- Review report for the active substance chlortoluron, SANCO/4329/2000 final, Februar 2005
- Review report for the active substance clothianidin, SANCO/10533/05 - Final, Januar 2005
- Review report for the active substance cyflufenamid, SANCO/6612/09 - final, Oktober 2009
- Review report for the active substance dimethachlor, SANCO/177/08, final, Juli 2010
- Review report for the active substance dimethenamid-P, SANCO/1402/2001-Final, Juli 2003
- Review report for the active substance flazasulfuron, SANCO/3051/99-Final, November 2003
- Review report for the active substance fluazifop-P, SANCO/11238/2011 rev 3, Juni 2011
- Review report for the active substance fluazifop-P, SANCO/11238/2011 rev 4, Februar 2013
- Review report for the active substance flufenacet, 7469/VI/98, final, Juli 2003
- Review report for the active substance fluopicolide, SANCO/10164/09 - final, Januar 2010
- Review report for the active substance fluoxastrobin, SANCO/3921/07 - final, Januar 2008
- Review report for the active substance fluoxastrobin, SANCO/3921/07 - final, September 2012
- Review report for the active substance flurtamone, SANCO/10162/2003-Final, Juli 2003
- Review report for the active substance folpet, SANCO/10032/2006 – rev. 5, Juli 2008
- Review report for the active substance iodosulfuron, SANCO/10166/2003-Final, Juli 2003
- Review report for the active substance isoproturon, SANCO/3045/99-final, März 2002
- Review report for the active substance isoxaben, SANCO/12826/2010 final, Januar 2011
- Review report for the active substance mancozeb, SANCO/4058/2001 - rev. 4.4, Juli 2009
- Review report for the active substance metalaxyl-M, SANCO/3037/99-final, September 2002
- Review report for the active substance metamitron, SANCO/208/08, final, Januar 2009
- Review report for the active substance metazachlor, SANCO/140/08 – final rev. 2, November 2011
- Review report for the active substance metribuzin, SANCO/10051/2006, rev. 1, Januar 2012
- Review report for the active substance metsulfuron-methyl, 7593/VI/97-final, August 2000
- Review report for the active substance nicosulfuron, SANCO/3780/07 – rev. 1, Januar 2008
- Review report for the active substance pethoxamid, SANCO/10396/2002 -Final, Januar 2006
- Review report for the active substance picoxystrobin, SANCO/10196/2003-Final, Juni 2003
- Review report for the active substance prosulfuron, SANCO/3055/99-FINAL, Juli 2002
- Review report for the active substance quinmerac, SANCO/12192/2010 final, Dezember 2010
- Review report for the active substance simazine, SANCO/10495/2003-rev. Final, September 2003
- Review report for the active substance S-metolachlor, SANCO/1426/2001 - rev. 3, Oktober 2004
- Review report for the active substance sulcotrione, SANCO/159/08 final, Januar 2009
- Review report for the active substance tembotrione, SANCO/12095/2013 rev 2, Oktober 2013
- Review report for the active substance terbuthylazine, SANCO/11337/2011 rev 2, Juni 2011
- Review report for the active substance thiacloprid, SANCO/4347/2000 – Final, Mai 2004
- Review report for the active substance thiamethoxam, SANCO/10390/2002 - rev. final, Juli 2006
- Review report for the active substance thifensulfuron-methyl, SANCO/7577/VI/97-final, Dezember 2001
- Review report for the active substance tolyfluanid, SANCO/10445/2005 final, September 2005
- Review report for the active substance triasulfuron, 7589/VI/97-final, November 2000
- Review report for the active substance tribenuron, SANCO/10671/04 final, Februar 2005
- Review report for the active substance trifloxystrobin, SANCO/4339/2000-Final, April 2003
- Review report for the active substance triflursulfuron, SANCO/4439/09 – final, Oktober 2009
- Review report for the active substance triflursulfuron, SANCO/4439/09 – final rev. 1, März 2012
- Review report for the active substance tritosulfuron, SANCO/1256/08 - final, Mai 2008

SONSTIGES:

- BMG (2010): Aktionswerte bezüglich nicht relevanter Metaboliten von Pflanzenschutzmittel Wirkstoffen in Wasser für den menschlichen Gebrauch. Veröffentlicht mit Erlass: BMG-75210/0010-II/B/13/2010 vom 26.11.2010, Änderungen, Ergänzungen: BMG-75210/0008-II/B/13/2011 vom 16.8.2011, BMG-75210/0011-II/B/13/2011 vom 9.11.2011, BMG-75210/0021-II/B/13/2011 vom 25.1.2012, BMG-75210/0022-II/B/13/2014 vom 14.7.2014, 5 pp, https://www.verbrauchergesundheit.gv.at/lebensmittel/buch/codex/beschluesse/Trinkwasser_Aktion_swerte_Metaboliten_konsolidierte_Fassung.pdf?4ggg4e
- BMLFUW/UBA (2011): GZÜV-Sondermessprogramm Pestizide und Metaboliten 2010. Bundesministerium für Landwirtschaft, Forstwirtschaft, Umwelt und Wasserwirtschaft, Umweltbundesamt. Wien. 86 pp. <http://www.bmlfuw.gv.at/wasser/wasserqualitaet/SMP2010Pestizide.html>
- BMLFUW/AGES/BAW (2012): GeoPEARL-Austria: Austragspotential von Pflanzenschutzmittelwirkstoffen und deren Metaboliten in das Grundwasser. Bundesministerium für Landwirtschaft, Forstwirtschaft, Umwelt und Wasserwirtschaft, Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH, Bundesamt für Wasserwirtschaft – Institut für Kulturtechnik und Bodenwasserhaushalt. Wien. 332 p. <http://www.bmlfuw.gv.at/wasser/wasserqualitaet/geopearl.html>
- RAC (2013): Opinion proposing harmonised classification and labeling at EU level of dimethenamid-P. <http://echa.europa.eu/de/opinions-of-the-committee-for-risk-assessment-on-proposals-for-harmonised-classification-and-labelling>
- SANCO (2003): Guidance document on the assessment of the relevance of metabolites in groundwater of substances regulated under Council Directive 91/414/EEC, SANCO/221/2000, rev. 10 (final), 25. Februar 2003, http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/approval_active_substances/docs/wrkd0c21_en.pdf
- SCP (2001): Opinion of the Scientific Committee on plants on specific questions from the Commission concerning the evaluation of Flufenacet [FOE 5043] in the context of Council Directive 91/414/EEC“, SCP/FLUFEN/002-Final, 17 October 2001, http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scp/out112_ppp_en.pdf
- US-EPA (2002): Atrazine/DACT: Fourth report of the hazard identification assessment. 44 pp. http://www.epa.gov/pesticides/chem_search/hhbp/R042754.pdf
- US-EPA (2006): Triazine Cumulative Risk Assessment, 67 pp. http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDS/triazine_cumulative_risk.pdf
- WHO (2011a): Guidelines for Drinking-water Quality. Fourth Edition. 564 pp. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548151_eng.pdf
- WHO (2011b): Atrazine and Its Metabolites in Drinking water. 23 pp. http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/dwq_background_20100701_en.pdf

8 ANHANG

ANHANG I: EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG VON PSM-WIRKSTOFFEN UND DEREN AUSWIRKUNG AUF DIE HUMANTOXIKOLOGISCHE RELEVANZBEWERTUNG VON METABOLITEN

Wie unter Punkt 2.3 erwähnt, ist die Bewertung der humantoxikologischen Relevanz von Metaboliten von PSM-Wirkstoffen eng an die Einstufung und Kennzeichnung und somit an die inhärenten Stoffeigenschaften des Wirkstoffes geknüpft.

