

**13.08.04****A - G - U - Wi****Verordnung****des Bundesministeriums für  
Verbraucherschutz, Ernährung und  
Landwirtschaft  
und  
des Bundesministeriums für  
Umwelt, Naturschutz und  
Reaktorsicherheit**

---

**Neunte Verordnung zur Änderung der Rückstands-  
Höchstmengenverordnung****A. Zielsetzung**

Die Verordnung sieht die Neufestsetzung von Höchstmengen für Lebensmittel/Wirkstoffkombinationen in der Rückstands-Höchstmengenverordnung (RHmV) vor.

Die vorliegende Verordnung dient auch der Umsetzung der:

- Berichtigung der Richtlinie 2002/79/EG der Kommission vom 2. Oktober 2002 zur Änderung der Anhänge der Richtlinien 76/895/EWG, 86/362/EWG, 86/363/EWG und 90/642/EWG des Rates hinsichtlich der Festsetzung von Höchstgehalten an Rückständen von Schädlingsbekämpfungsmitteln auf und in Getreide, Lebensmitteln tierischen Ursprungs und bestimmten Erzeugnissen pflanzlichen Ursprungs einschließlich Obst und Gemüse (ABl. EU Nr. L 342 S. 58),
- Berichtigung der Richtlinie 2003/60/EG der Kommission vom 18. Juni 2003 zur Änderung der Anhänge der Richtlinien 76/895/EWG, 86/362/EWG, 86/363/EWG und 90/642/EWG des Rates hinsichtlich der Festsetzung von Höchstgehalten an Rückständen von bestimmten Schädlingsbekämpfungsmitteln in und auf Getreide, Lebensmitteln tierischen Ursprungs und bestimmten Erzeugnissen pflanzlichen Ursprungs, einschließlich Obst und Gemüse (ABl. EU Nr. L 14 S. 55),
- Richtlinie 2003/113/EG der Kommission vom 3. Dezember 2003 zur Änderung der Anhänge der Richtlinien 86/362/EWG, 86/363/EWG und 90/642/EWG des Rates hinsichtlich der Festsetzung von Höchstgehalten an Rückständen von bestimmten Schädlingsbekämpfungsmitteln in und auf Getreide, Lebensmitteln tierischen Ursprungs und bestimmten Erzeugnissen pflanzlichen Ursprungs, einschließlich Obst und Gemüse (ABl. EU Nr. L 324 S. 24, 2004 Nr. L 104 S. 135),

- Richtlinie 2003/118/EG der Kommission vom 5. Dezember 2003 zur Änderung der Anhänge der Richtlinien 76/895/EWG, 86/362/EWG, 86/363/EWG und 90/642/EWG des Rates hinsichtlich der Höchstgehalte an Rückständen von Acephat, 2,4-D und Parathion-Methyl (ABl. EU Nr. L 327 S. 25),
- Richtlinie 2004/2/EG der Kommission vom 9. Januar 2004 zur Änderung der Richtlinien 86/362/EWG, 86/363/EWG und 90/642/EWG des Rates hinsichtlich der Höchstgehalte an Rückständen von Fenamiphos (ABl. EU Nr. L 14 S. 10, Nr. L 28 S. 30) sowie
- Richtlinie 2004/59/EG der Kommission vom 23. April 2004 zur Änderung der Richtlinie 90/642/EWG des Rates bezüglich der darin festgesetzten Rückstandshöchstgehalte von Bromopropylat (ABl. EU L 120 S. 30).

in nationales Recht.

Dem vorbeugenden Gesundheitsschutz des Verbrauchers ist bei der Festsetzung der Höchstmengen Rechnung getragen worden und die neuen Regelungen berücksichtigen den gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen und technischen Erkenntnisse. Die neu eingefügten oder geänderten Höchstmengen sind so bemessen, dass sie auch vom Erzeuger, Weiterverarbeiter oder Handel eingehalten werden können.

## **B. Lösung**

Änderung der bestehenden Verordnungen.

## **C. Alternativen**

Keine.

**D. Kosten der öffentlichen Haushalte**

Dem Bund entstehen durch die Verordnung keine Kosten.

Die Länder und Kommunen haben folgende durch die Verordnung entstehende Mehrkosten angegeben:

Bundesland	Laufende Personalkosten €	Einmalige Personalkosten €	Einmalige Sachkosten €	Laufende Sachkosten €
Baden-Württemberg	5.000	10.000		10.000
Bayern	10.000	30.000	3.000	8.000
Berlin	10.000	10.000	5.000	10.000
Brandenburg	Keine Angaben			
Bremen	Keine Angaben			
Hamburg	5.000	10.000		10.000
Hessen	Keine Angaben			
Mecklenburg-Vorpommern	10.540	6530	335.510	11.780
Niedersachsen	Keine Angaben			
Nordrhein-Westfalen	110.000	25.000	20.000	22.000
Rheinland-Pfalz	15.500	9.500	800	15.500
Saarland	Keine Angaben			
Sachsen	64.000		250.000	32.000
Sachsen-Anhalt	Keine Kosten			
Schleswig-Holstein	Keine Angaben			
Thüringen	Keine Angaben			

**E. Sonstige Kosten**

Die vorgesehenen Änderungen werden teilweise Mehrkosten für die Beschaffung von Standardsubstanzen, für die Anpassung bestehender und die Entwicklung neuer Methoden sowie teilweise für die Verbesserung der Ausstattung verursachen. Von der Wirtschaft wurden diese zusätzlichen Kosten nicht beziffert, jedoch lassen sich preiserhöhende Auswirkungen auf die Einzelpreise nicht gänzlich ausschließen. Sie dürften aber auf Ausnahmefälle beschränkt und vom Umfang her so gering sein, dass keine messbaren Auswirkungen auf das Preisniveau, insbesondere auf das Verbraucherpreisniveau, zu erwarten sind.



**13.08.04**

**A - G - U - Wi**

## **Verordnung**

**des Bundesministeriums für  
Verbraucherschutz, Ernährung und  
Landwirtschaft  
und  
des Bundesministeriums für  
Umwelt, Naturschutz und  
Reaktorsicherheit**

---

### **Neunte Verordnung zur Änderung der Rückstands- Höchstmengenverordnung**

Der Chef des Bundeskanzleramtes

Berlin, den 13. August 2004

An den  
Präsidenten des Bundesrates  
Herrn Ministerpräsidenten  
Dieter Althaus

Sehr geehrter Herr Präsident,

hiermit übersende ich die vom Bundesministerium für Verbraucherschutz, Ernährung  
und Landwirtschaft und Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und  
Reaktorsicherheit zu erlassende

Neunte Verordnung zur Änderung der Rückstands-Höchstmengenverordnung

mit Begründung und Vorblatt.

Ich bitte, die Zustimmung des Bundesrates aufgrund des Artikels 80 Absatz 2  
des Grundgesetzes herbeizuführen.

Mit freundlichen Grüßen  
Dr. Frank-Walter Steinmeier



## Neunte Verordnung zur Änderung der Rückstands-Höchstmengenverordnung\*) \*\*)

Vom ..... 2004

Es verordnen

das Bundesministerium für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft

- auf Grund des § 14 Abs. 2 Nr. 1 Buchstabe a des Lebensmittel- und Bedarfsgegenstände-gesetzes in der Fassung der Bekanntmachung vom 9. September 1997 (BGBl. I S. 2296), der zuletzt geändert worden ist durch Artikel 34 Nr. 1 der Verordnung vom 25. November 2003 (BGBl. I S. 2304), im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Wirtschaft und Arbeit,

das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit

---

\*) Diese Verordnung dient der Umsetzung der

- Berichtigung der Richtlinie 2002/79/EG der Kommission vom 2. Oktober 2002 zur Änderung der Anhänge der Richtlinien 76/895/EWG, 86/362/EWG, 86/363/EWG und 90/642/EWG des Rates hinsichtlich der Festsetzung von Höchstgehalten an Rückständen von Schädlingsbekämpfungsmitteln auf und in Getreide, Lebensmitteln tierischen Ursprungs und bestimmten Erzeugnissen pflanzlichen Ursprungs einschließlich Obst und Gemüse (ABl. EU vom 31.12.2003 Nr. L 342 S. 58),
- Berichtigung der Richtlinie 2003/60/EG der Kommission vom 18. Juni 2003 zur Änderung der Anhänge der Richtlinien 76/895/EWG, 86/362/EWG, 86/363/EWG und 90/642/EWG des Rates hinsichtlich der Festsetzung von Höchstgehalten an Rückständen von bestimmten Schädlingsbekämpfungsmitteln in und auf Getreide, Lebensmitteln tierischen Ursprungs und bestimmten Erzeugnissen pflanzlichen Ursprungs, einschließlich Obst und Gemüse (ABl. EU vom 21.01.2004 Nr. L 14 S. 55),
- Richtlinie 2003/113/EG der Kommission vom 3. Dezember 2003 zur Änderung der Anhänge der Richtlinien 86/362/EWG, 86/363/EWG und 90/642/EWG des Rates hinsichtlich der Festsetzung von Höchstgehalten an Rückständen von bestimmten Schädlingsbekämpfungsmitteln in und auf Getreide, Lebensmitteln tierischen Ursprungs und bestimmten Erzeugnissen pflanzlichen Ursprungs, einschließlich Obst und Gemüse (ABl. EU Nr. L 324 S. 24, ABl. EU vom 08. 04. 2004, Nr. L 104 S. 135),
- Richtlinie 2003/118/EG der Kommission vom 5. Dezember 2003 zur Änderung der Anhänge der Richtlinien 76/895/EWG, 86/362/EWG, 86/363/EWG und 90/642/EWG des Rates hinsichtlich der Höchstgehalte an Rückständen von Acephat, 2,4-D und Parathion-Methyl (ABl. EU Nr. L 327 S. 25),
- Richtlinie 2004/2/EG der Kommission vom 9. Januar 2004 zur Änderung der Richtlinien 86/362/EWG, 86/363/EWG und 90/642/EWG des Rates hinsichtlich der Höchstgehalte an Rückständen von Fenamiphos (ABl. EU Nr. L 14 S. 10; ABl. EU vom 31.01.2004 Nr. L 28 S. 30) sowie
- Richtlinie 2004/59/EG der Kommission vom 23. April 2004 zur Änderung der Richtlinie 90/642/EWG des Rates bezüglich der darin festgesetzten Rückstandshöchstgehalte von Bromopropylat (ABl. EU L 120 S. 30).

\*\*) Die Verpflichtungen aus der Richtlinie 98/34/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. Juni 1998 über ein Informationsverfahren auf dem Gebiet der Normen und technischen Vorschriften (ABl. EG Nr. L 204 S. 37), geändert durch die Richtlinie 98/48/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Juli 1998 (ABl. EG Nr. L 217 S. 18), sind beachtet worden.

- auf Grund des § 9 Abs. 4 des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes, der zuletzt durch Artikel 34 Nr. 1 der Verordnung vom 25. November 2003 (BGBl. 2003 I S. 2304) geändert worden ist, im Einvernehmen mit den Bundesministerien für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft und dem Bundesministerium für Wirtschaft und Arbeit:

### Artikel 1

Die Rückstands-Höchstmengenverordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 21. Oktober 1999 (BGBl. I S. 2082, 2002 I S. 1004), zuletzt geändert durch § 7 der Verordnung vom 19. Dezember 2003 (BGBl. I S. 2755) wird wie folgt geändert:

1. § 7 wird wie folgt geändert:

Die Absätze 3 und 4 werden wie folgt gefasst:

„(3) Birnen mit einem Gehalt von bis zu 0,3 mg/kg an Chlormequat dürfen noch bis zum 31. Juli 2006 in Verkehr gebracht werden.

(4) Lebensmittel mit einem Gehalt an Acephat und Parathion-methyl, die den bis zum [Datum der Verkündung einsetzen] geltenden Vorschriften entsprechen, dürfen noch bis zum 30. November 2004 in Verkehr gebracht werden.

2. Anlage 1 Liste A wird wie folgt geändert:

a) In der Position „Benomyl, Carbendazim, Thiophanat-methyl“ wird vor der Höchstmenge 0,1 mg/kg die Höchstmenge „1 Honig“ eingefügt.

b) Nach der Position „2,4-D“ wird folgende Position eingefügt:

„2,4-DB	94-82-6	4-(2,4-Dichlorphenoxy)-buttersäure	0,1	Leber, Niere
			0,05	Eier, Fleischerzeugnisse, übriges Fleisch
			0,01 <sup>2)</sup>	Milch, Erzeugnisse auf Milchbasis“.

c) Nach der Position „Famoxadone“ wird folgende Position eingefügt:

„Fenamiphos	22224-92-6	O-Ethyl-O-(3-methyl-4-methylthiophenyl)-isopropylamidophosphat	} insgesamt berechnet als Fenamiphos	0,01	Eier, Fleisch, Fleischerzeugnisse Milch, Erzeugnisse auf Milchbasis“.
Fenamiphos-sulfoxid	31972-43-7	O-Ethyl-O-(3-methyl-4-methylsulfinylphenyl)-isopropylamidophosphat		0,005 <sup>2)</sup>	
Fenamiphos-sulfon	31972-44-8	O-Ethyl-O-(3-methyl-4-methylsulfonylphenyl)-isopropylamidophosphat			

d) Nach der Position „Myclobutanil RH9090“ wird folgende Position eingefügt:

„Oxasulfuron	144651-06-9	Oxetan-3-yl 2[(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl) carbamoyl-sulfamoyl] benzoat	0,05	Fleisch, Fleischerzeugnisse“.
--------------	-------------	---	------	-------------------------------

e) Nach der Position „Parathion“ wird folgende Position eingefügt:

„Parathion-methyl	298-00-0	O,O-Dimethyl-O-(4-nitrophenyl)-thiophosphat	} Insgesamt berechnet als Parathion-Methyl	0,02 <sup>2)</sup>	Eier, Fleisch, Fleischerzeugnisse, Milch, Erzeugnisse auf Milchbasis“.
Paraoxon-methyl	950-35-6	O,O-Dimethyl-O-(4-nitrophenyl)-phosphat			

f) Nach der Position „Penconazol“ wird folgende Position eingefügt:

„Pendimethalin	40487-42-1	N-(1-Ethylpropyl)-2,6-dinitro-3,4-xylylidin	0,05 <sup>2)</sup>	Eier, Fleisch, Fleischerzeugnisse, Milch, Erzeugnisse auf Milchbasis“.
----------------	------------	---	--------------------	--

3. Anlage 2 Liste A wird wie folgt geändert:

a) In der Position „Abamectin, Avermectin B1a, Avermectin B1b, 8,9-Z-Avermectin B1a“ werden bei der Höchstmenge 0,02 mg/kg die Wörter „ Cucurbitaceen mit genießbarer Schale, “ gestrichen.

b) Die Position „Acephat“ wird wie folgt gefasst:

„Acephat	30560-19-1	O,S-Dimethyl-N-acetyl-amidothiophosphat	0,1 0,05 0,02	teeähnliche Erzeugnisse Hopfen, Ölsaaten, Tee andere pflanzliche Lebensmittel“.
----------	------------	---	---------------------	--

c) Die Position „Aclonifen“ wird wie folgt gefasst:

„Aclonifen	74070-46-5	2-Chlor-6-nitro-3-phenoxybenzolamin	0,1 0,02	Karotten, Pastinaken, Petersilienwurzel, teeähnliche Erzeugnisse andere pflanzliche Lebensmittel“.
------------	------------	-------------------------------------	-------------	---

d) Die Position „Bromopropylat“ wird wie folgt gefasst:

„Bromopropylat	18181-80-1	Isopropyl-4,4'-dibrombenzilat	2 1 0,5 0,1 0,05	Kernobst, Tafel- und Keltertrauben, Zitrusfrüchte Bohnen mit Hülsen (frisch), Tomaten teeähnliche Erzeugnisse Hopfen, Ölsaaten, Tee andere pflanzliche Lebensmittel“.
----------------	------------	-------------------------------	------------------------------	---

e) In der Position „Clopyralid“ wird vor der Höchstmenge 1 mg/kg die Höchstmenge „5 teeähnliche Erzeugnisse“ eingefügt.

f) Nach der Position „Cyanazin“ wird folgende Position eingefügt:

„Cyazofamid	120116-88-3	4-Chlor-2cyano-N,N-dimethyl-5-p-tolyimidazol-1-sulfonamid	0,5	Tafel- und Keltertrauben
			0,2	Tomaten
			0,1	Cucurbitaceen mit ungenießbarer Schale, Gurken
			0,02	Getreide, Hopfen, Ölsaat, Tee
			0,01	andere pflanzliche Lebensmittel“.

g) In der Position „Cycloxydim“ werden bei der Höchstmenge 0,1 mg/kg vor dem Wort „Zuckerrüben“ die Wörter „Kohlrüben, Rote Rüben, Speiserüben,“ eingefügt.

h) In der Position „Cymoxanil“ wird bei der Höchstmenge 0,2 mg/kg vor dem Wort „Trauben“ das Wort „Tomaten,“ eingefügt.

i) Die Position „Cyprodinil“ wird wie folgt gefasst:

„Cyprodinil	121552-61-2	4-Cyclopropyl-6-methyl-2-phenylamino-pyrimidin	2	Kleinfrüchte und Beeren, Trauben
			1	Brombeeren, Erdbeeren, Frühlingszwiebeln, Gerste, Himbeeren
			0,5	Auberginen, Bohnen mit Hülsen (frisch), Erbsen mit Hülsen (frisch), Gurken, Paprika
			0,3	Roggen, Triticale, Weizen
			0,1	Bohnen ohne Hülsen (frisch), Erbsen ohne Hülsen (frisch)
			0,05	andere pflanzliche Lebensmittel“.

j) In der Position „2,4-D einschließlich Salze und Ester“ wird vor der Höchstmenge 0,1 mg/kg die Höchstmenge „1 Zitrusfrüchte“ eingefügt

k) Nach der Position „2,4-D einschließlich Salze und Ester“ wird folgende Position eingefügt:

„2,4-DB	94-82-6	4-(2,4-Dichlorphenoxy)-buttersäure	0,1	Hopfen, Tee
			0,05	andere pflanzlichen Lebensmittel“.

l) Bei der Position „Deiquat“ wird bei der Höchstmenge 0,5 mg/kg das Wort „Sojabohnen“ gestrichen und das Wort „Rapssamen“ eingefügt.

m) In der Position „Difenoconazol“ werden bei der Höchstmenge 0,1 mg/kg vor dem Wort „Kohlrüben“ die Wörter „Cucurbitaceen mit genießbarer Schale,“ eingefügt.

n) Die Position „Dimethomorph“ wird wie folgt geändert:

- aa) Bei der Höchstmenge 1 mg/kg wird das Wort „Gurken“ durch die Wörter „Cucurbitaceen mit genießbarer Schale, Salatarten“ ersetzt.
- bb) Bei der Höchstmenge 0,1 mg/kg wird vor dem Wort „Spinat“ das Wort „Porree,“ eingefügt.
- o) Bei der Position „Dithianon“ wird vor der Höchstmenge 0,1 mg/kg die Höchstmenge „2 Kernobst ausgenommen Birnen“ eingefügt.
- p) In der Position „Diuron, Linuron, Neburon“ wird das Wort „Linuron,“ gestrichen.
- q) Bei der Position „Ethofumesat“ werden vor der Höchstmenge 0,1 mg/kg die Höchst-mengen „1 frische Kräuter“ und „0,5 Gewürze, teeähnliche Erzeugnisse“ eingefügt.
- r) Nach der Position „Ethoprophos“ wird folgende Position eingefügt:

„Ethoxysulfuron	126801-58-9	3-(4,6-Dimethoxypyrimidin-2-yl)-1-(2-ethoxyphenoxy-sulfonyl)harnstoff	0,1	Hopfen, Tee
			0,05	andere pflanzliche Lebensmittel“.

- s) In der Position „Famoxadone“ wird vor der Höchstmenge 0,3 mg/kg die Höchstmenge „1 Tomaten“ eingefügt und bei der Höchstmenge 0,2 mg/kg das Wort „Tomaten,“ gestrichen.

- t) Die Position „Fenamiphos“ wird wie folgt gefasst:

„Fenamiphos	22224-92-6	O-Ethyl-O-(3-methyl-4-methylthiophenyl)-isopropylamidophosphat	} insgesamt berech- net als Fenamiphos	0,1	Paprika
Fenamiphos- sulfoxid	31972-43-7	O-Ethyl-O-(3-methyl-4-methylsulfinylphenyl)-isopropylamidophosphat		0,05	Auberginen, Bananen, Gurken, Hopfen, Kopfkohl, Karotten, Melonen, Ölsa- at, Rosenkohl, Tee, Tomaten, Wassermelonen, Zucchini andere pflanzliche Le- bensmittel“.
Fenamiphos- sulfon	31972-44-8	O-Ethyl-O-(3-methyl-4-methylsulfonylphenyl)-isopropylamidophosphat		0,02	

- u) In der Position „Fenhexamid“ wird bei der Höchstmenge 5 mg/kg wird vor dem Wort „Erdbeeren“ das Wort „Aprikosen,“ und vor dem Wort „Stachelbeeren“ das Wort „Pflirsiche,“ eingefügt.
- v) In der Position „Fenoxycarb“ wird bei der Höchstmenge 0,5 mg/kg nach dem Wort „Kernobst“ das Wort „, Trauben“ eingefügt und bei der Höchstmenge 0,2 mg/kg das Wort „, Trauben“ gestrichen.

w) Die Position „Fenpyroximat“ wird wie folgt geändert:

aa) Vor der Höchstmenge 0,5 mg/kg wird die Höchstmenge „1 Blätter von Knollensellerie, Stangensellerie“ eingefügt.

bb) Bei der Höchstmenge 0,1 mg/kg wird nach dem Wort „Kirschen“ das Wort „Knollensellerie“ eingefügt.

x) Die Position „Fludioxonil“ wird wie folgt gefasst:

„Fludioxonil	13141-86-1	4-(2,2-Difluor-1,3-benzodioxol-4-yl)-1H-pyrrol-3-carbonitril	2	Trauben
			1	Brombeeren, Erdbeeren, Himbeeren, Kleinfrüchte und Beeren, Paprika
			0,5	Auberginen, Gurken
			0,3	Frühlingszwiebeln
			0,2	Bohnen mit Hülsen (frisch), Erbsen mit Hülsen (frisch)
			0,05	andere pflanzliche Lebensmittel“.

y) Nach der Position „Folpet“ wird folgende Position eingefügt:

„Foramsulfuron	173159-57-4	1-(4,6-Dimethoxypyrimidin-2-yl)3-(2-dimethylcarbamoyl-5-formamidophenylsulfonyl)harnstoff	0,05	Hopfen, Tee
			0,01	andere pflanzliche Lebensmittel“.

z) Die Position „Haloxypop, Haloxypop-R einschließlich Ester“ wird wie folgt gefasst:

„Haloxypop	69806-34-4	(RS)-2-[4-(3-Chlor-5-trifluormethyl-pyridin-2-yl-oxy)-phenoxy]-propionsäure	} insgesamt berechnet als Haloxypop	1	Rapsöl, teeähnliche Erzeugnisse
Haloxypop-R einschließlich Ester	95977-29-0	(R)-2-[4-(3-Chlor-5-trifluormethyl-pyridin-2-yl-oxy)-phenoxy]-propionsäure		0,2	Rapssamen, Zuckerrüben
				0,1	Kartoffeln
				0,05	Cucurbitaceen mit genießbarer Schale, übrige Ölsaaten
				0,02	andere pflanzliche Lebensmittel“.

za) Nach der Position „Imazalil“ wird folgende Position eingefügt:

„Imazamox	114311-32-9	(±)-2-(4-Isopropyl-4-methyl-5-oxo-2-imidazolin-2-yl)-5-(methoxymethyl)nikotinsäure	0,1	Hopfen, Tee
			0,05	andere pflanzliche Lebensmittel“.

zb) Die Position „Indoxacarb“ wird wie folgt gefasst:

„Indoxacarb (Summe der Isomeren)	144171-61-9	(R,S)-7-Chlor-3-[methoxycarbonyl-(4-trifluormethoxy-phenyl)carbonyl]-2,5-dihydroindeno[1,2-e] [1,3,4]oxadiazin-4a(3H)-carbonsäuremethylester	1	Feldsalat
			0,5	Keltertrauben
			0,3	Blumenkohle, Radieschen, Rettich
			0,2	Kernobst, Tomaten
			0,1	Cucurbitaceen mit genießbarer Schale, Kopfkohl
			0,02	andere pflanzliche Lebensmittel“.

zc) Die Position „Linuron“ wird wie folgt gefasst:

„Linuron	330-55-2	3-(3,4-Dichlorphenyl)-1-methoxy-1-methylharnstoff	1	Petersilie, Sellerieblätter
			0,5	Knollensellerie
			0,2	Karotten, Pastinaken, Petersilienwurzel
			0,1	Bohnen ohne Hülsen (frisch), Erbsen ohne Hülsen (frisch), Hopfen, Ölsaaten, Stangensellerie, Tee
			0,05	andere pflanzliche Lebensmittel“.

zd) Nach der Position „Nuarimol“ wird folgende Position eingefügt:

„Oxadiargyl	39807-15-3	5-tert-Butyl-3-(2,4-dichlor-5-propargyloxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-(3H)-on	0,05	Hopfen, Tee
			0,01	andere pflanzliche Lebensmittel“.

ze) Nach der Position „Oxamyl“ wird folgende Position eingefügt:

„Oxasulfuron	144651-06-9	Oxetan-3-yl 2[(4,6-dimethylpyrimidine-2-yl) carbamoyl-sulfamoyl] benzoate	0,1	Hopfen, Tee
			0,05	andere pflanzliche Lebensmittel“.

zf) Die Position „Parathion-methyl, Paraoxon-methyl“ wird wie folgt gefasst:

„Parathion-methyl	298-00-0	O,O-Dimethyl-O-(4-nitrophenyl)-thiophosphat	} Ingesamt berechnet als Parathion-methyl	0,2	Erbsen Hopfen, Ölsaaten, Tee andere pflanzliche Lebensmittel“.
Paraoxon-methyl	950-35-6	O,O-Dimethyl-O-(4-nitrophenyl)-phosphat		0,05	
				0,02	

zg) Die Position „Pendimethalin“ wird wie folgt gefasst:

„Pendimethalin	40487-42-1	N-(1-Ethylpropyl)-2,6-dinitro-3,4-xylidin	0,2	Hülsengemüse (frisch), Karotten, Meerrettich, Pastinaken, Petersilienwurzel
			0,1	Hopfen, Ölsaaten, Tee
			0,05	andere pflanzliche Lebensmittel“.

zh) Die Position „Quinoxifen“ wird wie folgt geändert:

aa) Bei der Höchstmenge 1 mg/kg werden vor dem Wort „Trauben“ die Wörter „Kleinfrüchte und Beeren,“ eingefügt.

bb) Bei der Höchstmenge 0,2 mg/kg wird vor dem Wort „Gerste“ das Wort „Erdbeeren,“ eingefügt.

zi) Die Position „Quizalofop, Quizalofop-P einschließlich Ester“ wird wie folgt geändert:

aa) Vor der Höchstmenge 0,1 mg/kg werden die Höchstmengen „1 teeähnliche Erzeugnisse“ sowie „0,5 Rapssamen“ eingefügt.

bb) Bei der Höchstmenge 0,1 mg/kg wird das Wort „Rapssamen,“ gestrichen.

zj) In der Position „Tolyfluanid“ wird vor der Höchstmenge 0,1 mg/kg die Höchstmenge „1 Stielmus“ eingefügt.

zk) Die Position „Triadimefon, Triadimenol“ wird wie folgt geändert:

aa) Bei der Höchstmenge 0,1 mg/kg werden die Wörter „, ausgenommen übriges Getreide“ gestrichen.

bb) Die Höchstmenge „0,01 mg/kg übriges Getreide“ wird gestrichen.

4. In der Anlage 5 wird die Position „2,4-DB 98-82-6“ gestrichen.

## Artikel 2

Das Bundesministerium für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft kann den Wortlaut der Rückstands-Höchstmengenverordnung in der vom Tage des Inkrafttretens dieser Verordnung an geltenden Fassung im Bundesgesetzblatt bekannt machen.

Artikel 3

Diese Verordnung tritt am Tage nach der Verkündung in Kraft.

---

Der Bundesrat hat zugestimmt.

Bonn, den .....2004

Die Bundesministerin  
für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft  
Renate Künast

Der Bundesminister  
für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit  
Jürgen Trittin

# BEGRÜNDUNG

## Allgemeiner Teil

Durch die vorliegende Verordnung werden zum Schutz des Verbrauchers die geltenden Höchst-mengenregelungen an den Stand der Entwicklungen angepasst, die sich aufgrund der Ausdeh-nungen der vorgesehenen Anwendungsgebiete nach dem Pflanzenschutzgesetz, des Fort-schritts der wissenschaftlichen und technischen Erkenntnisse sowie der veränderten Anwen-dungsbedingungen von Pflanzenschutz- bzw. sonstigen Schädlingsbekämpfungsmitteln im In- und Ausland ergeben haben. Hierzu werden für Wirkstoffe, für die bereits Höchstmengen fest-gesetzt wurden, neue zusätzliche Höchstmengen bei einigen Lebensmitteln eingeführt, die von im Rahmen des Zulassungsverfahrens durchgeführten Rückstandsversuchen abgeleitet sind.

Die Höchstmengen aus den umzusetzenden EG-Richtlinien wurden im EG-Verfahren auf ihre gesundheitliche Unbedenklichkeit für die Verbraucher überprüft ; die nationalen Rückstands-Höchstmengen sind vom Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) unter gesundheitlichen Ge-sichtspunkten überprüft worden. Dabei haben sich unter Zugrundelegung üblicher Verzehr-smengen keine Bedenken im Hinblick auf eine Gefährdung der menschlichen Gesundheit erge-ben. Die Höchstmengen sind in allen Fällen so bemessen worden, dass sie einerseits dem vor-beugenden Gesundheitsschutz des Verbrauchers Rechnung tragen, andererseits aber auch vom Erzeuger bei Anwendung der Guten Landwirtschaftlichen Praxis bzw. vom Weiterverarbei-ter eingehalten werden können. Die vom BfR vorgenommenen gesundheitlichen Bewertungen sind am Beispiel der Verzehrsmengen eines 4- bis 6-jährigen Mädchens mit einem Körperge-wicht von 13,5 kg durchgeführt worden, weil hier das Verhältnis von Lebensmittelverzehr zum Körpergewicht am ungünstigsten ist. Das BfR hat in seine Bewertungen die von der WHO he-rausgegebenen „Richtlinien zur Vorhersage der Aufnahme von Schädlingsbekämpfungsmittel-rückständen über die Nahrung (geänderte Fassung)“<sup>1</sup> einbezogen.

Diese Verordnung dient weiterhin der Umsetzung der

- Berichtigung der Richtlinie 2002/79/EG der Kommission vom 2. Oktober 2002 zur Änderung der Anhänge der Richtlinien 76/895/EWG, 86/362/EWG, 86/363/EWG und 90/642/EWG des Rates hinsichtlich der Festsetzung von Höchstgehalten an Rückständen von Schädlingsbe-kämpfungsmitteln auf und in Getreide, Lebensmitteln tierischen Ursprungs und bestimmten Erzeugnissen pflanzlichen Ursprungs einschließlich Obst und Gemüse (ABl. EU Nr. L 342 S. 58),
- Berichtigung der Richtlinie 2003/60/EG der Kommission vom 18. Juni 2003 zur Änderung der Anhänge der Richtlinien 76/895/EWG, 86/362/EWG, 86/363/EWG und 90/642/EWG des Rates hinsichtlich der Festsetzung von Höchstgehalten an Rückständen von bestimmten

---

<sup>1</sup> Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues (revised); Programme of Food Safety and Food Aid, World Health Organization, 1997 (Dok. Nr. WHO/FSF/FOS/97.7)

Schädlingsbekämpfungsmitteln in und auf Getreide, Lebensmitteln tierischen Ursprungs und bestimmten Erzeugnissen pflanzlichen Ursprungs, einschließlich Obst und Gemüse (ABl. EU Nr. L 14 S. 55),

- Richtlinie 2003/113/EG der Kommission vom 3. Dezember 2003 zur Änderung der Anhänge der Richtlinien 86/362/EWG, 86/363/EWG und 90/642/EWG des Rates hinsichtlich der Festsetzung von Höchstgehalten an Rückständen von bestimmten Schädlingsbekämpfungsmitteln in und auf Getreide, Lebensmitteln tierischen Ursprungs und bestimmten Erzeugnissen pflanzlichen Ursprungs, einschließlich Obst und Gemüse (ABl. EU Nr. L 324 S. 24, ABl. EU Nr. L 104 S. 135),
- Richtlinie 2003/118/EG der Kommission vom 5. Dezember 2003 zur Änderung der Anhänge der Richtlinien 76/895/EWG, 86/362/EWG, 86/363/EWG und 90/642/EWG des Rates hinsichtlich der Höchstgehalte an Rückständen von Acephat, 2,4-D und Parathion-Methyl (ABl. EU Nr. L 327 S. 25),
- Richtlinie 2004/2/EG der Kommission vom 9. Januar 2004 zur Änderung der Richtlinien 86/362/EWG, 86/363/EWG und 90/642/EWG des Rates hinsichtlich der Höchstgehalte an Rückständen von Fenamiphos (ABl. EU Nr. L 14 S. 10, ABl. EU Nr. L 28 S. 30),
- Richtlinie 2004/59/EG der Kommission vom 23. April 2004 zur Änderung der Richtlinie 90/642/EWG des Rates bezüglich der darin festgesetzten Rückstandshöchstgehalte von Bromopropylat (ABl. EU L 120 S. 30).

### **Kosten, Preiswirkung**

Dem Bund entstehen durch die Verordnung keine Kosten.