Grundlegend ist festzuhalten, dass die Genehmigung von PSM-Wirkstoffen im Rahmen der EU-Verordnung über das Inverkehrbringen von PSM (Verordnung (EC) Nr. 1107/2009) (EU, 2009b) durch die EFSA koordiniert wird, während die Einstufung der Wirkstoffe im Rahmen der EU-Verordnung über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung (Verordnung (EC) Nr. 1272/2008) (EU, 2008f) durch die ECHA koordiniert wird. Die zeitlichen Vorgaben der EFSA und ECHA bei der Bewertung von Wirkstoffen sind jedoch (noch) nicht zeitlich aufeinander abgestimmt: Während die EFSA nach der Einreichung des Entwurfs des Bewertungsberichts (Draft Assessment Report, DAR) durch den berichterstattenden Mitgliedstaat (Rapporteur Member State, RMS) maximal 2 Monate für die öffentliche Anhörung und anschließend maximal 4 Monate für das Verfassen der EFSA-Schlussfolgerung zur Verfügung hat, sind diese Zeiten bei der ECHA wesentlich länger. So räumt die ECHA, nachdem der Vorschlag zur harmonisierten Einstufung und Kennzeichnung (CLH-Bericht) vom RMS eingereicht wurde, zwar nur 45 Tage für die öffentliche Anhörung ein, die Frist für die Erstellung des Bewertungsberichts des Committee for Risk Assessment (RAC) ist aber wesentlich länger und kann bis zu 18 Monate betragen. Allein dadurch kann es vorkommen (und ist derzeit die Regel), dass die Europäische Kommission über die Genehmigung des PSM-Wirkstoffes ohne die Vorlage der RAC-Bewertung (Einstufung und Kennzeichnung des Wirkstoffes) entscheidet.

Zusätzlich zu den unterschiedlichen Zeitläufen der beiden Behörden (EFSA und ECHA) sind auch die unterschiedlichen Zeitrahmen für die juristischen Entscheidungen mit zu berücksichtigen. Während die Europäische Kommission (DG SANCO) 6 Monate nach der Erstellung der EFSA-Schlussfolgerung die Entscheidung über die Genehmigung des Wirkstoffes nach Verordnung (EC) Nr. 1107/2009 (EU, 2009b) in einem Rechtsakt (Genehmigungsverordnung) verankern soll, gibt es keine zeitlichen Vorgaben, wann ein Wirkstoff in Annex VI der Verordnung (EC) Nr. 1272/2008 (EU, 2008f) (harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung der Wirkstoffe) durch DG Environment aufgenommen werden muss.

Auch wenn die Datenlage für die Wirkstoffe im DAR und CLH-Bericht sehr oft ident ist, gibt es Unterschiede in Leitdokumenten und Zielen der beiden Prozesse. Die Beurteilungen können zwischen der gefahrenbasierten Bewertung (CLH Bericht) und dem risikobasierten Bewertungsansatz (DAR) abweichen.

In diesem Zusammenhang ist festzuhalten, dass die Mitgliedstaaten bezüglich der Relevanzbewertung der Metaboliten von PSM-Wirkstoffen, falls diese von der Einstufung und Kennzeichnung des Wirkstoffes betroffen ist, unterschiedliche Vorgehensweisen wählen: Während manche Mitgliedsstaaten (z.B. Deutschland) nur die harmonisierte, also von der EU Kommission im Komitologieverfahren abgestimmte Einstufung und Kennzeichnung berücksichtigen (d.h. die harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung im Annex VI der Verordnung (EC) 1272/2008) und auch nur diese Einstufung und Kennzeichnung für die Relevanz der Metaboliten im Grundwasser heranziehen, ziehen andere Mitgliedstaaten (z.B. Österreich) im Sinne des Vorsorgeprinzips die fachlichen Entscheidungen aus dem Europäischen Peer Review (d.h. Vorschläge zu Einstufung und Kennzeichnung aus dem Bewertungsverfahren zur Genehmigung des Wirkstoffes) heran. Dadurch können sich Unterschiede in der Relevanzbewertung von Metaboliten zwischen einzelnen Mitgliedsstaaten ergeben.

**ANHANG II: HARMONISIERTE HUMANTOXIKOLOGISCHE EINSTUFUNG UND KENNZEICHNUNG
SOWIE ADI-WERTE DER IN DIESEM BERICHT BEHANDELTEN PSM-WIRKSTOFFE**

Tabelle II-1: Harmonisierte humantoxikologische Einstufung und Kennzeichnung sowie ADI-Werte der in diesem Bericht behandelten PSM-Wirkstoffe.

Wirkstoff	Wirktyp	Einstufung und Kennzeichnung		ADI-Wert (mg/kg KG/Tag)	ADI-Wert Quelle
		RL 67/548/EC	VO 1272/2008		
Alachlor	Herbizid	Xn, Carc. Cat. 3, R40 Xn, R22 Xi, R43	Carc. 2, H351 Acute Tox. 4, H302 Skin Sens. 1, H317	-	-
Atrazin	Herbizid	Xi, R43 Xn, R48/22	Skin Sens. 1, H317 STOT RE 2, H373	-	-
Azoxystrobin	Fungizid	T, R23	Acute Tox. 3, H331	0,2	Review report for the active substance azoxystrobin (SANCO/11027/2011, Rev 2), Juni 2011
Bromoxynil	Herbizid	T, R25 T+, R26 Xi, R43 Xn, Repr. Cat. 3, R63	Acute Tox. 3, H301 Acute Tox. 2, H330 Skin Sens. 1, H317 Repr. 2, H361d	0,01	Review report for the active substance bromoxynil (SANCO/4347/2000, final), Februar 2004
Captan	Fungizid	Noch keine harmonisierte Einstufung		0,1	Review report for the active substance captan (SANCO/10030/2006 – rev. 4, Juli 2008)
Chloridazon	Herbizid	Xi, R43	Skin Sens. 1, H317	0,1	Review report for the active substance chloridazon (SANCO/2822/07 – rev. 2), October 2007
Chlorpyrifos	Insektizid, Akarizid	T, R25	Acute Tox. 3, H301	0,001	Conclusion on the peer review of the pesticide human health risk assessment of the active substance chlorpyrifos. (EFSA Journal 2014;12(4):3640) ^a
Chlorpyrifos-methyl	Insektizid, Akarizid	Xi, R43	Skin Sens. 1, H317	0,01	Review report for the active substance chlorpyrifos-methyl (SANCO/3061/99, rev. 1.6), Juni 2005
Chlorsulfuron	Herbizid	Noch keine harmonisierte Einstufung		0,04	Review report for the active substance chlorsulfuron (SANCO/198/08 – final), September 2010
Chlorthalonil	Fungizid	T+, R26 Xi, R37 Xn, Carc. Cat. 3, R40 Xi, R41 Xi, R43	Acute Tox. 2, H330 STOT SE 3, H335 Carc. 2, H351 Eye Dam. 1, H318 Skin Sens. 1, H317	0,015	Review report for the active substance chlorthalonil (SANCO/4343/2000 final (revised)), September 2006
Chlortoluron	Herbizid	Xn, Carc. Cat. 3, R40 Xn, Repr. Cat. 3, R63	Carc. 2, H351 Repr. 2, H361d	0,04	Review report for the active substance chlortoluron (SANCO/4329/2000 final), Februar 2005
Clothianidin	Insektizid	Xn, R22	Acute Tox. 4, H302	0,097	Review report for the active substance clothianidin (SANCO/10533/05 – Final), Februar 2005
Cyflufenamid	Fungizid	Noch keine harmonisierte Einstufung		0,04	Review report for the active substance cyflufenamid (SANCO/6612/09 – final), Oktober 2009
Dimethachlor	Herbizid	Xn, R22 Xi, R43	Acute Tox. 4, H302 Skin Sens. 1, H317	0,1	Review report for the active substance dimethachlor (SANCO/177/08, final), Juli 2010

Tabelle II-1: Harmonisierte humantoxikologische Einstufung und Kennzeichnung sowie ADI-Werte der in diesem Bericht behandelten PSM-Wirkstoffe.