Die vorgesehenen Änderungen werden bei bereits bestehenden Höchstmengenregelungen geringe Mehrkosten verursachen, weil der analytische Aufwand in diesen Fällen grundsätzlich gleich bleibt. Für die Untersuchung neu eingefügter Pflanzenschutzmittelwirkstoffe kann die Anwendung neuer Analysemethoden, ggf. auch Einzelmethoden, sowie die Anpassung bereits eingeführter Analysemethoden erforderlich werden, die zusätzliche Kosten verursachen können, sofern diese nicht durch die üblichen Multimethoden analytisch erfasst werden.

Die Länder und Kommunen haben folgende durch die Verordnung entstehende Mehrkosten angegeben:

Bundesland	Laufende Personalkosten €	Einmalige Personalkosten €	Einmalige Sachkosten €	Laufende Sachkosten €
Baden-Württemberg	5.000	10.000		10.000
Bayern	10.000	30.000	3.000	8.000
Berlin	10.000	10.000	5.000	10.000
Brandenburg	Keine Angaben			
Bremen	Keine Angaben			
Hamburg	5.000	10.000		10.000
Hessen	Keine Angaben			
Mecklenburg-Vorpommern	10.540	6530	335.510	11.780
Niedersachsen	Keine Angaben			
Nordrhein-Westfalen	110.000	25.000	20.000	22.000
Rheinland-Pfalz	15.500	9.500	800	15.500
Saarland	Keine Angaben			
Sachsen	64.000		250.000	32.000
Sachsen-Anhalt	keine Kosten			
Schleswig-Holstein	Keine Angaben			
Thüringen	Keine Angaben			

Von der Wirtschaft wurden zusätzliche Kosten nicht beziffert, jedoch lassen sich preiserhöhende Auswirkungen auf die Einzelpreise nicht gänzlich ausschließen. Sie dürften aber nach dem Gesagten auf Ausnahmefälle beschränkt und von Umfang her so gering sein, dass keine messbaren Auswirkungen auf das Preishiveau, insbesondere auf das Verbraucherpreishiveau, zu erwarten sind.

## Besonderer Teil

### Artikel 1

Änderung der Rückstands-Höchstmengenverordnung.

#### Zu Nummer 1

##### Zu § 7 Abs. 3 (alt):

Streichung, da Übergangszeitraum abgelaufen ist.

##### Zu § 7 Abs. 4 (alt) Nr 1:

Streichung, da Übergangszeitraum abgelaufen ist.

wird Abs. 3 (neu)

Zu § 7 Abs. 4 (alt) Nr. 2 (alt):

wird Abs. 3 (neu)

Zu § 7 Abs. 4 (neu):

Die Übergangsvorschriften tragen den unterschiedlichen Anwendungsfristen der Richtlinie 2003/118/EG der Kommission vom 5. Dezember 2003 zur Änderung der Anhänge der Richtlinien 76/895/EWG, 86/362/EWG, 86/363/EWG und 90/642/EWG des Rates hinsichtlich der Höchstgehalte an Rückständen von Acephat, 2,4-D und Parathion-Methyl, Rechnung.

## Nummer 2

Zu Anlage 1 Liste A

Buchstabe a) Benomyl, Carbendazim, Thiophanat-methyl

Festsetzung einer Höchstmenge für Honig für einen in der Bundesrepublik Deutschland in zugelassenen Pflanzenschutzmitteln enthaltenen Wirkstoff.

In der Position „Benomyl, Carbendazim, Thiophanat-methyl insgesamt berechnet als Carbendazim“ wird folgende Höchstmenge neu festgesetzt:

1 mg/kg Honig.

### Allgemeines

Carbendazim und Thiophanat-methyl sind fungizide Wirkstoffe in zugelassenen Pflanzenschutzmitteln. Höchstmengen für Carbendazim und Thiophanat-methyl sind mit Ausnahme einzelner Positionen, wie Honig, EG-harmonisiert. Bei Zulassungen in der Bundesrepublik Deutschland gemäß § 15 PflSchG ist die Anwendung im Kernobstbau, Weinbau sowie Ackerbau bei Getreide, Leguminosen, Zuckerrübe und Raps vorgesehen.

Die Anwendung von Fungiziden in Raps gegen Sclerotinia muss aus Wirksamkeitsgründen zur Zeit der Blüte und damit des Bienenfluges erfolgen. Dabei tritt für beide Wirkstoffe ein deutlicher Übergang von der Rapsblüte in den Bienenhonig auf.

Die festgesetzte Höchstmenge basiert auf Rückstandsdaten für Honig aus kontrollierten praxisgerechten Versuchen.

## Analytik

Carbendazim- und Thiophanat-methyl- Rückstände sind mittels HPLC/MS(/MS) oder HPLC/UV bzw. HPLC/Fluoreszenz bestimmbar. Multimethoden lassen sich jedoch nicht anwenden.

## Metabolismus in der Pflanze - Rückstände im Honig

Thiophanat-methyl wird nach dem Ausbringen auf die Pflanzen schnell abgebaut und bildet als Hauptabbauprodukt Carbendazim; der weitere Abbau zu 2-Aminobenzimidazol und Benzimidazol geht nur sehr langsam vonstatten. Carbendazim als auch Thiophanat-methyl sind nur gering fettlöslich. Anwendungen in Raps zur Zeit der Blüte führen daher nicht zum Auftreten von messbaren Rückständen im Rapssamen, verursachen jedoch Rückstände in dem von Bienen während dieser Zeit eingetragenen Nektar der Blüte.

Die Reifung von Nektar zu Honig erfolgt durch Fermentierung und Verdunstung von Wasser. Dabei kommt es zu einer Aufkonzentrierung sowohl von honigeigenen Inhaltsstoffen wie Enzymen, als auch von Wirkstoffrückständen.

Der Transfer der Wirkstoffe von der Pflanze über die Bienen und die anschließende Aufkonzentrierung führen zu deutlichen Rückständen an Thiophanat-methyl und Carbendazim im Honig.

Da eine Unterscheidung der Herkunft von Carbendazim-Rückständen in Lebensmitteln nicht möglich ist, werden für Thiophanat-methyl und Carbendazim gemeinsame zulässige Höchstmengen festgesetzt.

## Toxikologie

### Thiophanat-methyl

Der Wirkstoff Thiophanat-methyl wurde nach den heute üblichen Anforderungen toxikologisch umfassend untersucht, so dass eine Bewertung der möglichen Gesundheitsgefahren und des gesundheitlichen Risikos (einschließlich des Risikos für Kinder) möglich ist. Der Wirkstoff ist gegenwärtig Gegenstand der EU-Bewertung.

Der Wirkstoff wurde nach oraler Verabreichung an Ratten zu mindestens 70% (Abschätzung aufgrund der renalen Elimination, unter Berücksichtigung des Metabolitenmusters in den Faeces vermutlich zu einem noch höheren Anteil) absorbiert und innerhalb von 4 Tagen zu mehr als 99% ausgeschieden (70% über den Urin, 30% über die Faeces). Die höchsten Rückstände wurden nach diesem Zeitraum in der Leber, der Schilddrüse und den Nieren nachgewiesen. Es liegen keine Hinweise auf eine Anreicherung im Organismus vor.

Der Wirkstoff wurde zum überwiegenden Anteil (71 - 88%) metabolisiert; die wichtigsten Biotransformationsreaktionen waren Hydroxylierung, die Benzimidazolbildung, Sulfatierung und Konjugation. Als Metabolit von besonderer toxikologischer Bedeutung ist Carbendazim (MBC) hervorzuheben, das insbesondere in Form von 5-OH-MBC-Sulfat auftritt (maximal 42% im Urin, Summe aller MBC-haltigen Verbindungen ca. 45%).

Eine *In vivo*-Untersuchung an Ratten zur Aufnahme des Wirkstoffes durch die Haut ergab eine dermale Absorption von bis zu 29,2% der verabreichten Dosis. Aufgrund eines Vergleiches der Permeabilität von Ratten- und Menschenhaut für Thiophanat-Methyl *in vitro* mit dem Ergebnis einer etwa vierfach höheren Durchlässigkeit der Rattenhaut wird zur Abschätzung der Anwenderexposition eine dermale Absorptionsrate von 10% angenommen.

Aus den Studien zur akuten Toxizität leiten sich folgende Ergebnisse ab:

Test	Ergebnis
LD <sub>50</sub> oral (Ratte)	> 5000 mg/kg KG
LD <sub>50</sub> dermal (Ratte)	> 2000 mg/kg KG
LC <sub>50</sub> inhalativ (Ratte)	1,7 mg/l Luft (4 Stunden Exposition)
Hautreizung	nicht reizend
Augenreizung	nicht reizend
Hautsensibilisierung	M & K-Test: eindeutiger Hinweis auf sensibilisierende Wirkung

Nach oraler Gabe des Wirkstoffes wurden folgende klinische Symptome beobachtet: Tremor, klonisch-tonische Krämpfe, Nasenbluten und Tränenfluss, erhöhte Berührungsempfindlichkeit und eine geringfügig verringerte Atemfrequenz. Mortalität wurde bei Ratten ab einer Dosis von 5000 mg/kg KG beobachtet.

Zielorgane der toxischen Wirkung nach subchronischer oraler Verabreichung des Wirkstoffes an Ratten, Mäuse und Hunde waren die Leber, die Schilddrüse und die Nieren (erhöhtes Organgewicht, histopathologische Befunde wie Degeneration, Hypertrophie und Hyperplasie, Veränderungen klinisch-chemischer Parameter) sowie das Blut (Anämie, Thrombozytopenie).

Weitere wesentliche Befunde in den Studien zur Kurzzeittoxizität waren eine Verminderung von Futtermittelaufnahme und Körpergewichtszunahme, herabgesetzte Plasmaspiegel der Schilddrüsenhormone T3 und T4 sowie bei Hunden auch klinische Symptome (Tremor).

Als niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt wurde 8 mg/kg KG/Tag in der 12-Monate-Studie an Hunden ermittelt. Substanzwirkungen (erhöhtes Schilddrüsengewicht und Hypertrophie des Follikel epithels; klinisch-chemische Veränderungen) wurden in dieser Studie ab einer Dosis von 40 mg/kg KG/Tag beobachtet.

Mehrere Studien mit Thiophanat-Methyl sowohl *in vitro* (Mikronukleustest an peripheren Humanlymphozyten mit speziellen Untersuchungen auf die Induktion von Aneuploidie) als auch *in vivo* (Mikrokerntest an Mäusen) erbrachten Hinweise auf numerische Chromosomenaberrationen. Diese Befunde werden auf die aneugene Aktivität des Metaboliten Carbendazim zurückgeführt. Für mutagene Effekte mit einem solchen Wirkmechanismus wird die Existenz eines Schwellenwertes angenommen, der für Carbendazim im Bereich von 6 µg/ml *in vitro* und bei 50 mg/kg KG *in vivo* liegt. Die aneugene Aktivität von Thiophanat-Methyl ist deutlich geringer, da der Wirkstoff nur zu einem Teil zu Carbendazim-haltigen Verbindungen verstoffwechselt wird.

Aneuploidie trat dementsprechend auch erst in höheren Konzentrationen bzw. Dosierungen als in den entsprechenden Studien mit Carbendazim auf. Da für die Risikoabschätzung die Schwellenwerte von Carbendazim herangezogen werden, ergibt sich für Thiophanat-Methyl ein hinreichend großer Sicherheitsabstand zu der bei seiner Anwendung oder aufgrund von Rückständen zu erwartenden Exposition.

Darüber hinaus ergaben sich keine Anhaltspunkte für weitere erbgutverändernde Eigenschaften des Wirkstoffes.

Zielorgane der toxischen Wirkung nach chronischer oraler Verabreichung an Ratten und Mäuse waren die Schilddrüse und die Leber (Befunde: erhöhtes Organgewicht, histologische und klinisch-chemische Veränderungen). Weitere wesentliche Befunde in den Studien zur chronischen Toxizität waren Anämie, verminderte Futteraufnahme und Körpergewichtszunahme sowie eine insgesamt erhöhte Mortalität.

Die Prüfung auf Kanzerogenität erfolgte in Langzeitstudien an Ratten und Mäusen. In der Studie an Ratten wurde bei den Tieren der oberen Dosisgruppen ab ca. 50 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 1200 mg/kg im Futter) eine erhöhte Inzidenz von Schilddrüsentumoren beobachtet. Bei Mäusen traten in sehr hohen Dosierungen ab etwa 460 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 3000 mg/kg im Futter) vermehrt Leberadenome auf.

Als niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt wurde 8,8 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 200 mg/kg im Futter) in der Studie über 24 Monate an Ratten ermittelt. Substanzwirkungen (Hypertrophie und Hyperplasie der Schilddrüsenfollikel, statistisch nicht signifikanter Anstieg der Inzidenz von Schilddrüsentumoren; erhöhtes Organgewicht von Leber und Niere, klinisch-chemische Veränderungen; vermindertes Körpergewicht) wurden in dieser Studie ab einer Dosis von etwa 50 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 1200 mg/kg im Futter) beobachtet.

In den Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität (Mehrgenerationenstudie) an Ratten wurde ab einer Dosis von ca. 46 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 630 mg/kg im Futter) ein verringertes Geburtsgewicht festgestellt; darüber hinaus kam es auch bei den erwachsenen Nachkommen in der F1-Generation zu Wirkungen (histologische Befunde, Organgewichtszunahme) auf die Leber und die Schilddrüse. Diese Effekte wurden nur in einem Dosisbereich beobachtet, der auch für die Elterntiere toxisch war. Als niedrigste relevante Dosis ohne reproduktionstoxische Effekte wurde etwa 15 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 200 mg/kg im Futter) ermittelt.

In den Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität (Embryotoxizität, Teratogenität) an Ratten und Kaninchen waren bei den Feten keine substanzbedingten Effekte zu beobachten. Als niedrigste relevante Dosis ohne entwicklungstoxische Wirkung wurde 20 mg/kg KG/Tag in der Studie zur Entwicklungstoxizität an Kaninchen ermittelt, d.h. die höchste an dieser Spezies geprüfte Dosierung.

Das Auslösen von verzögerter peripherer Neuropathie ist aufgrund der chemischen Struktur des Wirkstoffes nicht zu erwarten. Spezielle Untersuchungen zur akuten oder subchronischen Neurotoxizität wurden nicht durchgeführt, da sich aus der Gesamtheit der Befunde toxikologischer Studien keine Hinweise auf neurotoxische Eigenschaften des Wirkstoffes ergaben.

Bei Ratten wurden eine Induktion mikrosomaler Leberenzyme durch den Wirkstoff und ein Einfluss auf die Hypophyse-Schilddrüse-Achse festgestellt, der der in anderen Studien beobachteten Verringerung des T4-Plasmaspiegels und der über einen feed-back-Mechanismus nachfolgenden hormonellen Stimulation der Schilddrüse zugrunde liegen dürfte.

Zum Metaboliten Carbendazim (MBC) liegt eine vollständige toxikologische Datenbasis vor. Mit einigen "Nicht-MBC"-Metaboliten wurden Untersuchungen zur akuten Toxizität und Gentoxizität (Ames-Test auf Genmutationen) durchgeführt, die keine Hinweise auf ein im Vergleich zur Muttersubstanz höheres Risiko erbracht haben.

Arbeitsmedizinische Untersuchungen der Beschäftigten bei der Herstellung und Formulierung des Wirkstoffes ergaben keine Hinweise auf Gesundheitsschäden durch den Umgang mit dem Wirkstoff.

Grenzwerte

Bezeichnung	Wert	Studie / Tierart	SF
ADI *	0,08 mg/kg KG	1 Jahr / Hund; zusätzlich untersetzt von 2 Jahre / Ratte	100
AOEL sys.	0,08 mg/kg KG/Tag	1 Jahr / Hund	100
ARfD *	0,2 mg/kg KG	Entwicklungstoxizität und Teratogenität / Kaninchen	100

\* Da die Rückstände von Thiophanat-Methyl als Carbendazim bestimmt werden, gelten für praktische Zwecke (Überwachung) die für diesen Wirkstoff festgelegten Grenzwerte, d.h. ein ADI und eine ARfD von jeweils 0,02 mg/kg KG, für deren Ableitung ein Sicherheitsfaktor von 500 herangezogen wurde.

Carbendazim

Der Wirkstoff Carbendazim wurde nach den heute üblichen Anforderungen toxikologisch umfassend untersucht. Carbendazim ist gegenwärtig Gegenstand der EU-Bewertung.

Carbendazim wurde nach oraler Verabreichung an Ratten zu etwa 80 % absorbiert, nahezu vollständig metabolisiert und innerhalb von 3 Tagen zu 98 % ausgeschieden (zu etwa 70 % über den Urin, zu etwa 30 % über die Faeces). Die höchsten Rückstände wurden in Leber und

Niere nachgewiesen. Es liegen keine Hinweise auf eine Anreicherung des Wirkstoffes im Organismus vor.

Untersuchungen zur Aufnahme des Wirkstoffes durch die Haut ergaben eine dermale Absorptionsrate von etwa 1 %.