Wirkstoff	Wirktyp	Einstufung und Kennzeichnung		ADI-Wert (mg/kg KG/Tag)	ADI-Wert Quelle
		RL 67/548/EC	VO 1272/2008		
Dimethenamid-P	Herbizid	Es liegt noch keine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung vor, jedoch RAC Bewertungsbericht: Xn, R22 Xi, R43	Es liegt noch keine harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung vor, jedoch RAC Bewertungsbericht: Acute Tox. 4., H302 Skin Sens. 1, H317	0,02	Review report for the active substance dimethenamid-p (SANCO/1402/2001-Final), Juli 2003
Flazasulfuron	Herbizid	Noch keine harmonisierte Einstufung		0,013	Review report for the active substance flazasulfuron (SANCO/3051/99-Final), November 2003
Fluazifop-P	Herbizid	Xn, Repr. Cat. 3, R63	Repr. 2, H361d	0,01	Review report for the active substance Fluazifop-P (SANCO/11238/2011 rev 4), Februar 2013
Flufenacet	Herbizid	Xn, R22 Xn, R48/22 Xi, R43	Acute Tox. 4, H302 STOT RE 2, H373 Skin Sens. 1, H317	0,005	Review report for the active substance flufenacet (7469/VI/98, final), Juli 2003
Fluopicolid	Fungizid	Noch keine harmonisierte Einstufung		0,08	Review report for the active substance fluopicolide (SANCO/10164/09 - final), Januar 2010
Fluoxastrobin	Fungizid	Noch keine harmonisierte Einstufung		0,015	Review report for the active substance fluoxastrobin (SANCO/3921/07 – final), Januar 2008 und September 2012
Flurtamon	Herbizid	Noch keine harmonisierte Einstufung		0,03	Review report for the active substance flurtamone (Sanco/10162/2003-Final), Juli 2003
Folpet	Fungizid	Xn, R20 Xi, R36 Xn, Carc. Cat. 3, R40 Xi, R43	Acute Tox. 4, H332 Eye Irrit, H319 Carc. 2, H351 Skin Sens. 1, H317	0,1	Review report for the active substance Folpet (SANCO/10032/2006 – rev. 5), Juli 2008
Glyphosat	Herbizid	Xi, R41	Eye Dam. 1, H318	0,3	Review report for the active substance glyphosate (6511/VI/99-final), Januar 2002
Iodosulfuron-methyl	Herbizid	Noch keine harmonisierte Einstufung		0,03	Review report for the active substance iodosulfuron (SANCO/10166/2003-Final), July 2003
Isoproturon	Herbizid	Xn, Carc. Cat. 3, R40	Carc. 2, H351	0,015	Review report for the active substance Isoproturon (SANCO/3045/99-final), März 2002
Isoxaben	Herbizid	Noch keine harmonisierte Einstufung		0,05	Review report for the active substance isoxaben (SANCO/12826/2010 final), Januar 2011
Mancozeb	Fungizid	Xi, R43 Xn, Repr. Cat. 3, R63	Skin Sens. 1, H317 Repr. 2, H361d	0,05	Review report for the active substance mancozeb (SANCO/4058/2001 - rev. 4.4), Juli 2009
Metalaxyl-M	Fungizid	Xn, R22 Xi, R41	Acute Tox. 4, H302 Eye Dam. 1, H318	0,08	Review report for the active substance Metalaxyl-M (SANCO/3037/99-final), September 2002
Metamitron	Herbizid	Xn, R22	Acute Tox. 4, H302	0,03	Review report for the active substance metamitron (SANCO/208/08, final), Januar 2009

Tabelle II-1: Harmonisierte humantoxikologische Einstufung und Kennzeichnung sowie ADI-Werte der in diesem Bericht behandelten PSM-Wirkstoffe.

Wirkstoff	Wirktyp	Einstufung und Kennzeichnung		ADI-Wert (mg/kg KG/Tag)	ADI-Wert Quelle
		RL 67/548/EC	VO 1272/2008		
Metazachlor	Herbizid	Xi, R43 Xn, Carc. Cat. 3, R40	Skin Sens. 1, H317 Carc. 2, H351	0,08	Review report for the active substance Metazachlor (SANCO/140/08 – final rev. 2), Januar 2012
Metribuzin	Herbizid	Xn, R22	Acute Tox. 4, H302	0,013	Review report for the active substance metribuzin (SANCO/10051/2006, rev. 1), November 2011
Metsulfuron-methyl	Herbizid	Noch keine harmonisierte Einstufung		0,22	Review report for the active substance metsulfuron-methyl (7593/VI/97-final), August 2000
Nicosulfuron	Herbizid	Noch keine harmonisierte Einstufung		2	Review report for the active substance nicosulfuron (SANCO/3780/07 – rev. 1), Januar 2008
Pethoxamid	Herbizid	Xn, R22 Xi, R43	Acute Tox. 4, H302 Skin Sens. 1, H317	0,01	Review report for the active substance pethoxamid (SANCO/10396/2002 -Final), Januar 2006
Picoxystrobin	Fungizid	Noch keine harmonisierte Einstufung		0,043	Review report for the active substance picoxystrobin (SANCO/10196/2003-Final), Juni 2003
Propazin	Herbizid	Xn, Carc. Cat. 3, R40	Carc. 2, H351	-	-
Prosulfuron	Herbizid	Xn, R22	Acute Tox. 4, H302	0,02	Review report for the active substance prosulfuron (SANCO/3055/99-FINAL), Juli 2002
Quinmerac	Herbizid	Noch keine harmonisierte Einstufung		0,08	Review report for the active substance quinmerac (SANCO/12192/2010 final), Dezember 2010
Simazin	Herbizid	Xn, Carc. Cat. 3, R40	Carc. 2, H351	-	-
S-Metolachlor	Herbizid	Xi, R43	Skin Sens. 1, H317	0,1	Review report for the active substance S-metolachlor (SANCO/1426/2001 - rev. 3), Oktober 2004
Sulcotrion	Herbizid	Noch keine harmonisierte Einstufung		0,0004	Review report for the active substance sulcotrione (SANCO/159/08 final), Januar 2009
Tembotrion	Herbizid	Noch keine harmonisierte Einstufung		0,0004	Review report for the active substance tembotrione (SANCO/12095/2013 rev 2), Oktober 2013
Terbuthylazin	Herbizid	Noch keine harmonisierte Einstufung		0,004	Review report for the active substance terbuthylazine (SANCO/11337/2011 rev 2), Juni 2011
Thiacloprid	Insektizid	Noch keine harmonisierte Einstufung		0,01	Review report for the active substance thiacloprid (SANCO/4347/2000 – Final), Mai 2004
Thiamethoxam	Insektizid	Xn, R22	Acute Tox. 4, H302	0,026	Review report for the active substance thiamethoxam (SANCO/10390/2002 - rev. final), Juli 2006
Thifensulfuron-methyl	Herbizid	Noch keine harmonisierte Einstufung		0,01	Review report for the active substance thifensulfuron-methyl (SANCO/7577/VI/97-final), Dezember 2001

Tabelle II-1: Harmonisierte humantoxikologische Einstufung und Kennzeichnung sowie ADI-Werte der in diesem Bericht behandelten PSM-Wirkstoffe.

Wirkstoff	Wirktyp	Einstufung und Kennzeichnung		ADI-Wert (mg/kg KG/Tag)	ADI-Wert Quelle
		RL 67/548/EC	VO 1272/2008		
Tolyfluanid	Fungizid, Akarizid	≥ 0,1 % der Partikeln mit Durchmesser < 50 µm: T+, R26 T, 48/23 Xi, R36/37/38 Xi, R43	≥ 0,1 % der Partikeln mit Durchmesser < 50 µm: Acute Tox. 2, H330 STOT RE 1, H372 Eye Irrit. 2, H319 Skin Irrit. 2, H315 STOT SE 3, H335 Skin Sens. 1, H317	-	-
		< 0,1 % der Partikeln mit Durchmesser < 50 µm: Xi, R36/37/38 Xi, R43	< 0,1 % der Partikeln mit Durchmesser < 50 µm: Eye Irrit. 2, H319 Skin Irrit. 2, H315 STOT SE 3, H335 Skin Sens. 1, H317		
Topramezone	Herbizid	Noch keine harmonisierte Einstufung		0,001	Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance topramezone (EFSA Journal 2014;12(2):3540), 2014 ^b
Triasulfuron	Herbizid	Noch keine harmonisierte Einstufung		0,01	Review report for the active substance triasulfuron (7589/VI/97-final), November 2000
Tribenuron-methyl	Herbizid	Noch keine harmonisierte Einstufung		0,01	Review report for the active substance tribenuron-methyl (SANCO/10671/04 final), Februar 2005
Triclopyr	Herbizid	Noch keine harmonisierte Einstufung		0,03	EFSA Scientific Report (2005) 56, 1-103, Conclusion on the peer review of triclopyr
Trifloxystrobin	Fungizid	Xi, R43	Skin Sens. 1, H317	0,1	Review report for the active substance trifloxystrobin (SANCO/4339/2000-Final), April 2003
Triflursulfuron-methyl	Herbizid	Noch keine harmonisierte Einstufung		0,04	Review report for the active substance triflursulfuron (SANCO/4439/09 – final), Oktober 2009 und März 2012
Tritosulfuron	Herbizid	Xi, R43	Skin Sens. 1, H317	0,06	Review report for the active substance tritosulfuron (SANCO/1256/08 – final), Mai 2008

^a Zum Zeitpunkt der Erstellung des Berichts nur EFSA Schlußfolgerung vorhanden

^b Wirkstoff noch nicht genehmigt, daher kein Review report

ANHANG III: RELEVANTE ENDPUNKTE FÜR DIE HUMANTOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG DER IN DIESEM BERICHT BEHANDELTEN PSM-WIRKSTOFF-METABOLITEN

Tabelle III-1: Relevante Endpunkte für die humantoxikologische Bewertung der in diesem Bericht behandelten PSM-Wirkstoff-Metaboliten.

Wirkstoff	Metabolit	Alias	LD ₅₀ , akut oral (mg/kg KG/Tag)	AMES-Test	Gemutation	Chromosomenabberation	DNA-Reparatur-Test	7- bzw. 14-Tage Studie (NOAEL, mg/kg KG/Tag) bzw. mechanistische Studien	28-Tage Studie (NOAEL, mg/kg KG/Tag)	90-Tage Studie (NOAEL, mg/kg KG/Tag)	1-Jahr Studie (NOAEL, mg/kg KG/Tag)	Entwicklungs- bzw. Reproduktionstoxizität (NOAEL, mg/kg KG/Tag)	Chronische bzw. Kanzerogenität- Studien (NOAEL, mg/kg KG/Tag)
Alachlor	Alachlor-t-Sulfonsäure	Metabolit 65, t-ESA	> 6000 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	157 (R)	k.A.	1000 (m, R) 1000 (f, R)	k.A.
	Alachlor-s-Sulfonsäure	Metabolit 85, s-ESA	1548 (R)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Alachlor-t-Säure	Metabolit 70, t-OA	> 5000 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	754 (R)	835 (R)	k.A.	k.A.	k.A.
	Alachlor-s-Säure	Metabolit 78, s-OA	3333 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Atrazin	Atrazin-Desethyl	DEA, G-30033	1100 (R)	Neg.	k.A.	Neg	Neg.	k.A.	k.A.	3,2 (R) 3,7 (H)	k.A.	5 (m, R) 25 (f, R)	k.A.
	Atrazin-2-Hydroxy	AED, G-34048	> 5000 (R)	Neg.	k.A.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	6,3 (R) 5,8 (H)	k.A.	25 (m, R) 25 (f, R)	1
	Atrazin-Desisopropyl	DIA, G-28279	810 (R)	Neg.	k.A.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	0,6 (R) 3,8 (H)	k.A.	5 (m, R) 5 (f, R)	k.A.
Azoxystrobin	Azoxystrobin-Demethyl	R234886, CyPM	> 5000 (R)	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Bromoxynil	3,5-Dibrom- 4-Hydroxybenzoesäure	DBHA	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	100 (R)	k.A.	150 (m, R) 150 (f, R)	k.A.
Captan	Tetrahydrophthalimid	THPI	> 10000 (R)	Neg.	k.A.	Neg.	k.A.	Keine Inhib. der Darmflora in Kaninchen	k.A.	k.A.	k.A.	75 (m, K) 75 (f, K)	k.A.
	Tetrahydro- phthalamsäure	THPAM	> 2000 (R)	Neg.	k.A.	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Chloridazon	Chloridazon-Desphenyl	Metabolit B	> 5000 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	90 (R)	15 (R)	k.A.	60 (m, R) 120 (f, R)	k.A.

Tabelle III-1: Relevante Endpunkte für die humantoxikologische Bewertung der in diesem Bericht behandelten PSM-Wirkstoff-Metaboliten.