Bei einmaliger Verabreichung zeigte Carbendazim eine geringe orale Toxizität: LD<sub>50</sub> oral (Ratte): > 10000 mg/kg Körpergewicht, eine geringe dermale Toxizität: LD<sub>50</sub> dermal (Ratte): > 2000 mg/kg Körpergewicht sowie eine geringe inhalative Toxizität: LC<sub>50</sub> inhalativ (Ratte): > 5,6 mg/l Luft (4 Stunden Exposition).

Nach der akut oral einzigen getesteten Dosis von 10000 mg/kg Körpergewicht zeigten die weiblichen Tiere ein verringertes Körpergewicht und struppiges Fell, Mortalität trat nicht auf.

Nach EU-Kriterien erwies sich der Wirkstoff als nicht hautreizend, als nicht augenreizend und als nicht hautsensibilisierend.

Zielorgane der toxischen Wirkung nach subchronischer oraler Verabreichung des Wirkstoffes an Ratten und Hunde waren Leber und Testes (erhöhtes Lebergewicht, Hemmung der Spermato-genese; beim Hund Cholesterin, AP und ALAT im Blut erhöht, Gerinnungszeit erniedrigt, Hepatozytenhypertrophie und -vakuolisierung, chronische Hepatitis, Leberzirrhose). Weiterer wesentlicher Befund in den Studien zur Kurzzeittoxizität war eine verringerte Körpergewichtszunahme.

Als niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt wurde 10 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 300 mg/kg im Futter) in der 90-Tage-Studie und der 2-Jahre-Studie an Hunden ermittelt. Substanzwirkungen (Cholesterin und AP im Blut erhöht, chronische Hepatitis) wurden in den 1- und 2-Jahre-Studien an Hunden ab einer Dosis von 13 - 17 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 500 mg/kg im Futter) beobachtet.

Nach subchronischer dermaler Verabreichung in einer 10-Tage-Studie am Kaninchen wurde bis zur höchsten Dosis von 2000 mg/kg Körpergewicht/Tag kein schädlicher Effekt beobachtet.

Die sehr zahlreichen *In-vitro*- und *In-vivo*-Mutagenitätstests mit Carbendazim ergaben keine Anhaltspunkte für Genmutationen, strukturelle Chromosomenaberrationen oder Interaktionen mit der DNS. Dagegen ergaben die Untersuchungen eindeutig, dass Carbendazim numerische Chromosomenaberrationen (Aneuploidie und Polyploidie) hervorruft. Der Wirkungsmechanismus beruht auf der Bindung des Carbendazim an das Tubulin, was in der Folge zu einer Störung der mitotischen Spindelbildung führt. Von einer Schwellendosis für diese Spindelgiftwirkung ist auf Basis von *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen auszugehen, so dass ADI, AOEL und ARfD festgelegt werden können.

Zielorgane der toxischen Wirkung nach chronischer oraler Verabreichung an Ratten und Mäuse waren Leber und rote Blutzellen (erhöhtes Lebergewicht, AP und ALAT im Blut erhöht, Leberzellhypertrophie und -nekrose, Pericholangitis und Cholangiohepatitis; Anämie). Weiterer we-

sentlicher Befund in den Studien zur chronischen Toxizität war eine verringerte Körpergewichtszunahme.

Krebserzeugende Eigenschaften wurden in mehreren Langzeitstudien an Ratten und Mäusen geprüft. In zwei Studien mit unterschiedlichen Mäusestämmen wurden im hepatotoxischen Bereich erhöhte Inzidenzen von Lebertumoren ab einer Dosis von 80 (männl.) – 125 (weibl.) mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 500 mg/kg im Futter) beobachtet. Eine weitere Studie mit einem dritten Mäusestamm sowie die beiden Studien an Ratten erbrachten keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung des Wirkstoffes.

Als niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt nach chronischer oraler Verabreichung wurde 22 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 500 mg/kg im Futter) in der Studie über 2 Jahre an Ratten ermittelt. Substanzwirkungen (verringertes Körpergewicht, Lebereffekte, Anämie) wurden in dieser Studie ab einer Konzentration von 5000 mg/kg im Futter (Angaben über die Futter- bzw. Substanzaufnahme fehlen für diese Gruppe) beobachtet.

In den Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität (Mehrgenerationenstudie) an Ratten wurden ab einer Dosis von etwa 220 - 240 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 5000 mg/kg im Futter) verringerte Körpergewichte der Nachkommen festgestellt. Dieser Effekt wurde nur im Dosisbereich beobachtet, der auch für die Elterntiere toxisch war (verringerte Körpergewichtszunahme, verringerte Fertilität der männlichen Tiere aufgrund verringerter Hodengewichte, reduzierter Spermatogenese und hormonellen Störungen). Als niedrigste relevante Dosis ohne reproduktionstoxische Effekte wurde 100 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 2000 mg/kg im Futter) ermittelt.

In den Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität (Embryotoxizität, Teratogenität) wurden ab einer Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht/Tag folgende Effekte festgestellt: erhöhte Resorptionsraten, verringerte Anzahl lebender Feten, verringerte Fetengewichte, Ossifikationsverzögerung; erhöhte Inzidenzen von Missbildungen (Ratte: ab 90 mg/kg Körpergewicht/Tag Hydrocephalus, Anophthalmie, Kaninchen: ab 125 mg/kg Körpergewicht/Tag Skelettmissbildungen, Hamster: ab 75 mg/kg Körpergewicht/Tag Exencephalie). Die fetotoxischen Effekte traten auch unterhalb maternaltoxischer Dosierungen auf, während die Missbildungsraten nur im maternaltoxischen Bereich beobachtet wurden. Als niedrigste relevante Dosis ohne entwicklungstoxische Wirkung wurde 10 mg/kg Körpergewicht/Tag in den Studien zur Entwicklungstoxizität an Ratten und Kaninchen ermittelt.

Mehrere Teratogenitätsstudien an Ratten und Kaninchen mit einer Verabreichung des Wirkstoffes über das Futter ergaben – auch bei höherer Dosierung als in den Studien mit Schlundsondenapplikation - eine geringere Empfindlichkeit der Tiere und keine teratogenen Effekte.

In einer akuten Untersuchung zur Neurotoxizität am Huhn wurden bei 5000 mg/kg Körpergewicht vorübergehend Ataxie und Beinschwäche beobachtet. Aus den Histologiebefunden dieser Studie sowie aus der Gesamtheit der Befunde toxikologischer Studien ergaben sich jedoch keine Hinweise auf eine neurotoxische Wirkung von Carbendazim.

In speziellen Studien wurde durch Carbendazim bedingte Enzyminduktion der Leber sowie eine Beeinträchtigung der Zellatmungsfunktion nachgewiesen.

Arbeitsmedizinische Untersuchungen der Beschäftigten bei der Herstellung und Formulierung von Carbendazim ergaben keine Hinweise auf Gesundheitsschäden durch den Umgang mit dem Wirkstoff.

#### Grenzwerte

Bezeichnung	Wert	Studie / Tierart	SF
ADI	0,02 mg/kg KG	90 Tage / Hund und 2 Jahre / Ratte, Kaninchen, Studien zur Entwicklungstoxizität	500
AOEL	0,04 mg/kg KG/Tag	Ratte, Kaninchen, Studien zur Entwicklungstoxizität NOAEL Missbildungen (20 mg/kg Körpergewicht/Tag)	250 500
ARfD	0,02 mg/kg KG	90 Tage / Hund und 2 Jahre / Ratte, Kaninchen, Studien zur Entwicklungstoxizität	500

#### Aufnahmeberechnung

Die Abschätzung des akuten und chronischen Risikos für Thiophanat-methyl und Carbendazim erfolgt auf der Grundlage der Grenzwerte für den Wirkstoff Carbendazim.

Die akute Referenzdosis von Carbendazim wird bei der festgesetzten Höchstmenge für Honig voraussichtlich nicht überschritten. Verzehrsmengen für Honig liegen in den Modellen zur Abschätzung eines akuten Risikos nicht vor, für Kleinkinder (14,5 kg KG) wäre eine Überschreitung der ARfD erst bei einem Verzehr von mehr als 450 g Honig am Tag zu erwarten.

Die aus den bereits geltenden EG-Höchstmengen errechnete theoretische maximale Aufnahme (TMDI) schöpft den ADI-Wert von Carbendazim zu etwa 175 % aus; errechnet anhand der Lebensmittelmenge, die ein 4- bis 6-jähriges Mädchen (Körpergewicht 13,5 kg) täglich verzehrt. Eine Verfeinerung der Risikobewertung ergibt eine nationale geschätzte tägliche Aufnahme (NEDI), die den ADI-Wert zu nur etwa 93% ausschöpft, berechnet mit den Verzehrsmengen eines 4- bis 6-jähriges Mädchen (Körpergewicht 13,5 kg). Verzehrsmengen für Honig liegen im deutschen Modell zur Abschätzung eines chronischen Risikos nicht vor. Unter Zugrundelegung einer täglichen Verzehrsmenge für Honig von 1,3 g aus dem WHO European Diet Modell erhöht sich die Auslastung des ADI durch Rückstände in Honig um weniger als 1%.

Buchstabe b) 2,4-DB

Die Festsetzung von Höchstmengen für bestimmte Lebensmittel tierischer Herkunft in dieser Position wie auch in den nachfolgend aufgeführten Positionen

Oxasulfuron

Pendimethalin

erfolgt auf Grund der Umsetzung der Richtlinie 2003/113/EG der Kommission vom 3. Dezember 2003 zur Änderung der Anhänge der Richtlinien 86/363/EWG, 86/363/EWG und 90/642/EWG des Rates hinsichtlich der Festsetzung von Höchstgehalten an Rückständen von bestimmten Schädlingsbekämpfungsmitteln in und auf Getreide, Lebensmitteln tierischen Ursprungs und bestimmten Erzeugnissen pflanzlichen Ursprungs, einschließlich Obst und Gemüse (ABl. EU Nr. L 324, S. 24) sowie der Berichtigung der Richtlinie 2003/113/EG der Kommission vom 3. Dezember 2003 zur Änderung der Anhänge der Richtlinien 86/362/EWG, 86/363/EWG und 90/642/EWG des Rates hinsichtlich der Festsetzung von Höchstgehalten an Rückständen von bestimmten Schädlingsbekämpfungsmitteln in und auf Getreide, Lebensmitteln tierischen Ursprungs und bestimmten Erzeugnissen pflanzlichen Ursprungs, einschließlich Obst und Gemüse (ABl. EU Nr. L 104 S. 135)

Buchstabe c) Fenamiphos

Die Festsetzung von Höchstmengen für bestimmte Lebensmittel tierischer Herkunft in dieser Position erfolgt auf Grund der Umsetzung der Richtlinie 2004/2/EG der Kommission vom 9. Januar 2004 zur Änderung der Richtlinien 86/362/EWG, 86/363/EWG und 90/642/EWG des Rates hinsichtlich der Höchstgehalte an Rückständen von Fenamiphos (ABl. EU L 14, S. 10).

Buchstabe d) Oxasulfuron

Siehe Begründung zu Buchstabe b): 2,4-DB

Buchstabe e) Parathion-Methyl

Die Festsetzung von Höchstmengen für bestimmte Lebensmittel tierischer Herkunft in dieser Position erfolgt auf Grund der Umsetzung der Richtlinie 2003/118/EG der Kommission vom 5. Dezember 2003 zur Änderung der Richtlinien 76/895/EWG, 86/362/EWG, 86/363/EWG und 90/642/EWG des Rates hinsichtlich der Höchstgehalte an Rückständen von Acephat, 2,4-D und Parathion-Methyl (ABl. EU L 327, S. 25).

Buchstabe f) Pendimethalin

Siehe Begründung zu Buchstabe b): 2,4-DB

Nummer 3:

Zu Anlage 2 Liste A

Buchstabe a) Abamectin

Die Änderung dieser Position sowie der nachfolgend aufgeführten Position

Triadimefon, Triadimenol

erfolgt auf Grund der Umsetzung der Berichtigung der Richtlinie 2002/79/EG der Kommission vom 2. Oktober 2002 zur Änderung der Anhänge der Richtlinien 76/895/EWG, 86/362/EWG, 86/363/EWG und 90/642/EWG des Rates hinsichtlich der Festsetzung von Höchstgehalten an Rückständen von Schädlingsbekämpfungsmitteln auf und in Getreide, Lebensmitteln tierischen Ursprungs und bestimmten Erzeugnissen pflanzlichen Ursprungs einschließlich Obst und Gemüse (ABl. EU Nr. L 342 S. 58, vom 30.12.2003).

Buchstabe b) Acephat

Die Änderung dieser Position sowie der nachfolgend aufgeführten Positionen

2,4-D

Parathion-methyl, Paraoxon-methyl

erfolgt auf Grund der Umsetzung der Richtlinie 2003/118/EG der Kommission vom 5. Dezember 2003 zur Änderung der Anhänge der Richtlinien 76/895/EWG, 86/362/EWG, 86/363/EWG und 90/642/EWG des Rates hinsichtlich der Höchstgehalte an Rückständen von Acephat, 2,4-D und Parathion-Methyl (ABl. EU Nr. L 327 S. 25).

Buchstabe c) Aclonifen

Festsetzung einer Höchstmenge für Karotten, Pastinaken, Petersilienwurzel und teeähnliche Erzeugnisse für einen in der Bundesrepublik Deutschland in zugelassenen Pflanzenschutzmitteln enthaltenen Wirkstoff.

Die Position "Aclonifen" wird wie folgt ergänzt:

0,1 mg/kg Karotten, Pastinaken, Petersilienwurzel, teeähnliche Erzeugnisse.

Allgemeines

Aclonifen ist ein systemisch wirkender herbizider Wirkstoff der in vielen Kulturen eingesetzt wird. In der Bundesrepublik Deutschland sind Pflanzenschutzmittel mit dem Wirkstoff Aclonifen

für die Anwendung in Kulturen von Kartoffeln, Mais, Raps, Gemüse- und Futtererbsen, Dicke Bohnen, Ackerbohnen, Sonnenblumen, frischen Kräutern (Dill, Gewürzfenchel, Schnittpetersilie, Kümmel und Gewürzen (Körnerdill, Körnerfenchel, Kümmel) zugelassen bzw. genehmigt.

Es wurden Anträge auf Genehmigung nach § 18 Pflanzenschutzgesetz für die Anwendung bei Karotten, Pastinaken, Petersilienwurzel, Minze-Arten und Gemeine Ringelblume (Lückenindikationen) gestellt.

Die festgesetzte Höchstmenge für Karotten, Pastinaken, Petersilienwurzel beruht auf Daten aus Rückstandsversuchen nach Guter Landwirtschaftlicher Praxis in überwachten Feldversuchen an Karotten. Diese Daten können auf Grund der EU-Leitlinie 1697/VI/97 für die Bewertung der Rückstandssituation in Pastinaken, Petersilienwurzel verwendet werden.

Die festgesetzte Höchstmenge für teeähnliche Erzeugnisse beruht auf Daten aus Rückstandsversuchen nach Guter Landwirtschaftlicher Praxis in überwachten Feldversuchen an Pfefferminze, Zitronenmelisse und Ringelblume.

#### Analytik

Für die Rückstandsanalyse von Aclonifen existieren unterschiedliche Analysemethoden, die nach Extraktion mit unterschiedlichen Lösungsmitteln die Bestimmung mittels stickstoffspezifischem Detektor erlauben. Aclonifen ist mit der DFG Multimethode S19 bestimmbar.

#### Metabolismus in der Pflanze

Untersuchungen zur Aufnahme und Verteilung sowie zum Metabolismus wurden mit am Phenyl-Ring radioaktiv markiertem Wirkstoff in Getreide und Kartoffeln durchgeführt.

Aclonifen wird zu zahlreichen polaren Substanzen abgebaut, von denen zum Zeitpunkt der Ernte keine 10 % des Gesamtrückstandes erreicht. Hauptmetabolit ist das 2-Chlor-6-nitro-3-(4'-hydroxy)phenoxyanilin, das über eine Zwischenstufe weiter zerfällt.

Aufgrund der starken Metabolisierung und der Ergebnisse aus überwachten Feldversuchen, wonach die Rückstände von 2-Chlor-6-nitro-3-(4'-hydroxy)phenoxyanilin analytisch nicht bestimmbar sind, ist eine Einbeziehung der Metaboliten in die Rückstandsdefinition für die Höchstmenge nicht erforderlich.

#### Toxikologie

Der Wirkstoff Aclonifen wurde nach den heute üblichen Anforderungen toxikologisch umfassend untersucht.

Aclonifen wurde nach oraler Verabreichung an Ratten zu etwa 80 % (biliäre und renale Exkretion) absorbiert, intensiv metabolisiert und innerhalb von 2 Tagen nahezu vollständig ausgeschieden (60 - 65 % über den Urin, 35 - 38 % über die Faeces). 168 h nach Verabreichung waren geringe Rückstandsmengen (<1% Gesamtdosis) vor allem in der Leber und Niere nachweisbar. Die Metabolisierung erfolgte durch Hydroxylierung, Reduktion der Nitro-Gruppe, Acetylierung und Methylierung. Sowohl Ausgangssubstanz als auch Metabolite wurden im Urin hauptsächlich als Sulfat- bzw. Glucuronidkonjugate gefunden.

Aclonifen zeigte eine geringe akute Toxizität: LD50 oral (Ratte): >5000 mg/kg Körpergewicht; LD50 dermal (Ratte): >5000 mg/kg Körpergewicht; LC50 inhalativ (Ratte): >5,06 mg/l Luft (4 h). Nach oraler Gabe wurden folgende klinische Symptome beobachtet: verminderte Aktivität, gelbliche Verfärbung im Anogenitalbereich und gelegentlich Dyspnoe, Ataxie und Piloerektion. Aclonifen erwies sich als nicht hautreizend, als nicht augenreizend, aber als hautsensibilisierend.

Die toxikologischen Eigenschaften nach subchronischer und chronischer Applikation des Wirkstoffes wurden an Ratten, Mäusen und Hunden geprüft. Nach längerer Verabreichungsdauer kam es zu Wirkungen auf die Harnblase, die Schilddrüse, die Nieren und die Leber, die mit Veränderungen klinisch-chemischer Merkmalswerte (Cholesterinspiegel und Aktivität einiger Leberenzyme erhöht) und mit morphologischen Veränderungen (Hyperplasie der Harnblasenschleimhaut, erhöhtes Organgewicht) verbunden waren. Als niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt wurde 2 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 40 mg/kg im Futter) im Langzeit-Versuch an Ratten ermittelt.

Aus *In-vitro*-Kurzzeittests an Bakterien und Säugerzellen sowie *In-vivo*-Kurzzeittests an Säugern ergaben sich keine Anhaltspunkte für erbgutverändernde und krebserzeugende Eigenschaften des Wirkstoffes.

Die Prüfung auf krebserzeugende Eigenschaften im Langzeit-Tierversuch erfolgte an Ratten und an Mäusen. Die Studie an Ratten erbrachte keine gesicherten Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Aclonifen. Zwar kam es bei den männlichen Tieren zu einer erhöhten Inzidenz von C-Zelltumoren der Schilddrüse, deren Anstieg aber nicht dosisabhängig war und die nur in der mittleren und unteren Dosierung knapp oberhalb des Bereiches der historischen Kontrollwerte lag. In der Studie an Mäusen wurde nur bei den Tieren in der höchsten Dosisgruppe von 700 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 7000 mg/kg im Futter) eine erhöhte Inzidenz von Blasentumoren beobachtet; eine Dosis von 70 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 700 mg/kg im Futter) war ohne schädlichen Effekt.

In den Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität (Mehrgenerationenstudie) wurde festgestellt, dass für die Elterntiere toxische Aclonifen-Dosen zu vermindertem Geburtsgewicht und verzögerter Körpergewichtsentwicklung der Nachkommen führten; eine Dosis von 25 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 500 mg/kg im Futter) war ohne schädlichen Effekt. Die Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität (Embryotoxizität, Teratogenität) ergaben keine Anhaltspunkte für fruchtschädigende Eigenschaften bei Dosierungen, die nicht für die Muttertiere toxisch waren.

Arbeitsmedizinische Untersuchungen der Beschäftigten bei der Herstellung und Formulierung von Aclonifen ergaben keine Hinweise auf Gesundheitsschäden durch den Umgang mit dem Wirkstoff. Berichte über Vergiftungsfälle beim Menschen liegen nicht vor.

#### Grenzwerte

Bezeichnung	Wert	Studie / Tierart	SF / OA
ADI	0,01 mg/kg KG	Ratte / 2 Jahre	200
AOEL sys.	0,03 mg/kg KG/Tag	Ratte / 90 Tage Hund / 26 Wochen	100
ARfD	Nicht erforderlich wegen geringer akuter Toxizität		

#### Aufnahmeberechnung

Die aus der festgesetzten Höchstmenge für Karotten, Pastinaken, Petersilienwurzel und teeähnliche Erzeugnisse und den bereits geltenden Höchstmengen errechnete theoretische maximale Aufnahme schöpft den ADI-Wert (duldbare tägliche Aufnahme) zu weniger als 10 % aus; errechnet anhand der Lebensmittelmenge, die ein 4- bis 6-jähriges Mädchen (Körpergewicht 13,5 kg) täglich verzehrt.

#### Buchstabe d) Brompropylat

Die Änderung dieser Position erfolgt auf Grund der Umsetzung der Richtlinie 2004/59/EG der Kommission vom 23. April 2004 zur Änderung der Richtlinie 90/642/EWG des Rates bezüglich der darin festgesetzten Rückstandshöchstgehalte von Brompropylat (ABl. EU L 120 S. 30).

#### Zu e) Clopyralid

Festsetzung einer spezifischen Höchstmenge für teeähnliche Erzeugnisse für einen in der Bundesrepublik Deutschland in zugelassenen Pflanzenschutzmitteln enthaltenen Wirkstoff.

Die Position "Clopyralid" wird wie folgt ergänzt:

5 mg/kg teeähnliche Erzeugnisse.

#### Allgemeines

Clopyralid ist ein systemisch wirkender herbizider Wirkstoff der in vielen Kulturen eingesetzt wird. In der Bundesrepublik Deutschland sind Pflanzenschutzmittel mit dem Wirkstoff Clopyralid für die Anwendung in Kulturen von Futter- und Zuckerrüben, Mais, Raps und Erdbeeren zugelassen. Es wurde ein Antrag auf Genehmigung nach § 18 Pflanzenschutzgesetz für die Anwendung bei Minze-Arten und Johanniskraut (Lückenindikation) gestellt.

Die festgesetzte Höchstmenge für teeähnliche Erzeugnisse beruht auf Daten aus Rückstandsversuchen nach Guter Landwirtschaftlicher Praxis in überwachten Feldversuchen an Pfefferminze, Zitronenmelisse und Johanniskraut.

#### Analytik

Nach Angaben des Herstellers können unterschiedliche Methoden eingesetzt werden, die zur Bestimmung von Clopyralid nach Extraktion und Derivatisierung mittels GC/MS geeignet sind. Zur Bestimmung von Rückständen des Wirkstoffes Clopyralid in Pflanzenmaterialien stehen also geeignete analytische Methoden für die Überwachung von Höchstmengen zur Verfügung.

#### Metabolismus in der Pflanze

Untersuchungen zur Aufnahme und Verteilung sowie zum Metabolismus wurden mit radioaktiv markiertem Wirkstoff (2,6-<sup>14</sup>C-Markierung) an Mais-, Raps-, Zuckerrüben-, Gersten-, Weizen- und Graspflanzen durchgeführt.

Der Wirkstoff wird schnell über die behandelten Blätter aufgenommen. Eine hohe relative Luftfeuchte begünstigt die Aufnahme. In der Pflanze ist der Wirkstoff sehr mobil, wird schnell in alle Teile der Pflanze transportiert und im meristematischen Gewebe angereichert. Auch aus dem Boden wird der unveränderte Wirkstoff aufgenommen. Im Boden entstehende Metaboliten werden dagegen von der Pflanze nicht aufgenommen.

In Gerste, Weizen, Mais, Raps, Zuckerrüben, Kopfkohl und Gras konnte kein Abbau zu signifikanten Mengen eines oder mehrerer Metaboliten festgestellt werden.

In den unterschiedlichen Matrices wurde jeweils nur der unveränderte Wirkstoff identifiziert. Daraus ergibt sich, dass nur der Wirkstoff selbst Bedeutung bei der Festlegung der Rückstandsdefinition hat.

#### Toxikologie

Der Wirkstoff wurde nach den heute üblichen Anforderungen toxikologisch umfassend untersucht, so dass eine Bewertung der möglichen Gesundheitsgefahren und des gesundheitlichen Risikos (einschließlich des Risikos für Kinder) möglich ist.

Clopyralid wurde bei Ratten nach oraler Gabe (1x 5 mg/kg KG) nahezu vollständig absorbiert und innerhalb von 24 h zu 79 - 96 % mit dem Urin wieder ausgeschieden. Bei einer Gabe von 1x 10 mg/kg KG wurde eine Halbwertszeit von 4 h festgestellt. Mehrfachgaben hatten keinen Einfluß auf die Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse. 3 Tage nach der letzten Wirkstoffgabe betrug der Rückstand <0,01 %.

Clopyralid besitzt eine geringe akute Toxizität: die orale LD<sub>50</sub> beträgt bei Ratten >5000 mg/kg Körpergewicht; die dermale LD<sub>50</sub> beträgt bei Ratten >2000 mg/kg Körpergewicht; die inhalative LC<sub>50</sub> beträgt bei Ratten >1 mg/l (4 h).

Es wurden bei Kaninchen keine haut-, jedoch augenreizende Wirkung und bei Meerschweinchen keine sensibilisierende Wirkung festgestellt.

Die toxikologischen Eigenschaften nach subchronischer und chronischer Applikation des Wirkstoffes wurden an Ratten, Mäusen und Hunden geprüft. Nach längerer Verabreichungsdauer kam es zu Wirkungen auf die Leber, die Magenschleimhaut und das Blutbild, die mit Veränderungen klinisch-chemischer Merkmalswerte (Senkung der Zahl roter Blutkörperchen, der Hämoglobinkonzentration, des Hämatokrit und der Serumproteine) und mit morphologischen Veränderungen (Anstieg des Lebergewichtes und geringe Magenschleimhautveränderungen in Form von Hyperplasie und Epithelverdickung) verbunden waren.

Die Prüfung auf Kanzerogenität erfolgte in Langzeitstudien an Ratten und Mäusen. Die Studien erbrachten keine Hinweise auf krebserzeugende Eigenschaften des Wirkstoffes.

Als niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt wurde 15 mg/kg KG/Tag in der Studie über 24 Monate an Ratten ermittelt.

Aus *In-vitro*-Kurzzeittests an Bakterien und Säugerzellen sowie *In-vivo*-Kurzzeittests an Säugern ergaben sich keine Anhaltspunkte für erbgutverändernde und krebserzeugende Eigenschaften des Wirkstoffes.

In den Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität (Mehrgenerationenstudie) an Ratten wurden keine schädlichen Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit und auf die Entwicklung der Nachkommen festgestellt. Als niedrigste relevante Dosis ohne reproduktionstoxische Effekte wurde 1500 mg/kg KG/Tag ermittelt.

In den Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität (Embryotoxizität, Teratogenität) an Kaninchen wurden bei der höchsten Dosis von 250 mg/kg KG/Tag folgende Effekte bei den Nachkommen festgestellt: 8 % der Feten aus 3 Würfen Hydrozephalus. Diese Effekte wurden nur im maternaltoxischen Dosisbereich beobachtet. Als niedrigste relevante Dosis ohne entwicklungstoxische Wirkung wurde 110 mg/kg KG/Tag in der Studie zur Entwicklungstoxizität an Kaninchen ermittelt.

Spezielle Untersuchungen zur akuten oder subchronischen Neurotoxizität wurden nicht durchgeführt, da sich aus der Gesamtheit der Befunde toxikologischer Studien keine Hinweise auf neurotoxische Eigenschaften des Wirkstoffes ergaben.

Aus den Ergebnissen der vorgelegten Studien ergeben sich keine Hinweise auf nicht vertretbare Auswirkungen des Wirkstoffes auf den Hormonhaushalt von Mensch und Tier, so dass keine zusätzlichen Untersuchungen zu dieser Thematik durchgeführt wurden.

Arbeitsmedizinische Untersuchungen der Beschäftigten bei der Herstellung und Formulierung des Wirkstoffes ergaben keine Hinweise auf Gesundheitsschäden durch den Umgang mit dem Wirkstoff.

#### Grenzwerte

Bezeichnung	Wert	Studie / Tierart	SF / OA
ADI	0,15 mg/kg KG	Langzeitstudie, Ratte	100
AOEL sys.	1,5 mg/kg KG/Tag	90-Tage-Studie, Ratte	100
ARfD	Nicht erforderlich wegen geringer akuter oraler Toxizität		

#### Aufnahmeberechnung

Bezogen auf die akute Referenzdosis sind keine Berechnungen erforderlich, da aufgrund der geringe akuten oralen Toxizität von Clopyralid diese nicht festgelegt wurde.

Die aus den festgesetzten und den bereits geltenden Höchstmengen errechnete potentielle maximale tägliche Aufnahme schöpft den ADI-Wert zu etwa 1 % aus; errechnet anhand der Lebensmittelmenge, die ein 4- bis 6-jähriges Mädchen (Körpergewicht 13,5 kg) täglich verzehrt.

#### Buchstabe f) Cyazofamid

Die Festsetzung von Höchstmengen für bestimmte Lebensmittel pflanzlicher Herkunft dieser Position sowie der nachfolgend aufgeführten Positionen

2,4 DB	Ethoxysulfuron
Foramsulfuron	Imazamox
Linuron	Oxadiargyl
Oxasulfuron	Pendimethalin

erfolgt auf Grund der Umsetzung der Richtlinie 2003/113/EG der Kommission vom 3. Dezember 2003 zur Änderung der Anhänge der Richtlinien 86/362/EWG, 86/363/EWG und 90/642/EWG des Rates hinsichtlich der Festsetzung von Höchstgehalten an Rückständen von bestimmten Schädlingsbekämpfungsmitteln in und auf Getreide, Lebensmitteln tierischen Ursprungs und bestimmten Erzeugnissen pflanzlichen Ursprungs, einschließlich Obst und Gemüse (ABl. EU Nr. L 324 S. 24) sowie auf Grund der Berichtigung der Richtlinie 2003/113/EG der Kommission vom 3. Dezember 2003 zur Änderung der Anhänge der Richtlinien 86/362/EWG, 86/363/EWG und 90/642/EWG des Rates hinsichtlich der Festsetzung von Höchstgehalten an Rückständen von bestimmten Schädlingsbekämpfungsmitteln in und auf Getreide, Lebensmitteln tierischen Ursprungs und bestimmten Erzeugnissen pflanzlichen Ursprungs, einschließlich Obst und Gemüse (ABl. EU Nr. L 104 S. 135, vom 8.4.2004),

#### Buchstabe g) Cycloxydim

Festsetzung einer Höchstmenge für Kohl-, Speiserüben und Rote Bete für einen in der Bundesrepublik Deutschland in zugelassenen Pflanzenschutzmitteln enthaltenen Wirkstoff.

In der Position Cycloxydim werden folgende Höchstmengen neu festgesetzt:

0,1 mg/kg Kohlrüben, Speiserüben, Rote Rüben.

#### Allgemeines

Cycloxydim ist ein systemisch wirkender herbizider Wirkstoff, der weltweit in vielen Kulturen eingesetzt wird. In der Bundesrepublik Deutschland sind Pflanzenschutzmittel mit dem Wirkstoff Cycloxydim für die Anwendung in Kulturen von Futter- und Zuckerrüben, Kartoffeln, Raps und Mais sowie Feldsalat (Lückenindikation) zugelassen bzw. genehmigt. Es wurde ein Antrag auf Genehmigung nach § 18 Pflanzenschutzgesetz für die Anwendung bei Kohl- und Speiserüben sowie Rote Rüben (Lückenindikation) gestellt. Die festgesetzte Höchstmenge für Kohl- und Speiserüben sowie Rote Bete beruht auf einer Extrapolation von Rückstandsdaten bei Zuckerrüben (gemäß „working document DOC. 7525/VI/95 rev.7“).

#### Analytik

Zur Bestimmung von Cycloxydim können nach Angaben des Herstellers unterschiedliche Methoden eingesetzt werden, die nach Extraktion und Derivatisierung die Bestimmung des Wirkstoffes (Wirkstoffmethoden) oder des Wirkstoffes und der Metaboliten (Totalmethoden) mittels Gaschromatographie mit selektiven Detektoren, HPLC oder HPLC/MS/MS erlauben.

Die DFG-Multimethoden S8 und S19 erfassen Cycloxydim und seine Metaboliten nicht, da zu deren gaschromatographischer Bestimmung entsprechende Derivatisierungen notwendig sind.

#### Metabolismus in der Pflanze

Untersuchungen zur Aufnahme und Verteilung sowie zum Metabolismus wurden mit am Cyclohexenon-Ring radioaktiv markiertem Wirkstoff in Zuckerrüben, Sojapflanzen und Cycloxydim tolerantern Mais durchgeführt. Der Metabolismus in allen drei Kulturen ist vergleichbar.

Der Wirkstoff wird sowohl über die Wurzeln als auch über die Blätter aufgenommen und relativ schnell abgebaut.

Der Abbau erfolgt über

- die Oxidation des Thioethers zum Sulfon bzw. Sulfoxid,
- die Spaltung der Oximetherseitenkette,
- die Hydroxylierung des Cyclohexenringes in 5-Position und
- die oxidative Spaltung des Cyclohexenringes.