Wirkstoff	Metabolit	Alias	LD ₅₀ , akut oral (mg/kg KG/Tag)	AMES-Test	Genmutation	Chromosomenabberation	DNA-Reparatur-Test	7- bzw. 14-Tage Studie (NOAEL, mg/kg KG/Tag) bzw. mechanistische Studien	28-Tage Studie (NOAEL, mg/kg KG/Tag)	90-Tage Studie (NOAEL, mg/kg KG/Tag)	1-Jahr Studie (NOAEL, mg/kg KG/Tag)	Entwicklungs- bzw. Reproduktionstoxizität (NOAEL, mg/kg KG/Tag)	Chronische bzw. Kanzerogenität- Studien (NOAEL, mg/kg KG/Tag)
	Chloridazon-Methylphenyl	Metabolit B1	1200 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	15 (R)	k.A.	10 (m, R) 10 (f, R)	k.A.
Chlorpyrifos, Chlorpyrifos-methyl, Triclopyr	3,5,6-Trichlor-2-Pyridinol	TCP	794 (R) 380 (M) > 1000 (H)	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	30 (R)	12 (H)	50 (m, R) 150 (f, R) 100 (m, K) 25 (f, K)	k.A.
	Chlorthalonil-Sulfonsäure	R 417888	> 2000 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	Geringe Bindung an Gluthathion	k.A.	> 59 (R)	k.A.	k.A.	k.A.
Chlorthalonil	R611965	SDS 46851	> 5000 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	50 (R)	50 (H)	k.A.	> 2000 (m, R) > 2000 (f, R) > 911 (r, R) 269 (p, R) > 911 (f, R) < 250 (m, K) 500 (f, K)	200 (R) 548 (M)
Chlortoluron	Chlortoluron-Desmethyl	-	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Chlortriazine, diverse	6-Chlor-1,3,5-Triazin-2,4-Diamin	2-Chlor-4,6-Diamino-1,3,5-Triazin, Atrazin-Desethyl-Desisopropyl, Simazin-Didesethyl, Diamino-chlortriazin, DACT, MT20, G 28273	> 2000 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	0,7 (R)	3,5 (H)	2,5 (m, R) 2,5 (f, R)	200 ppm (R) ^a
Clothianidin	1-Methyl-3-Nitroguanidin	MNG	k.A.	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Tabelle III-1: Relevante Endpunkte für die humantoxikologische Bewertung der in diesem Bericht behandelten PSM-Wirkstoff-Metaboliten.

Wirkstoff	Metabolit	Alias	LD ₅₀ , akut oral (mg/kg KG/Tag)	AMES-Test	Genmutation	Chromosomenabberation	DNA-Reparatur-Test	7- bzw. 14-Tage Studie (NOAEL, mg/kg KG/Tag) bzw. mechanistische Studien	28-Tage Studie (NOAEL, mg/kg KG/Tag)	90-Tage Studie (NOAEL, mg/kg KG/Tag)	1-Jahr Studie (NOAEL, mg/kg KG/Tag)	Entwicklungs- bzw. Reproduktionstoxizität (NOAEL, mg/kg KG/Tag)	Chronische bzw. Kanzerogenität- Studien (NOAEL, mg/kg KG/Tag)
	2-Nitroguanidin	NTG	> 5000 (R)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	16 (R)	k.A.	1000 (r, R) 316 (p, R) 1000 (f, R) 316 (m, R) 316 (f, R) 100 (m, K) 100 (f, K)	k.A.
Cyflufenamid	149-F1	-	349 (R)	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	149-F6	-	686 (R)	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Dimethachlor	Dimethachlor-Sulfonsäure	CGA 354742	> 2000 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	69,6 (R)	k.A.	k.A.	k.A.
	Dimethachlor-Säure	CGA 50266	> 2000 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	400 (R)	k.A.	k.A.	k.A.
	SYN 528702	-	k.A.	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	CGA 369873	-	k.A.	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	CGA 373464	-	k.A.	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	SYN 530561	-	k.A.	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Dimethenamid-P	Dimethenamid-P-Sulfonsäure	M27	> 5000 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Dimethenamid-P-Säure	M23	> 5000 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Flazasulfuron	DTPU	-	1847 (M)	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	DTPP	-	> 5000 (M)	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	TPSA	-	1727 (M)	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Fluazifop-P	Compound X	-	3487 (R)	Pos.	k.A.	Neg.	Neg.	k.A.	176 (R)	k.A.	k.A.	60 (m, R) 60 (f, R)	k.A.
Flufenacet	Flufenacet-Sulfonsäure	ESA, FOE-Sulfonsäure, M2	> 2000 (R)	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	Rasche renale Ausscheidung	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Tabelle III-1: Relevante Endpunkte für die humantoxikologische Bewertung der in diesem Bericht behandelten PSM-Wirkstoff-Metaboliten.

Wirkstoff	Metabolit	Alias	LD ₅₀ , akut oral (mg/kg KG/Tag)	AMES-Test	Genmutation	Chromosomenabberation	DNA-Reparatur-Test	7- bzw. 14-Tage Studie (NOAEL, mg/kg KG/Tag) bzw. mechanistische Studien	28-Tage Studie (NOAEL, mg/kg KG/Tag)	90-Tage Studie (NOAEL, mg/kg KG/Tag)	1-Jahr Studie (NOAEL, mg/kg KG/Tag)	Entwicklungs- bzw. Reproduktionstoxizität (NOAEL, mg/kg KG/Tag)	Chronische bzw. Kanzerogenität- Studien (NOAEL, mg/kg KG/Tag)
	Flufenacet-Säure	OA, FOE-Oxalat, M1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Fluopicolid	2,6-Dichlorbenzamid	BAM, M01	500 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	14 (R) 22,5 (H)	k.A.	30 (m, K) 30 (f, K) 13,5 (r, R) 7,5 (p, R) 7,5 (f, R)	5,7 (R) 4,5 (H)
	M05	-	> 2000 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	152 (R)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Fluoxastrobin	Fluoxastrobin-Deschlorphenyl	M48	k.A.	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Flurtamon	Trifluoressigsäure	TFAA	200 – 400 (R)	Neg.	k.A.	k.A.	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Folpet	Phthalimid	-	> 5000 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	30 (m, K) 30 (f, K)	k.A.
	Phthalamsäure	-	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Phthalsäure	-	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Glyphosat	Aminomethyl-phosphonsäure	AMPA	> 5000 (R) > 5000 (M)	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	100 (R) 100 (H)	400 (R) 263 (H)	k.A.	1000 (m, R) 1000 (f, R) 150 (m, R) 400 (f, R)	k.A.
Isoproturon	Isoproturon-Desmethyl	DM-IPU, M1	541 (R)	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Isoxaben	Isoxaben-Hydroxy	M01	k.A.	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	2,6-Dimethoxybenzamid	2,6-DMBA	k.A.	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Mancozeb	Ethylenthioharnstoff	ETU	545 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	0,39 (H)	0,18 (H)	> 50 (m, R) < 20 (f, R)	0,37 (R)
	Ethylendiisothio-cyanatsulfid	EBIS	240 (R)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	67 (R)	31 (R)	k.A.	k.A.	k.A.
	Ethylenharnstoff	EU	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Metalaxyl-M	NOA 409045	CGA 62826 (Racemat)	> 2000 (R)	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	1000 (R)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Tabelle III-1: Relevante Endpunkte für die humantoxikologische Bewertung der in diesem Bericht behandelten PSM-Wirkstoff-Metaboliten.