Aus diesen Abbauwegen sowie einer vermutlich nicht enzymatischen Beckmann Umlagerung resultiert eine große Anzahl von Metaboliten. Die meisten Metaboliten enthalten das Tetrahydro-thiopyranyl-cyclohexenon-Strukturelement. Die Metabolismusstudien bilden die Basis für die Einbeziehung der Metaboliten in die Höchstmenge von Cycloxydim.

## Toxikologie

Der Wirkstoff Cycloxydim wurde nach den heute üblichen Anforderungen toxikologisch umfassend untersucht. Cycloxydim war bisher noch nicht Gegenstand der EU-Bewertung

Cycloxydim wurde nach oraler Verabreichung an Ratten nahezu vollständig resorbiert, metabolisiert und innerhalb von 5 Tagen nahezu vollständig ausgeschieden (72 - 86 % über den Urin, 12 - 26 % über die Faeces), wobei mit der Galle ausgeschiedener Wirkstoff wieder in den enterohepatischen Kreislauf gelangte. Die höchsten Rückstände wurden in der Leber und den Nieren nachgewiesen. Es liegen keine Hinweise auf eine Anreicherung des Wirkstoffes im Organismus vor.

Untersuchungen zur Aufnahme des Wirkstoffes Cycloxydim durch die Haut ergaben eine dermale Resorptionsrate von 37 %.

Bei einmaliger Verabreichung zeigte Cycloxydim eine geringe orale Toxizität: LD<sub>50</sub> oral (Ratte): 4000 - 5000 mg/kg Körpergewicht, eine geringe dermale Toxizität: LD<sub>50</sub> dermal (Ratte): > 2000 mg/kg Körpergewicht sowie eine geringe inhalative Toxizität: LC<sub>50</sub> inhalativ (Ratte): > 5.28 mg/l Luft (4 Stunden Exposition). Nach oraler Gabe wurden folgende klinische Symptome beobachtet: schlechter allgemeiner Gesundheitszustand, Aktivitätsverlust, Zucken, Zittern, Taumeln, Lähmungen, Atembeschwerden.

Symptome traten in den beiden akuten oralen Studien an Ratten ab einer Dosierung von 1000 mg/kg Körpergewicht auf. Mortalität wurde in der jüngeren Studie bei Ratten ab einer Dosis von 5000 mg/kg Körpergewicht beobachtet.

Nach EU-Kriterien erwies sich der Wirkstoff Cycloxydim als nicht hautreizend, als nicht augenreizend und als nicht hautsensibilisierend.

Zielorgan der toxischen Wirkung nach subchronischer oraler Verabreichung des Wirkstoffes an Ratten, Mäuse und Hunde war die Leber (erhöhtes Organgewicht, veränderte Leberserumenzymaktivität, Vergrößerung und Degeneration der Leberzellen, verminderte Plasmaproteinkonzentration). Weitere wesentliche Befunde waren erhöhte Nierengewichte bei Ratten und verminderte Parameter des roten Blutbildes bei Hunden.

Als niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt wurde 20 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 400 mg/kg im Futter) in der 12-Monate-Studie an Hunden ermittelt. Substanzwirkungen (erhöhtes Lebergewicht, erhöhte Aktivität der alkalischen Phosphatase, verminderter Albuminplasmaspiegel, erhöhte Zahl der Heinz-Körperchen) wurden in dieser Studie ab einer Dosis von ca. 40 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 1600 mg/kg im Futter) beobachtet.

In der 90-Tage-Studie bei Ratten war die niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt 25 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 300 mg/kg im Futter). Substanzwirkungen (erhöhter Kreatininwert, erhöhte Alanin-aminotransferase-Aktivität, erniedrigte alkalische Phosphatase-Aktivität, verminderte Trinkwasseraufnahme) wurden in dieser Studie ab ei-

ner Dosis von ca. 45 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 900 mg/kg im Futter) beobachtet.

Zielorgan der toxischen Wirkung nach chronischer oraler Verabreichung an Ratten war die Leber (erniedrigtes Organgewicht). Bei Mäusen konnte kein Zielorgan festgestellt werden.

Krebserzeugende Eigenschaften wurden in Langzeitstudien an Ratten und Mäusen geprüft. Die Studien erbrachten keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung des Wirkstoffes Cycloxydim. Als niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt wurde 7 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 100 mg/kg im Futter) in den Studien über 18 bzw. 24 Monate an Ratten ermittelt. Substanzwirkungen (vermindertes Körpergewicht, erniedrigter Triglyceridplasmaspiegel) wurden in diesen Studien ab einer Dosis von ca. 20 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 400 mg/kg im Futter) beobachtet.

Aus *In-vitro*-Kurzzeittests an Bakterien und Säugerzellen sowie *In-vivo*-Kurzzeittests an Säugern ergaben sich insgesamt keine Anhaltspunkte für erbgutverändernde und krebserzeugende Eigenschaften des Wirkstoffes.

In den Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität (Mehrgenerationenstudie) an Ratten wurden ab einer Dosis von 107 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 1600 mg/kg im Futter) erhöhte Mortalität und verzögerte Entwicklung bei den Nachkommen festgestellt. Diese Effekte wurden nur im Dosisbereich beobachtet, der auch für die Elterntiere toxisch war. Als niedrigste relevante Dosis ohne reproduktionstoxische Effekte wurde 27 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 400 mg/kg im Futter) ermittelt.

In den Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität (Embryotoxizität, Teratogenität) wurden bei Ratten ab einer Dosis von 400 mg/kg Körpergewicht/Tag eine verzögerte Skelettentwicklung und Brustwirbelkörperanomalien festgestellt. Diese Effekte wurden nur im maternaltoxischen Dosisbereich beobachtet. Als niedrigste relevante Dosis ohne entwicklungsstoxische Wirkung wurde 200 mg/kg Körpergewicht/Tag in der Studie zur Entwicklungstoxizität an Ratten ermittelt.

Spezielle Untersuchungen zur Neurotoxizität wurden nicht durchgeführt, da sich aus der Gesamtheit der Befunde toxikologischer Studien keine Hinweise auf eine neurotoxische Wirkung von Cycloxydim ergeben hatten.

Eine *In-vitro*-Studie mit Rattenembryonen ergab keine Hinweise auf eine direkte entwicklungsstoxische Wirkung von Cycloxydim.

Beobachtungen über Gesundheitsschäden durch Cycloxydim beim Menschen liegen nicht vor.

#### Grenzwerte

Bezeichnung	Wert	Studie / Tierart	SF / OA
-------------	------	------------------	---------

ADI	0,07 mg/kg KG	2 Jahre, Ratte	100
AOEL sys.	0,25 mg/kg KG/Tag	90 Tage-Studie Ratte	100
ARfD	2,0 mg/kg KG	Entwicklungstoxizitätsstudie Ratte	100

#### Aufnahmeberechnung

Eine Überschreitung der akuten Referenzdosis ist durch die festgesetzten Höchstmengen nicht zu erwarten. Die aus den festgesetzten - auch für die neuen Positionen geltenden - Höchstmengen errechnete potentielle maximale Aufnahme schöpft den ADI-Wert zu etwa 6% aus; errechnet anhand der Lebensmittelmenge, die ein 4- bis 6-jähriges Mädchen (Körpergewicht 13,5 kg) täglich verzehrt.

#### Buchstabe h) Cymoxanil

Festsetzung einer Höchstmenge für Tomaten für einen in der Bundesrepublik Deutschland in zugelassenen Pflanzenschutzmitteln enthaltenen Wirkstoff.

Die Position "Cymoxanil" wird wie folgt ergänzt:

0,2 mg/kg Tomaten.

#### Allgemeines

Bei dem Wirkstoff Cymoxanil handelt es sich um ein Fungizid aus der Gruppe der Harnstoffderivate mit Wirkung gegen Phytophthora-Arten, Falschen Mehltau und Roten Brenner. Für die Anwendung in Tomaten wurde ein Antrag im Genehmigungsverfahren gemäß § 18 gestellt. Die festgesetzte Höchstmenge basiert auf Rückstandsversuchen nach Guter Landwirtschaftlicher Praxis in überwachten Feldversuchen.

#### Analytik

Cymoxanil-Rückstände sind mit der § 35 Methode L 00.00-34 (DFG Multimethode S19) bestimmbar. Die Absicherung ist mit GC/MS möglich.

#### Metabolismus in der Pflanze

Das Abbauverhalten von Cymoxanil wurde mit radioaktiv markiertem Wirkstoff an Kartoffel- und Tomatenpflanzen sowie bei Trauben untersucht. Der Stoff wird schnell abgebaut, wobei der größte Teil der Radioaktivität in Naturstoffe eingelagert wird. Nach saurer Hydrolyse konnte Glycin als Hauptbestandteil des radioaktiven Gesamtrückstands (TRR) nachgewiesen werden.

Als Rückstandsdefinition für die Höchstmengenfestsetzung wird der unveränderte Wirkstoff als geeignet und ausreichend angesehen.

#### Toxikologie

Der Wirkstoff wurde nach den heute üblichen Anforderungen toxikologisch umfassend untersucht, so dass eine Bewertung der möglichen Gesundheitsgefahren und des gesundheitlichen Risikos (einschließlich des Risikos für Kinder) möglich ist.

Der Wirkstoff wurde nach oraler Verabreichung an Ratten rasch und nahezu vollständig absorbiert und innerhalb von 2 Tagen zu > 85% ausgeschieden (16-24% über die Faeces, 64-75% über den Urin, < 5% mit der Atemluft). Die höchsten Rückstände wurden nach 4 Tagen in Leber und Niere nachgewiesen. Es liegen keine Hinweise auf eine Anreicherung im Organismus vor. Der Wirkstoff wurde nahezu vollständig metabolisiert; die wichtigsten Biotransformationsreaktionen waren Hydrolyse und Konjugation.

Aus den Studien zur akuten Toxizität lassen sich folgende Ergebnisse ableiten:

Test	Ergebnis
LD <sub>50</sub> oral (Ratte)	760 mg/kg KG
LD <sub>50</sub> dermal (Ratte)	> 2000 mg/kg KG
LC <sub>50</sub> inhalativ (Ratte)	> 5,06 mg/l Luft (4 Stunden Exposition)
Hautreizung	Nicht reizend
Augenreizung	Nicht reizend
Hautsensibilisierung	M & K-Test: sensibilisierende Wirkung

Nach oraler Gabe wurden folgende unspezifische klinische Symptome beobachtet: Lethargie, Ataxie, nasaler/okulärer Ausfluß. Symptome traten in der akuten oralen Studie an Ratten ab einer Dosierung von 250 mg/kg KG auf. Mortalität wurde bei Ratten ebenfalls ab einer Dosis von 250 mg/kg KG beobachtet.

Er ist weder haut- noch augenreizend, besitzt aber eine sensibilisierende Wirkung bei Hautkontakt.

Nach oraler Gabe wurden folgende unspezifische klinische Symptome beobachtet: Lethargie, Inkoordination, nasaler / okulärer Ausfluß. Symptome traten in der akuten oralen Studie an Ratten ab einer Dosierung von 250 mg/kg KG auf. Mortalität wurde bei Ratten ab einer Dosis von 250 mg/kg KG beobachtet.

Zielorgane der toxischen Wirkung nach subchronischer oraler Verabreichung des Wirkstoffes an Ratten, Mäuse und Hunde waren Leber, Blut, Hoden (Befunde: Beeinträchtigung rotes Blutbild (Hund); weißes Blutbild (Ratte, Maus); Spermatidendegeneration (Ratte), Aspermatogenese (Hund), Zunahme Lebergewicht).

Weitere wesentliche Befunde in den Studien zur Kurzzeittoxizität waren Pankreasnekrose (Maus), Diarrhoe (Hund), Veränderung klinisch-chemischer Parameter (Hund). Als niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt wurde 1.6 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 50 ppm im Futter) im Ein-Jahr-Versuch an Hunden ermittelt. Substanzwirkungen (Ge-

wichtsverlust, verminderte Futteraufnahme) wurden in dieser Studie ab einer Dosis von 3,1 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 100 ppm im Futter) beobachtet.

Während die in-vitro-Tests an Bakterien und Säugerzellen teilweise widersprüchliche Ergebnisse erbrachten (Hinweise auf klastogene Wirkung in Humanlymphozyten, positiver Befund in einem UDS-Test an primären Rattenhepatozyten), ergaben sich aus den In-vivo-Kurzzeittests an Säugern (zytogenetische Studie auf Chromosomenaberrationen an Knochenmarkszellen der Ratte, Mikrokerntest bei der Maus, UDS-Test bei Ratten) keine Anhaltspunkte für erbgutverändernde Eigenschaften des Wirkstoffes.

Nach chronischer oraler Verabreichung von Cymoxanil waren die Zielorgane der toxischen Wirkung bei Ratten die Lunge, die Hoden und die Augen (Befunde: Pneumonie, Spermatidendegenerationen, retinale Atrophie) und bei Mäusen die Leber, der Gastrointestinaltrakt und die Hoden (hepatozelluläre Hypertrophie, Hodenatrophie, Spermienveränderungen, histologische Veränderungen der Magen- und Darmschleimhaut). Weitere wesentliche Befunde in den Studien zur chronischen Toxizität waren: Polyarteritiden und Entzündungen in Darm, Pankreas, Magen, Leber, Gallenblase und Haut (Ratte) sowie Anämie (Maus). Die Prüfung auf Kanzerogenität erfolgte in Langzeitstudien an Ratten und Mäusen. Die Studien erbrachten keine Hinweise auf krebserzeugende Eigenschaften des Wirkstoffes.

Als niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt wurde 4,1 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 100 ppm im Futter) in der Studie über 24 Monate an Ratten ermittelt. Substanzwirkungen (retinale Atrophie, Spermatidendegeneration) wurden in dieser Studie ab einer Dosis von ca. 30 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 700 ppm im Futter) beobachtet.

In den Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität (Mehrgenerationenstudie) an Ratten wurde ab einer Dosis von 32,1 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 500 ppm im Futter) eine verringerte Überlebensrate und ein reduziertes Körpergewicht der Nachkommen festgestellt. Diese Effekte wurden nur in einem Dosisbereich beobachtet, der auch für die Elterntiere toxisch war. Als niedrigste relevante Dosis ohne reproduktionstoxische Effekte wurde 6,5 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 100 ppm im Futter) ermittelt.

In den Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität (Embryotoxizität, Teratogenität an Ratten/Kaninchen) wurden bei Kaninchen ab einer Dosis von 8 mg/kg KG/Tag folgende Effekte bei den Nachkommen festgestellt: verringerte Überlebensrate und vermehrtes Auftreten von Missbildungen. Diese Effekte wurden auch unterhalb des maternaltoxischen Dosisbereiches beobachtet. Als niedrigste relevante Dosis ohne entwicklungstoxische Wirkung wurde 4 mg/kg KG/Tag in der Studie zur Entwicklungstoxizität an Kaninchen ermittelt.

Das Auftreten von verzögerter peripherer Neuropathie ist aufgrund der chemischen Struktur des Wirkstoffes nicht zu erwarten. In einem 90-Tage-Versuch an Ratten, in dem Cymoxanil auch

bezüglich neurotoxischer Wirkungen geprüft wurde, ergaben sich keine Hinweise auf Neurotoxizität. Weitere spezielle Untersuchungen wurden nicht durchgeführt.

Aus den Ergebnissen der vorgelegten Studien ergaben sich keine Hinweise auf nicht vertretbare Auswirkungen des Wirkstoffes auf den Hormonhaushalt von Mensch und Tier, so dass keine zusätzlichen Untersuchungen zu dieser Thematik durchgeführt wurden.

Ein nach 1-monatiger Verabreichung von Cymoxanil an Mäuse durchgeführter Proliferationstest ergab keine erhöhte Proliferation der Hepatozyten. Ein Einfluss auf fremdstoffmetabolisierende Enzyme der Leber war nicht festzustellen.

Arbeitsmedizinische Untersuchungen der Beschäftigten bei der Herstellung und Formulierung des Wirkstoffes ergaben keine Hinweise auf Gesundheitsschäden durch den Umgang mit dem Wirkstoff.

#### Grenzwerte

Bezeichnung	Wert	Studie / Tierart	SF / OA
ADI	0.016 mg/kg KG	1 Jahr Hund	100
AOEL sys.	0.016 mg/kg KG/Tag	1 Jahr Hund	100 / 75
ARfD	0.04 mg/kg KG	Entwicklungstoxizität, Kaninchen	100

#### Aufnahmeberechnung

Die akute Referenzdosis wird bei der festgesetzten Höchstmenge nicht überschritten. Die deterministische Berechnung auf der Basis britischer Verzehrdaten ergibt bei Tomaten eine Ausschöpfung der ARfD für Erwachsene von 5% und für Kinder von 20%.

Die aus den festgesetzten und den bereits geltenden Höchstmengen errechnete theoretische maximale Aufnahme (TMDI) schöpft den ADI-Wert zu etwa 13% aus; errechnet anhand der Lebensmittelmenge, die ein 4- bis 6-jähriges Mädchen (Körpergewicht 13,5 kg) täglich verzehrt.

#### Buchstabe i) Cyprodinil

Festsetzung von Höchstmengen für Kleinfrüchte und Beeren, Brombeeren, Himbeeren, Auberginen, Paprika, Gurken aller Art und frische Bohnen bzw. Erbsen mit Hülsen für einen in der Bundesrepublik Deutschland in zugelassenen Pflanzenschutzmitteln enthaltenen Wirkstoff.

Folgende Höchstmengen werden neu festgesetzt:

- Cyprodinil: 2 mg/kg für Kleinfrüchte und Beeren
- 1 mg/kg für Brombeeren und Himbeeren

0,5 mg/kg für Auberginen, Paprika, Gurken aller Art

0,5 mg/kg für Bohnen mit Hülsen (frisch), Erbsen mit Hülsen (frisch)

#### Allgemeines

Für die Anwendung in Kleinfrüchten und Beeren, Brombeeren, Himbeeren, Auberginen, Paprika, Gurken und Busch- bzw. Stangenbohnen wurden Anträge auf Genehmigung nach § 18 Pflanzenschutzgesetz gestellt. Die festgesetzten Höchstmengen basieren auf Rückstandsversuchen nach Guter Landwirtschaftlicher Praxis in überwachten Feldversuchen.

#### Analytik

Cyprodinil-Rückstände sind mit der § 35 Methode L 00.00-34 (DFG Multimethode S19) bestimmbar. Die Absicherung ist mit GC/MS möglich.

#### Metabolismus in der Pflanze

Das Abbauverhalten von Cyprodinil wurde mit radioaktiv markiertem Wirkstoff an Weizen- und Tomatenpflanzen sowie bei Äpfeln untersucht. Der Stoff wird insbesondere durch Hydroxylierung im Pyrimidin- und Phenylring sowie durch Konjugatbildung metabolisiert. Der Anteil der einzelnen Metabolite in den Ernteprodukten Getreidekörner, Tomaten und Äpfel lag unter 10% des radioaktiven Gesamtrückstandes.

Als Rückstandsdefinition für die Höchstmengenfestsetzung wird der unveränderte Wirkstoff als geeignet und ausreichend angesehen.

#### Toxikologie

Der Wirkstoff Cyprodinil wurde nach den heute üblichen Anforderungen toxikologisch umfassend untersucht. Cyprodinil war bisher noch nicht Gegenstand der EU-Bewertung.

Cyprodinil wurde nach oraler Verabreichung an Ratten zu etwa 75 % absorbiert, nahezu vollständig metabolisiert und innerhalb von 2 Tagen zu etwa 97 % ausgeschieden (48 - 68 % über den Urin, 29 - 47 % über die Faeces). Die höchsten Rückstände wurden in Nieren, Leber und Lungen nachgewiesen. Es liegen keine Hinweise auf eine Anreicherung des Wirkstoffes im Organismus vor.

Untersuchungen zur Aufnahme des Wirkstoffes Cyprodinil durch die Haut ergaben eine dermale Absorptionsrate von 34 % einer verdünnten Lösung in typischer anwendungsfähiger Konzentration und von etwa 2 % einer konzentrierten Lösung.

Bei einmaliger Verabreichung zeigte Cyprodinil eine geringe orale Toxizität: LD<sub>50</sub> oral (Ratte): >2000 mg/kg Körpergewicht, eine geringe dermale Toxizität: LD<sub>50</sub> dermal (Ratte): >2000 mg/kg Körpergewicht sowie eine geringe inhalative Toxizität: LC<sub>50</sub> inhalativ (Ratte): >1,2 mg/l Luft (4 Stunden Exposition). Nach oraler Gabe wurden folgende klinische Symptome beobachtet:

Piloarrektion, gekrümmte Körperhaltung, Dyspnoe, verminderte Aktivität. Mortalität wurde bei Ratten bis zu einer Dosis von 2000 mg/kg Körpergewicht nicht beobachtet.

Zielorgane der toxischen Wirkung nach subchronischer oraler Verabreichung des Wirkstoffes an Ratten, Mäuse und Hunde waren Leber, Nieren und Schilddrüse (Hypertrophie und Einzelzellnekrosen von Hepatozyten, fokale Entzündungen in der Nierenrinde, Hypertrophie von Epithelzellen der Schilddrüse). Weitere wesentliche Befunde in den Studien zur Kurzzeittoxizität waren verzögerte Körpergewichtsentwicklung und Veränderungen klinisch-chemischer Parameter. Als niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt wurde 3 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 50 mg/kg im Futter) in der 90-Tage-Studie an Ratten ermittelt. Substanzwirkungen (Verlängerung der Prothrombinzeit, Hypertrophie und Einzelzellnekrosen von Hepatozyten, fokale chronische Entzündungen der Nierenrinde, Hypertrophie von Epithelzellen der Schilddrüse) wurden in dieser Studie ab einer Dosis von 19 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 300 mg/kg im Futter) beobachtet.

Aus *In-vitro*-Kurzzeittests an Bakterien und Säugerzellen sowie *In-vivo*-Kurzzeittests an Säugern ergaben sich keine Anhaltspunkte für erbgutverändernde und krebserzeugende Eigenschaften des Wirkstoffes.

Zielorgane der toxischen Wirkung nach chronischer oraler Verabreichung an Ratten und Mäuse waren Leber und Pankreas (degenerative Veränderungen der Leber, Hyperplasie des exokrinen Pankreas).

Krebserzeugende Eigenschaften wurden in Langzeitstudien an Ratten und Mäusen geprüft. Die Studien erbrachten keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung des Wirkstoffes. Als niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt wurde 2,7 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 75 mg/kg im Futter) in der Studie über 24 Monate an Ratten ermittelt. Substanzwirkungen (Verlängerung der Prothrombinzeit, degenerative Veränderungen der Leber) wurden in dieser Studie ab einer Dosis von 36 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 1000 mg/kg im Futter) beobachtet.

In den Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität (Mehrgenerationenstudie) an Ratten wurden keine schädlichen Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit festgestellt. Bei der höchsten Dosierung von 267 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 4000 mg/kg im Futter) wurde folgender Effekt auf die Entwicklung der Nachkommen festgestellt: verzögerte Körpergewichtsentwicklung der Nachkommen während der Laktationsperiode. Dieser Effekt wurde nur im Dosisbereich beobachtet, der auch für die Elterntiere toxisch war. Als niedrigste relevante Dosis ohne reproduktionstoxische und entwicklungstoxische Effekte wurde 67 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 1000 mg/kg im Futter) ermittelt.

In den Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität (Embryotoxizität, Teratogenität) wurden bei einer Dosis von 1000 mg/kg Körpergewicht/Tag folgende Effekte festgestellt: vermindertes Kör-

pergewicht der Feten, verzögerte Ossifikation. Diese Effekte wurden nur im maternaltoxischen Dosisbereich beobachtet. Als niedrigste relevante Dosis ohne entwicklungs-toxische Wirkung wurde 200 mg/kg Körpergewicht/Tag in der Studie zur Entwicklungstoxizität an Ratten ermittelt.

In Untersuchungen zur akuten und zur subchronischen Neurotoxizität an Ratten wurden bis zu den höchsten Dosierungen (2000 mg/kg Körpergewicht in der akuten Studie und etwa 600 mg/kg Körpergewicht in der subchronischen Studie) keine neurotoxischen Wirkungen festgestellt.

In einer akuten Studie an Ratten, Mäusen und Meerschweinchen wurden mögliche pharmakologische Wirkungen von Cyprodinil untersucht. Dosierungen von 500 mg/kg Körpergewicht hatten keine pharmakologischen Wirkungen. Ab 1500 mg/kg Körpergewicht war die Hexabarbital-schlafzeit vermindert. 5000 mg/kg Körpergewicht verursachten bei Ratten eine vorübergehende Verminderung der Herzschlagfrequenz. Histologische und immunhistochemische Untersuchungen zur Nephrotoxizität von Cyprodinil zeigten keine Effekte auf die Proliferation von Tubuluszellen der Niere. 5 Metaboliten von Cyprodinil (CGA 249287, 304075, 232449, 263208 und 321915) wurden bezüglich der akuten oralen Toxizität und der Gentoxizität an Bakterien untersucht. Die orale LD50 an Ratten lag in allen Fällen > 2000 mg/kg Körpergewicht. Alle 5 Metaboliten zeigten im Bakterientest keine gentoxische Wirkung.

Arbeitsmedizinische Untersuchungen der Beschäftigten bei der Herstellung und Formulierung von Cyprodinil ergaben in vereinzelt Fällen mögliche Hinweise auf Gesundheitsschäden durch den Umgang mit dem Wirkstoff: 3 Fälle mäßiger, lokaler, reversibler Hautreizung bei Labpersonal.

#### Grenzwerte

Bezeichnung	Wert	Studie / Tierart	SF / OA
ADI	0,03 mg/kg KG	2 Jahre, Ratte	100
AOEL sys.	0,02 mg/kg KG/Tag	90 Tage und 2 Jahre, Ratte	100 / 75
ArfD	0,1 mg/kg KG	28 Tage, Ratte	100

#### Aufnahmeberechnung

Die akute Referenzdosis wird bei den festgesetzten Höchstmengen nicht überschritten. Die deterministische Berechnung auf der Basis britischer Verzehrdaten ergibt für die Lebensmittel Kleinfrüchte und Beeren, Paprika und Gurken eine Ausschöpfung der ARfD für Erwachsene von 1 - 4 % und für Kinder von 2 - 15 %.

Da für Auberginen keine Verzehrdaten vorliegen, wurde die Abschätzung auf der Grundlage der Verzehrsmengen von Tomaten vorgenommen. Die Berechnung ergab eine Ausschöpfung der ARfD für Erwachsene von 5 % und für Kinder von 20 %.

Im Falle von Schwarzem Johannisbeersaft wurde die Abschätzung mit dem STMR-Wert für die unverarbeiteten Früchte vorgenommen (Überschätzung) mit dem Ergebnis der Ausschöpfung der ARfD für Erwachsene bzw. Kinder von 13 bzw. 64 %.

Die aus den festgesetzten und den bereits geltenden Höchstmengen errechnete theoretische maximale Aufnahme (TMDI) schöpft den ADI-Wert zu etwa 25 % aus; errechnet anhand der Lebensmittelmenge, die ein 4- bis 6-jähriges Mädchen (Körpergewicht 13,5 kg) täglich verzehrt. Bei der Berechnung wurden ebenfalls die gemäß § 47a LMBG erteilten Allgemeinverfügungen für Birne und Pfirsich berücksichtigt.

Buchstabe j) 2,4-D

Siehe Begründung zu Buchstabe b): Acephat

Buchstabe k) 2,4-BB

Siehe Begründung zu Buchstabe f): Cyazofamid

Buchstabe l) Deiquat

Die Änderung dieser Position erfolgt auf Grund der Umsetzung der Berichtigung der Richtlinie 2003/60/EG der Kommission vom 18. Juni 2003 zur Änderung der Anhänge der Richtlinien 76/895/EWG, 86/362/EWG, 86/363/EWG und 90/642/EWG des Rates hinsichtlich der Festsetzung von Höchstgehalten an Rückständen von bestimmten Schädlingsbekämpfungsmitteln in und auf Getreide, Lebensmitteln tierischen Ursprungs und bestimmten Erzeugnissen pflanzlichen Ursprungs, einschließlich Obst und Gemüse (ABl. EU Nr. L 14 S. 55, vom 21.1.2004).

Buchstabe m) Difenoconazol

Festsetzung einer Höchstmenge für Cucurbitaceen mit genießbarer Schale für einen in der Bundesrepublik Deutschland in zugelassenen Pflanzenschutzmitteln enthaltenen Wirkstoff.

In der Position „Difenoconazol“ wird folgende Höchstmenge neu festgesetzt:

0,1 mg/kg Cucurbitaceen mit genießbarer Schale.

Allgemeines

Difenoconazol enthaltende Pflanzenschutzmittel werden gegen Wurzelhals- und Stengelfäule bei Winterraps, gegen verschiedene Schadorganismen bei Getreide, Zucker- und Futterrüben

sowie gegen Blattfleckenkrankheiten der Banane und Blatt- und Fruchtschorf bei Kernobst eingesetzt.

Für die Anwendung bei Gurken, Zucchini und Kürbis-Hybriden im Freiland und unter Glas wurde ein Antrag auf Genehmigung nach § 18 Pflanzenschutzgesetz gestellt. Die festgesetzte Höchstmenge basiert auf Rückstandsversuchen nach Guter Landwirtschaftlicher Praxis in überwachten Feldversuchen mit Gurken im Freiland und unter Glas sowie der Extrapolation auf die gesamte Gruppe der Cucurbitaceen mit genießbarer Schale.

#### Analytik

Difenoconazol-Rückstände sind mit der § 35 Methode L 00.00-34 (DFG Multimethode S19) bestimmbar. Die Absicherung ist mit GC/MS möglich.

#### Metabolismus in der Pflanze

Das Abbauverhalten wurde mit radioaktiv markiertem Difenoconazol an Tomaten, Kartoffeln, Raps, Äpfeln, Weizen und Weintrauben untersucht. Der Wirkstoff wird von den Pflanzen rasch aufgenommen und in andere Pflanzenteile weitergeleitet. In Blättern und Stengeln bestand der Hauptteil der Rückstände zu 70-80% aus unverändertem Wirkstoff, dagegen war er z.B. in Kartoffelknollen und Weizenkörnern abgebaut und setzte sich zum großen Teil aus wasserlöslichen Produkten wie Triazolylalanin zusammen. Weitere Metabolite traten nur in geringen Mengen auf. Der Metabolismus von Difenoconazol verläuft über Hydrolyse des Dioxolan-Ringes unter Bildung eines Ketonkörpers, der zum Alkohol reduziert wird. Anschließend erfolgt die Spaltung in Säure und Triazol, das mit Serin zu Triazolylalanin weiterreagiert. Daneben kann eine Hydroxylierung des äußeren Phenylringes erfolgen und ebenfalls eine Abspaltung der heterocyclischen Ringe eintreten. Die hydroxylierten Verbindungen können mit Zuckern Konjugate eingehen. Eine Anreicherung der Metabolite in einzelnen Pflanzenteilen wurde nicht beobachtet.

Als Rückstandsdefinition für die Höchstmengenfestsetzung wird der unveränderte Wirkstoff als geeignet und ausreichend angesehen.

#### Toxikologie

Der Wirkstoff wurde nach den heute üblichen Anforderungen toxikologisch umfassend untersucht, so dass eine Bewertung der möglichen Gesundheitsgefahren und des gesundheitlichen Risikos (einschließlich des Risikos für Kinder) möglich ist.

Difenoconazol wurde nach oraler Verabreichung an Ratten zu bis zu 85 % absorbiert, intensiv metabolisiert und innerhalb von 4 Tagen zu > 90 % ausgeschieden (zu etwa 20 % über den Urin, zu etwa 80 % über die Faeces). Die höchsten Rückstände wurden in Leber und Fett nachgewiesen. Die Metabolisierung erfolgte durch Hydrolyse / Reduktion / Hydroxylierung und Spaltung zwischen Phenyl- und Triazol-Ring.

Difenoconazol zeigte eine mittlere akute Toxizität: LD50 oral (Ratte): 1453 mg/kg Körpergewicht; LD50 dermal (Kaninchen): > 2010 mg/kg Körpergewicht; LC50 inhalativ (Ratte): > 3,3 mg/l Luft (4 Stunden). Nach oraler bzw. inhalativer Gabe wurden folgende klinische Symptome beobachtet: verminderte Aktivität, Ataxie, Hypothermie, Dyspnoe, gesträubtes Fell.

Difenoconazol erwies sich als nicht hautreizend, als nicht augenreizend und als nicht hautsensibilisierend.

Die toxikologischen Eigenschaften nach subchronischer und chronischer Applikation des Wirkstoffes wurden an Ratten, Mäusen und Hunden geprüft. Nach längerer Verabreichungsdauer kam es zu Wirkungen auf die Leber, die Erythrozyten und beim Hund auf das Auge, die mit Veränderungen klinisch-chemischer Merkmalswerte (erhöhte Aktivität metabolisierender Enzyme vom Phenobarbitaltyp in der Leber; Anämie) und mit morphologischen Veränderungen (Leber: Hypertrophie, Nekrose, Verfettung, Proliferation des endoplasmatischen Retikulums; Auge: Kataraktbildung) verbunden waren. Als niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt wurde 1 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 20 mg/kg im Futter) im Langzeit-Versuch an Ratten ermittelt.

Aus In-vitro-Kurzzeittests an Bakterien und Säugerzellen sowie In-vivo-Kurzzeittests an Säugern ergaben sich keine Anhaltspunkte für erbgutverändernde und krebserzeugende Eigenschaften des Wirkstoffes.

Die Prüfung auf krebserzeugende Eigenschaften im Langzeit-Tierversuch erfolgte an Ratten und an Mäusen. Die Studie an Ratten erbrachte keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Difenoconazol. In der Studie an Mäusen wurde - im hepatotoxischen Bereich - ab einer Dosis von ca. 420 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 2500 mg/kg im Futter) eine erhöhte Inzidenz von Lebertumoren beobachtet; eine Dosis von ca. 5 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 30 mg/kg im Futter) war ohne schädlichen Effekt.