Wirkstoff	Metabolit	Alias	LD ₅₀ , akut oral (mg/kg KG/Tag)	AMES-Test	Genmutation	Chromosomenabberation	DNA-Reparatur-Test	7- bzw. 14-Tage Studie (NOAEL, mg/kg KG/Tag) bzw. mechanistische Studien	28-Tage Studie (NOAEL, mg/kg KG/Tag)	90-Tage Studie (NOAEL, mg/kg KG/Tag)	1-Jahr Studie (NOAEL, mg/kg KG/Tag)	Entwicklungs- bzw. Reproduktionstoxizität (NOAEL, mg/kg KG/Tag)	Chronische bzw. Kanzerogenität- Studien (NOAEL, mg/kg KG/Tag)
Metamitron	Metamitron-Desamino	DES	4325 (R)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Metazachlor-Sulfonsäure	BH479-8	> 2000 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	437 (M)	437 (M)	437 (M) 382 (R)	k.A.	> 585 (m, R) 195 (f, R)	k.A.
	Metazachlor-Säure	BH479-4	> 2000 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	348 (M)	348 (M)	348 (M) 1128 (R)	k.A.	1000 (m, R) 1000 (f, R)	k.A.
Metazachlor	BH479-11	-	500 – 2000 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	143 (R)	9,8 (R)	k.A.	k.A.	k.A.
	BH479-12	-	> 2000 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	417 (M)	417 (M)	417 (M) 1127 (M) 1218 (M)	k.A.	k.A.	k.A.
	BH479-9	-	> 2000 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	947 (R)	> 50 (R)	k.A.	k.A.	k.A.
Metribuzin	Metribuzin-Desamino	M01, DA	468 (R)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Metribuzin-Diketo	M02, DK	266 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Metribuzin-Desamino- Diketo	M03, DADK	700 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	5 (R)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Nicosulfuron	AUSN	-	> 2000 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	UCSN	-	> 2000 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	ASDM	-	> 2000 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	> 1000 (R)	> 1000 (R)	k.A.	1000 (r, R) 1000 (m, R) 200 (f, R)	k.A.
Pethoxamid	Pethoxamid-Sulfonsäure	Met-42	> 2000 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	> 410 (R)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Picoxystrobin	Compound 3	IN-QDK50, R403814	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Propazin	Propazin-2-Hydroxy	-	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Quinmerac	BH518-5	-	> 2000 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	216 (R)	k.A.	1000 (m, R) 1000 (f, R)	k.A.
	BH518-2	-	k.A.	Schwach pos.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Tabelle III-1: Relevante Endpunkte für die humantoxikologische Bewertung der in diesem Bericht behandelten PSM-Wirkstoff-Metaboliten.

Wirkstoff	Metabolit	Alias	LD ₅₀ , akut oral (mg/kg KG/Tag)	AMES-Test	Genmutation	Chromosomenabberation	DNA-Reparatur-Test	7- bzw. 14-Tage Studie (NOAEL, mg/kg KG/Tag) bzw. mechanistische Studien	28-Tage Studie (NOAEL, mg/kg KG/Tag)	90-Tage Studie (NOAEL, mg/kg KG/Tag)	1-Jahr Studie (NOAEL, mg/kg KG/Tag)	Entwicklungs- bzw. Reproduktionstoxizität (NOAEL, mg/kg KG/Tag)	Chronische bzw. Kanzerogenität- Studien (NOAEL, mg/kg KG/Tag)
S-Metolachlor	S-Metolachlor-Sulfonsäure	CGA 354743, Racemat: CGA 380168	> 2000 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	1638 (R)	k.A.	k.A.	k.A.
	S-Metolachlor-Säure	CGA 51202, Racemat: CGA 351916	> 2000 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	1002 (R)	k.A.	1000 (m, R) 1000 (f, R)	k.A.
	CGA 368208	-	> 2000 (R)	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	CGA 357704	-	> 2000 (R)	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	CGA 37735	-	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	CGA 50267	-	> 2000 (R)	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	CGA 50720	-	> 2000 (R)	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Sulcotrion	NOA 413173	-	> 2000 (R)	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	2-Chlor-4- Methylsulfonyl- benzoesäure	CMBA	> 2000 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	1000 (R)	763 (R)	k.A.	> 969 (r, R) 247 (m, R) > 969 (f, R)	k.A.
Tembotrion	AE 0456148	M6	> 2000 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	162 (R)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Terbuthylazin	Terbuthylazin-Desethyl	GS 26379, MT1	236 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	4 (R)	k.A.	k.A.	k.A.
	Terbuthylazin-2- Hydroxy	GS 23158, MT13	> 2000 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	3,4 (R)	k.A.	k.A.	k.A.
	Terbuthylazin-2- Hydroxy-Desethyl	GS 28620, MT14	> 2000 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	10,3 (R)	k.A.	k.A.	k.A.
	LM1	Ammelid, GS 35713, MT24	k.A.	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	LM2	MT28	k.A.	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	LM3	-	k.A.	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Tabelle III-1: Relevante Endpunkte für die humantoxikologische Bewertung der in diesem Bericht behandelten PSM-Wirkstoff-Metaboliten.

Wirkstoff	Metabolit	Alias	LD ₅₀ , akut oral (mg/kg KG/Tag)	AMES-Test	Genmutation	Chromosomenabberation	DNA-Reparatur-Test	7- bzw. 14-Tage Studie (NOAEL, mg/kg KG/Tag) bzw. mechanistische Studien	28-Tage Studie (NOAEL, mg/kg KG/Tag)	90-Tage Studie (NOAEL, mg/kg KG/Tag)	1-Jahr Studie (NOAEL, mg/kg KG/Tag)	Entwicklungs- bzw. Reproduktionstoxizität (NOAEL, mg/kg KG/Tag)	Chronische bzw. Kanzerogenität- Studien (NOAEL, mg/kg KG/Tag)
	LM4	GS 40436	k.A.	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	LM5	GS 16984, MT 23	k.A.	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	LM6	-	k.A.	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Thiacloprid	Thiacloprid-Amid	M02	> 2000 (R)	Neg.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Thiacloprid-Sulfonsäure	M30	> 2000 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	Keine Indukt. der Leber-Aromatase	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Thiamethoxam	NOA 459602	-	> 2000 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	> 1624 (R)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Tolylfluamid	N,N-Dimethylsulfamid	DMS	> 2000 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	k.A.	< 1000 (R)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Topramezon	M670H05	-	k.A.	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	Kann in die Schild- drüsenhomeostase eingreifen	> 1197 (R)	k.A.	k.A.	30 (m, K) 150 (f, K)	k.A.
Triazinyl- sulfonyl- harnstoffe, diverse	2-Amino-4-Methoxy- 6-Methyl-1,3,5-Triazin	IN-A4098, AE-F059411, CGA 150829, N-Demethyl- Triazinamin, M-1	> 2000 (R) 1600 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	< 300 (R) ^b	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Trifloxystrobin	NOA 413161	-	> 2000 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	Keine Zelltox. und keine Inhib. der Zellatmung	150 (R)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	NOA 413163	-	> 2000 (R)	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	Keine Zelltox. und keine Inhib. der Zellatmung	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Triflursulfuron- methyl	Methylsaccharin	IN-W6725	k.A.	Neg.	Neg.	Neg.	k.A.	Keine Inhib. von Leber-Aromatase	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Tritosulfuron	635M01	BH635-4	> 5000 (R)	Neg.	Neg.	k.A.	Neg.	k.A.	> 344 (R)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Tabelle III-1: Relevante Endpunkte für die humantoxikologische Bewertung der in diesem Bericht behandelten PSM-Wirkstoff-Metaboliten.

Wirkstoff	Metabolit	Alias	LD ₅₀ , akut oral (mg/kg KG/Tag)	AMES-Test	Genmutation	Chromosomenabberation	DNA-Reparatur-Test	7- bzw. 14-Tage Studie (NOAEL, mg/kg KG/Tag) bzw. mechanistische Studien	28-Tage Studie (NOAEL, mg/kg KG/Tag)	90-Tage Studie (NOAEL, mg/kg KG/Tag)	1-Jahr Studie (NOAEL, mg/kg KG/Tag)	Entwicklungs- bzw. Reproduktionstoxizität (NOAEL, mg/kg KG/Tag)	Chronische bzw. Kanzerogenität- Studien (NOAEL, mg/kg KG/Tag)
	635M03	BH635-3	> 5000 (R)	Neg.	Neg.	k.A.	Neg.	k.A.	k.A.	> 1187 (R)	k.A.	k.A.	k.A.

k.A. Keine Angaben

Neg. Negativ

R Ratte, H Hund, K Kaninchen, M Maus

m maternal, f fetal, p parental, r Reproduktionstoxizität

^a keine Umrechnung in mg/kg KG/Tag möglich da kein Futterkonsum angegeben

^b Keine Bindung an Östrogen- bzw. Progesteron Rezeptoren

**ANHANG IV: ADI- UND MTK-WERTE SÄMTLICHER ZURZEIT IN ÖSTERREICH
ZUGELASSENER/GENEHMIGTER WIRKSTOFFE**

Quelle: EU Pesticide Database

http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/public/index.cfm?event=activesubstance.selection

Stand November, 2014.

Bei Wirkstoffen ohne ADI-Eintrag in Tabelle IV-1 werden keine Rückstände in/auf Nahrungsmitteln erwartet. Daher wurde im Zuge der EU-Wirkstoffgenehmigung auf eine Ableitung eines ADI-Werts verzichtet.

Tabelle IV-1: ADI- und MTK-Werte sämtlicher zurzeit in Österreich zugelassenen/genehmigten Wirkstoffe (Stand November, 2014).

Wirkstoff	ADI (mg/kg KG/Tag)	MTK – Säugling (µg/l) ^a	MTK – Erwachsener (µg/l) ^b
(E/Z)-7,9-dodecadien-1-yl -cetat	-		
(E)-8-dodecen-1-yl-acetat	-		
(Z)-11-tetradecen-1-yl-acetat	-		
(Z)-8-dodecen-1-ol	-		
(Z)-8-dodecen-1-yl-acetat	-		
(Z)-9-dodecen-1-yl-acetat	-		
(Z)-9-tetradecen-1-yl-acetat	-		
1-Dodecanol	-		
1-Methylcyclopropen	0,0009	1	5
2,4-D	0,05	67	300
2,5-Dichlorbenzoesäure-methylester	-		
6-Benzyladenin	0,01	13	60
Abamectin	0,0025	3	15
Acequinocyl	0,023	31	138
Acetamiprid	0,07	93	420
Aclonifen	0,07	93	420
alpha-Cypermethrin	0,015	20	90
alpha-Naphtylelessigsäure	0,1	133	600
Aluminiumphosphid	0,019	25	114
Ametoctradin	10	13333	60000
Amidosulfuron	0,2	267	1200
Aminopyralid	0,26	347	1560
Amisulbrom	0,1	133	600
Azadirachtin	0,1	133	600
Azoxystrobin	0,2	267	1200
Baumwachs	-		
Begasungsmittel	-		
Benalaxyl	0,04	53	240
Benalaxyl-M	0,04	53	240
Bentazon	0,1	133	600
Benthiavalicarb-isopropyl	0,1	133	600
Benzoessäure	5	6667	30000
beta-Cyfluthrin	0,003	4	18
Bienenwachs	-		
Bifenazat	0,01	13	60
Bifenox	0,3	400	1800
Bixafen	0,02	27	120
Blutmehl	-		
Boscalid	0,04	53	240
Bromoxynil	0,01	13	60
Bupirimate	0,05	67	300
Buprofezin	0,01	13	60
Calciumphosphid	0,03	40	180
Capryl-/Caprinsäure	-		

Tabelle IV-1: ADI- und MTK-Werte sämtlicher zurzeit in Österreich zugelassenen/genehmigten Wirkstoffe (Stand November, 2014).

Wirkstoff	ADI (mg/kg KG/Tag)	MTK – Säugling (µg/l) ^a	MTK – Erwachsener (µg/l) ^b
Captan	0,1	133	600
Carbendazim	0,02	27	120
Carfentrazone-ethyl	0,03	40	180
Chlorantraniliprol	1,56	2080	9360
Chloridazon	0,1	133	600
Chlormequat	0,04	53	240
Chlorpropham	0,05	67	300
Chlorpyrifos	0,001 ^c	1	6
Chlorpyrifos-methyl	0,01	13	60
Chlorthalonil	0,015	20	90
Chlortoluron	0,04	53	240
Clethodim	0,16	213	960
Clofentezin	0,02	27	120
Clomazone	0,133	177	798
Clopyralid	0,15	200	900
Clothianidin	0,097	129	582
Codlemone	-		
Cyazofamid	0,17	227	1020
Cycloxydim	0,07	93	420
Cyflufenamid	0,04	53	240
Cymoxanil	0,013	17	78
Cypermethrin	0,05	67	300
Cyproconazol	0,02	27	120
Cyprodinil	0,03	40	180
Daminozid	0,45	600	2700
Dazomet	0,01	13	60
Deltamethrin	0,01	13	60
Desmedipham	0,03	40	180
Dicamba	0,3	400	1800
Dichlorprop-P	0,06	80	360
Difenoconazol	0,01	13	60
Diflufenican	0,2	267	1200
Dimethachlor	0,1	133	600
Dimethenamid-P	0,02	27	120
Dimethoat	0,001	1	6
Dimethomorph	0,05	67	300
Dimoxystrobin	0,004	5	24
Diquat	0,002	3	12
Dithianon	0,01	13	60
Dodin	0,1	133	600
Eisen-III-Phosphat	0,8	1067	4800
Eisen-II-Sulfat	0,8	1067	4800
Epoxiconazol	0,008	11	48
Esfenvalerat	0,02	27	120
Essigsäure	-		
Ethephon	0,03	40	180
Ethofumesat	0,07	93	420
Etofenprox	0,03	40	180
Famoxadon	0,012	16	72
Fenhexamid	0,2	267	1200
Fenoxaprop-P	0,01	13	60
Fenoxycarb	0,053	71	318
Fenpropidin	0,02	27	120
Fenpropimorph	0,003	4	18
Fenpyrazamin	0,13	173	780

Tabelle IV-1: ADI- und MTK-Werte sämtlicher zurzeit in Österreich zugelassenen/genehmigten Wirkstoffe (Stand November, 2014).

Wirkstoff	ADI (mg/kg KG/Tag)	MTK – Säugling (µg/l) ^a	MTK – Erwachsener (µg/l) ^b
Flazasulfuron	0,013	17	78
Flonicamid	0,025	33	150
Florasulam	0,05	67	300
Fluazifop-P	0,01	13	60
Fluazinam	0,01	13	60
Fludioxonil	0,37	493	2220
Flufenacet	0,005	7	30
Flumioxazin	0,009	12	54
Fluopicolid	0,08	107	480
Fluopyram	0,012	16	72
Fluoxastrobin	0,015	20	90
Flupyrasulfuron-methyl	0,035	47	210
Fluquinconazol	0,002	3	12
Flurochloridon	0,04	53	240
Fluroxypyr	0,8	1067	4800
Flurtamon	0,03	40	180
Flutolanil	0,09	120	540
Flutriafol	0,01	13	60
Fluxapyroxad	0,02	27	120
Folpet	0,1	133	600
Foramsulfuron	0,5	667	3000
Fosetyl	3	4000	18000
Gibberellin A4 + A7	3	4000	18000
Gibberellinsäure	0,68	907	4080
Glycerin	-	-	-
Glufosinat	0,021	28	126
Glyphosat	0,3	400	1800
Haloxyfop-P (Haloxyfop-R)	0,00065	1	4
Hexythiazox	0,03	40	180
Hymexazol	0,17	227	1020
Imazalil	0,025	33	150
Imazamox	9	12000	54000
Imidacloprid	0,06	80	360
Indolylbuttersäure	-	-	-
Indoxacarb	0,006	8	36
Iodosulfuron	0,03	40	180
Ioxynil	0,005	7	30
Ipreconazol	0,015	20	90
Iprodion	0,06	80	360
Iprovalicarb	0,015	20	90
Isoproturon	0,015	20	90
Isopyrazam	0,03	40	180
Isoxaben	0,05	67	300
Isoxaflutol	0,02	27	120
Kaliseife	-	-	-
Kaliumhydrogencarbonat	-	-	-
Kieselgur	-	-	-
Kolophonium	-	-	-
Kresoxim-methyl	0,4	533	2400
Kupferhydroxid	0,15	200	900
Kupferoktanoat	0,15	200	900
Kupferoxychlorid	0,15	200	900
Kupfersulfat	0,15	200	900
Lambda-Cyhalothrin	0,005	7	30
Lenacil	0,12	160	720

**Tabelle IV-1: ADI- und MTK-Werte sämtlicher zurzeit in Österreich zugelassenen/genehmigten Wirkstoffe
(Stand November, 2014).**

Wirkstoff	ADI (mg/kg KG/Tag)	MTK – Säugling (µg/l) ^a	MTK – Erwachsener (µg/l) ^b
Linuron	0,003	4	18
Magnesiumphosphid	0,022	29	132
Malathion	0,03	40	180
Maleinsäurehydrazid	0,25	333	1500
Mancozeb	0,05	67	300
Mandipropamid	0,15	200	900
Maneb	0,05	67	300
MCPA	0,05	67	300
MCPB	0,01	13	60
Mecoprop-P	0,01	13	60
Mepanipyrim	0,02	27	120
Mepiquat	0,2	267	1200
Meptyldinocap	0,016	21	96
Mesosulfuron	1	1333	6000
Mesotrion	0,01	13	60
Metaflumizon	0,01	13	60
Metalaxyl-M	0,08	107	480
Metaldehyd	0,02	27	120
Metamitron	0,03	40	180
Metazachlor	0,08	107	480
Metconazol	0,01	13	60
Methiocarb	0,013	17	78
Methoxyfenozid	0,1	133	600
Metiram	0,03	40	180
Metosulam	0,05	67	300
Metrafenon	0,25	333	1500
Metribuzin	0,013	17	78
Metsulfuron	0,22	293	1320
Milbemectin	0,03	40	180
Myclobutanil	0,025	33	150
Naphthyl-1-essigsäureamid	0,1	133	600
Napropamid	0,3	400	1800
Nicosulfuron	2	2667	12000
Oxyfluorfen	0,003	4	18
Paclobutrazol	0,022	29	132
Parafinöl	-	-	-
Pelargonsäure	-	-	-
Penconazol	0,03	40	180
Pencycuron	0,2	267	1200
Pendimethalin	0,125	167	750
Penoxsulam	0,05	67	300
Penthiopyrad	0,1	133	600
Pethoxamid	0,01	13	60
Phenmedipham	0,03	40	180
Phosmet	0,01	13	60
Picloram	0,3	400	1800
Picoxystrobin	0,043	57	258
Pinoxaden	0,1	133	600
Piperonylbutoxid	-	-	-
Pirimicarb	0,035	47	210
Prochloraz	0,01	13	60
Prohexadion-Calcium	0,2	267	1200
Propamocarb	0,29	387	1740
Propaquizafop	0,015	20	90
Propiconazol	0,04	53	240

**Tabelle IV-1: ADI- und MTK-Werte sämtlicher zurzeit in Österreich zugelassenen/genehmigten Wirkstoffe
(Stand November, 2014).**

Wirkstoff	ADI (mg/kg KG/Tag)	MTK – Säugling (µg/l) ^a	MTK – Erwachsener (µg/l) ^b
Propoxycarbazon	0,4	533	2400
Propyzamid	0,02	27	120
Proquinazid	0,01	13	60
Prosulfocarb	0,005	7	30
Prosulfuron	0,02	27	120
Prothioconazol	0,01	13	60
Pymetrozin	0,03	40	180
Pyraclostrobin	0,03	40	180
Pyraflufen-ethyl	0,2	267	1200
Pyrethrin	0,04	53	240
Pyridat	0,036	48	216
Pyrimethanil	0,17	227	1020
Pyroxulam	0,9	1200	5400
Quarzsand	-		
Quinmerac	0,08	107	480
Quinoclammin	0,002	3	12
Quinoxifen	0,2	267	1200
Quizalofop-P-ethyl	0,009	12	54
Quizalofop-P-tefuryl	0,013	17	78
Rapsöl	-		
Repellent	-		
Rimsulfuron	0,1	133	600
Schaffett	-		
Schwefel	-		
S-Metolachlor	0,1	133	600
Spinosad	0,024	32	144
Spirodiclofen	0,015	20	90
Spirotetramat	0,05	67	300
Spiroxamin	0,025	33	150
Sulfurylfluorid	0,014	19	84
Tau-Fluvalinat	0,005	7	30
Tebuconazol	0,03	40	180
Tebufenozid	0,02	27	120
Tefluthrin	0,005	7	30
Tembotrion	0,0004	1	2
Terbutylazin	0,004	5	24
Tetraconazol	0,004	5	24
Tetradecanol-1-ol	-		
Thiabendazol	0,1	133	600
Thiacloprid	0,01	13	60
Thiamethoxam	0,026	35	156
Thiencarbazon	0,23	307	1380
Thifensulfuron	0,01	13	60
Thiophanat-methyl	0,08	107	480
Thiram	0,01	13	60
Tolclofos-methyl	0,064	85	384
Tolyfluanid ^d	0,1	133	600
Topramezon	0,001	1	6
Triasulfuron	0,01	13	60
Tribenuron	0,01	13	60
Trifloxystrobin	0,1	133	600
Triflusulfuron	0,04	53	240
Trinexapac	0,32	427	1920
Triticonazol	0,025	33	150
Tritosulfuron	0,06	80	360

Tabelle IV-1: ADI- und MTK-Werte sämtlicher zurzeit in Österreich zugelassenen/genehmigten Wirkstoffe (Stand November, 2014).

Wirkstoff	ADI (mg/kg KG/Tag)	MTK – Säugling (µg/l) ^a	MTK – Erwachsener (µg/l) ^b
Valifenalat	0,07	93	420
Zeta-Cypermethrin	0,04	53	240
Zinkphosphid	0,042	56	252
Ziram	0,006	8	36
Zoxamid	0,5	667	3000

^a 20 % ADI-Ausschöpfung, 5 kg Körpergewicht, 0,5 L/Tag (WHO, 2011a)

^b 20 % ADI-Ausschöpfung, 60 kg Körpergewicht, 2 L/Tag (WHO, 2011a)

^c EFSA Schlussfolgerung (EFSA, 2014b)

^d Tolyfluanid nicht mehr genehmigt/zugelassen in der EU



**MINISTERIUM
FÜR EIN
LEBENSWERTES
ÖSTERREICH**

bmlfuw.gv.at

FÜR EIN LEBENSWERTES ÖSTERREICH.

UNSER ZIEL ist ein lebenswertes Österreich in einem starken Europa: mit reiner Luft, sauberem Wasser, einer vielfältigen Natur sowie sicheren, qualitativ hochwertigen und leistbaren Lebensmitteln. Dafür schaffen wir die bestmöglichen Voraussetzungen.

WIR ARBEITEN für sichere Lebensgrundlagen, eine nachhaltige Lebensart und verlässlichen Lebensschutz.



**MINISTERIUM
FÜR EIN
LEBENSWERTES
ÖSTERREICH**