In den Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität (Mehrgenerationenstudie) wurden keine schädlichen Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit und auf die Entwicklung der Nachkommen festgestellt. Die Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität (Embryotoxizität, Teratogenität) ergaben keine Anhaltspunkte für fruchtschädigende Eigenschaften bei Dosierungen, die nicht für die Muttertiere toxisch waren.

Die klinischen und pathologischen Befunde zeigten keine Hinweise auf akute / verzögerte Neurotoxizität.

Arbeitsmedizinische Untersuchungen der Beschäftigten bei der Herstellung und Formulierung von Difenoconazol ergaben keine Hinweise auf Gesundheitsschäden durch den Umgang mit dem Wirkstoff.

#### Grenzwerte

Bezeichnung	Wert	Studie / Tierart	SF / OA
ADI	0,01 mg/kg KG	2 Jahre, Ratte	100
AOEL sys.	0,03 mg/kg KG/Tag	6 Monate, 12 Monate, Hund & 3 Monate, Ratte und Maus	100
ARfD	0,25 mg/kg KG	Teratogenitätsstudie, Kaninchen	100

#### Aufnahmeberechnung

Die akute Referenzdosis wird bei der festgesetzten Höchstmenge nicht überschritten. Die deterministische Berechnung für Gurken oder Zucchini ergab eine Ausschöpfung der ARfD von ca. 0,5% für Erwachsene und 1% für Kinder.

Die aus der festgesetzten Höchstmenge und den bereits geltenden Höchstmengen errechnete theoretische maximale Aufnahme (TMDI) schöpft den ADI-Wert zu etwa 35% aus; errechnet anhand der Lebensmittelmenge, die ein 4- bis 6-jähriges Mädchen (Körpergewicht 13,5 kg) täglich verzehrt. Unter Berücksichtigung der gemäß § 47a LMBG erteilten Allgemeinverfügungen wird der ADI-Wert insgesamt zu etwa 40% ausgeschöpft.

#### Buchstabe n) Dimethomorph

Festsetzung von Höchstmengen für Porree, Salat und Cucurbitaceen mit genießbarer Schale für einen in der Bundesrepublik Deutschland in zugelassenen Pflanzenschutzmitteln enthaltenen Wirkstoff.

Folgende Höchstmengen werden in der Rückstands-Höchstmengenverordnung neu festgesetzt:

1 mg/kg Cucurbitaceen mit genießbarer Schale, Salatarten

0,1 mg/kg Porree.

#### Allgemeines

Für die Anwendung in Salatarten, Zucchini, Patisson und Porree wurden Anträge im Genehmigungsverfahren gemäß § 18 gestellt. Die festgesetzten Höchstmengen basieren auf Rückstandsversuchen nach Guter Landwirtschaftlicher Praxis in überwachten Feldversuchen.

#### Analytik

Dimethomorph-Rückstände sind mit der § 35 Methode L 00.00-34 (DFG Multimethode S19) bestimmbar. Die Absicherung ist mit GC/MS möglich.

#### Metabolismus in der Pflanze

Das Abbauverhalten in/auf Pflanzen wurde mit radioaktiv markiertem Wirkstoff bei Weinreben, Kartoffeln- und Salatpflanzen untersucht. Die Rückstände verbleiben überwiegend auf den behandelten Pflanzenteilen; nur ein ganz geringer systemischer Transport von Dimethomorph war in aufsteigender Richtung, nicht jedoch in absteigender Richtung nachweisbar. Der größte Anteil der wiedergefundenen Radioaktivität bestand aus der Ausgangssubstanz (86,5 % bei Trauben, 83 % bei den Blättern). Der Abbau verläuft sowohl über die Abspaltung des Morpholinringes als auch über die Demethylierung einer Methoxygruppe. Die einzelnen vorwiegend polaren Abbauprodukte treten nur im Spurenbereich auf.

Als Rückstandsdefinition für die Höchstmengenfestsetzung wird der unveränderte Wirkstoff als geeignet und ausreichend angesehen.

#### Toxikologie

Der Wirkstoff wurde nach den heute üblichen Anforderungen toxikologisch umfassend untersucht, so dass eine Bewertung der möglichen Gesundheitsgefahren und des gesundheitlichen Risikos (einschließlich des Risikos für Kinder) möglich ist. Der Wirkstoff ist gegenwärtig Gegenstand der EU-Bewertung.

#### Toxikokinetik, Metabolismus

Der Wirkstoff wurde nach oraler Verabreichung an Ratten nahezu vollständig resorbiert und innerhalb von 2 Tagen nahezu vollständig ausgeschieden (5,5 / 13 % über den Urin, 88 / 85 % über die Faeces (männliche/weibliche Tiere), >90 % über die Galle). Die höchsten Rückstände wurden in der Leber nachgewiesen. Es liegen keine Hinweise auf eine Anreicherung im Organismus vor. Der Wirkstoff wurde nahezu vollständig metabolisiert. Die wichtigsten Biotransformationsreaktionen waren Demethylierung des Dimethoxyphenylringes und in geringerem Ausmaß die Oxidation des Morpholinringes.

Untersuchungen zur Aufnahme des Wirkstoffes durch die Haut ergaben eine dermale Absorptionsrate von 5 %.

## Akute Toxizität

Aus den Studien zur akuten Toxizität lassen sich folgende Ergebnisse ableiten:

Test	Ergebnis
LD <sub>50</sub> oral (Ratte)	3900 mg/kg KG
LD <sub>50</sub> dermal (Ratte)	>2000 mg/kg KG
LC <sub>50</sub> inhalativ (Ratte)	>4,2 mg/l Luft (4 Stunden Exposition)
Hautreizung	Nicht reizend
Augenreizung	Nicht reizend
Hautsensibilisierung	Buehler-Test, M & K-Test: Kein Hinweis, auf sensibilisierende Wirkung

Nach oraler Gabe des Wirkstoffes wurden ab einer Dosierung von 3200 mg/kg KG Fellsträuben, Haltungs- und Bewegungsstörungen, Atmungsstörung, Blässe der Extremitäten und Mortalität beobachtet. Diarrhöe und verstärkter Tränenfluss traten bei einer Dosierung von 5000 mg/kg KG auf.

Zielorgane der toxischen Wirkung nach subchronischer oraler Verabreichung des Wirkstoffes an Ratten und Hunde waren die Leber, Testes und die Prostata (bei Ratten und Hunden erhöhtes Lebergewicht; bei Ratten hepatozelluläre Hypertrophie und cytoplasmatische Lipidvakuolen; bei Hunden erhöhte Aktivität der alkalischen Phosphatase im Blut, vermindertes Prostatagewicht, interstitielle Fibrose der Prostata, erhöhtes Testesgewicht).

In der 90-Tage-Studie an Hunden betrug die Dosis ohne schädlichen Effekt 15 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 450 mg/kg im Futter). Substanzwirkungen (erhöhte Aktivität der alkalischen Phosphatase im Blut, vermindertes Prostatagewicht, interstitielle Fibrose der Prostata, erhöhtes Lebergewicht) wurden in dieser Studie ab einer Dosis von 43 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 1350 mg/kg im Futter) beobachtet. In der 90-Tage-Studie an Ratten betrug die Dosis ohne schädlichen Effekt 16 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 200 mg/kg im Futter). Substanzwirkungen (erhöhtes Lebergewicht) wurden in dieser Studie ab einer Dosis von 73 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 1000 mg/kg im Futter) beobachtet.

Als niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt wurde 5 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 150 mg/kg im Futter) in der 1-Jahres-Studie an Hunden ermittelt. Substanzwirkungen (erhöhte Leber- und Testesgewichte) wurden in dieser Studie ab einer Dosis von 15 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 450 mg/kg im Futter) beobachtet.

An Bakterien (Ames Test) und Säugerzellen (V79 Chinesische Hamsterzellen) wurden keine Punktmutationen festgestellt. In *In-vitro*-Kurzzeittests an Säugerzellen (V79 Chinesische Hamsterzellen und Humanlymphozyten) wurde bei zytotoxisch hohen Konzentrationen, die teilweise Ausfällungen auslösten, ein Anstieg chromosomaler Aberrationen beobachtet. Der *In-vitro*-UDS-

Test (Rattenhepatozyten) war negativ. Ebenso war der *In-vivo*-Kurzzeittest an Säugern (Maus-Mikronukleus-Test) negativ.

Zielorgane der toxischen Wirkung nach chronischer oraler Verabreichung an Ratten und Mäuse war die Leber (Ratten: hepatozelluläre Hypertrophie, erhöhter Pigmentgehalt der Hepatozyten, dilatierte mesenteriale Blutgefäße; Mäuse: erhöhte Lebergewichte, erhöhte Aktivität der alkalischen Phosphatase und Aspartataminotransferase). Ferner wurde bei Ratten Anämie beobachtet.

Die Prüfung auf Kanzerogenität erfolgte in Langzeitstudien an Ratten und Mäusen. Die Studien erbrachten keine Hinweise auf krebserzeugende Eigenschaften des Wirkstoffes. Als niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt wurde 9 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 200 mg/kg im Futter) in der Studie über 24 Monate an Ratten ermittelt. Substanzwirkungen (verminderte Körpergewichtszunahme) wurden in dieser Studie ab einer Dosis von 34 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 750 mg/kg im Futter) beobachtet.

In den Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität (Mehrgenerationenstudie) an Ratten wurden keine schädlichen Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit und auf die Entwicklung der Nachkommen festgestellt. Als niedrigste relevante Dosis ohne reproduktionstoxische Effekte wurde 67 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 1000 mg/kg im Futter) ermittelt.

In den Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität (Embryotoxizität, Teratogenität) an Ratten wurde ab einer Dosis von 160 mg/kg KG/Tag eine gering erhöhte Resorptionsrate festgestellt. In den Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität an Kaninchen wurde ab einer Dosis von 650 mg/kg KG/Tag eine erhöhte Abortrate festgestellt. Diese Effekte wurden nur im maternaltoxischen Dosisbereich beobachtet. Als niedrigste relevante Dosis ohne entwicklungstoxische Wirkung wurde 60 mg/kg KG/Tag in der Studie zur Entwicklungstoxizität an Ratten ermittelt.

Spezielle Untersuchungen zur akuten oder subchronischen Neurotoxizität wurden nicht durchgeführt, da sich aus der Gesamtheit der Befunde toxikologischer Studien keine Hinweise auf neurotoxische Eigenschaften des Wirkstoffes ergaben.

Aus den Ergebnissen der vorgelegten Studien ergeben sich keine Hinweise auf nicht vertretbare Auswirkungen des Wirkstoffes auf den Hormonhaushalt von Mensch und Tier, so dass keine zusätzlichen Untersuchungen zu dieser Thematik durchgeführt wurden.

Arbeitsmedizinische Untersuchungen der Beschäftigten bei der Herstellung und Formulierung des Wirkstoffes ergaben keine Hinweise auf Gesundheitsschäden durch den Umgang mit dem Wirkstoff.

#### Grenzwerte

Bezeichnung	Wert	Studie / Tierart	SF
ADI	0,05 mg/kg KG	1 Jahr, Hund	100
AOEL sys.	0,15 mg/kg KG/Tag	90 Tage, Ratte & Hund	100
ARfD	0,6 mg/kg KG	Teratogenitätsstudie, Ratte	100

#### Aufnahmeberechnung

Die akute Referenzdosis wird bei den festgesetzten Höchstmengen nicht überschritten. Die deterministische Berechnung auf der Basis britischer Verzehrdaten ergibt bei Salat bzw. Porree eine Ausschöpfung der ARfD für Erwachsene von 0,7 bzw. 3 % und für Kinder von 0,9 bzw. 2 %. Im Falle von Cucurbitaceen mit genießbarer Schale wurde die Ausschöpfung der ARfD für Gurken und Zucchini für Erwachsene mit 2 % und für Kinder mit 5 % berechnet.

Die aus den festgesetzten und den bereits geltenden Höchstmengen errechnete theoretische maximale Aufnahme (TMDI) schöpft den ADI-Wert zu etwa 11 % aus; errechnet anhand der Lebensmittelmenge, die ein 4- bis 6-jähriges Mädchen (Körpergewicht 13,5 kg) täglich verzehrt.

#### Buchstabe o) Dithianon

Festsetzung einer Höchstmenge für Kernobst ausgenommen Birnen für einen in der Bundesrepublik Deutschland in zugelassenen Pflanzenschutzmitteln enthaltenen Wirkstoff.

In der Position „Dithianon“ wird folgende Höchstmenge neu festgesetzt:

2 mg/kg Kernobst ausgenommen Birnen.

#### Allgemeines

Für die Anwendung in Kernobst liegt ein Antrag auf Zulassung nach § 15 Pflanzenschutzgesetz vor. Die festgesetzte Höchstmenge basiert auf Rückstandsversuchen nach Guter Landwirtschaftlicher Praxis in überwachten Feldversuchen an Kernobst.

Dithianon ist ein fungizider Wirkstoff. Bei Zulassungen in der Bundesrepublik Deutschland gemäß § 15 PflSchG ist die Anwendung im Hopfenbau, Kernobstbau, Weinbau, bei Kirschen und bei Weizen vorgesehen.

Wegen Überschreitung der akuten Referenzdosis wurde vor einiger Zeit die Höchstmenge für Kernobst auf die Bestimmungsgrenze herabgesetzt. Eine toxikologische Neubewertung des Wirkstoffes führt zur Änderung der akuten Referenzdosis. Die festgesetzte Höchstmenge basiert auf neuen Rückstandsversuchen nach Guter Landwirtschaftlicher Praxis in überwachten Feldversuchen.

#### Analytik

Dithianonrückstände sind mittels HPLC/ECD oder HPLC/UV bestimmbar. Multimethoden lassen sich jedoch nicht anwenden.

#### Metabolismus in der Pflanze

Das Abbauverhalten von Dithianon wurde mit radioaktiv markiertem Wirkstoff bei Zitrusfrüchten, Spinat und Weizen untersucht. Der überwiegende Teil des Rückstandes (70-95% je nach Pflanze und Pflanzenteil) verblieb auf der Pflanzenoberfläche und bestand aus unverändertem Dithianon. In allen Studien konnten keine weiteren definierten Metaboliten identifiziert werden. Ein nichtextrahierbarer Anteil des Rückstandes lag im akzeptablen Rahmen.

Eine Rückstandsdefinition und Höchstmengenregelung ist daher nur für den unveränderten Wirkstoff "Dithianon" erforderlich.

#### Toxikologie

Der Wirkstoff Dithianon wurde nach den heute üblichen Anforderungen toxikologisch umfassend untersucht.

Dithianon wurde nach oraler Verabreichung an Ratten zu etwa 50% absorbiert, nahezu vollständig metabolisiert und innerhalb von 2 Tagen zu über 90 % ausgeschieden (zu 30 % über den Urin, zu 65 % über die Faeces). Die höchsten Rückstände wurden in Niere und Leber nachgewiesen.

Es liegen keine Hinweise auf eine Anreicherung des Wirkstoffes im Organismus vor.

Untersuchungen zur Aufnahme des Wirkstoffes Dithianon durch die Haut ergaben eine dermale Absorptionsrate von 0,3 %.

Bei einmaliger Verabreichung zeigte Dithianon eine mittlere orale Toxizität: LD<sub>50</sub> oral (Ratte): 700 mg/kg Körpergewicht, eine geringe dermale Toxizität: LD<sub>50</sub> dermal (Ratte): > 2000 mg/kg Körpergewicht sowie eine mittlere inhalative Toxizität: LC<sub>50</sub> inhalativ (Ratte): 2,1 mg/l Luft (4 Stunden Exposition). Nach oraler Gabe wurden folgende klinische Symptome beobachtet: Sedation, struppiges Fell, gekrümmte Körperhaltung, Dyspnoe, Diarrhoe.

Symptome traten in der akuten oralen Studie an Ratten ab einer Dosierung von 100 mg/kg Körpergewicht auf, Mortalität ab einer Dosis von 600 mg/kg Körpergewicht.

Nach EU-Kriterien erwies sich der Wirkstoff als nicht hautreizend, als stark augenreizend und als hautsensibilisierend.

Zielorgane der toxischen Wirkung nach subchronischer oraler Verabreichung des Wirkstoffes an Ratten, Mäuse und Hunde waren die Niere, die Leber und die roten Blutzellen (erhöhte Nieren- und Lebergewichte, Hyperplasie und hydropische Degeneration der Nierentubuli, Leberzellhy-

perthropie, Anämie). Weiterer wesentlicher Befund war eine verzögerte Körpergewichtsentwicklung.

Als niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt wurde 3 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 200 mg/kg im Futter beim Hund und 30 mg/kg im Futter bei der Ratte) in den 90-Tage-Studien ermittelt. Beim Hund wurden Substanzwirkungen auf die Niere und die Leber in der 12-Monate-Studie ab einer Dosis von 7,9 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 200 mg/kg im Futter) beobachtet. Die aufgenommene Substanzmenge in dieser 12-Monate-Hundestudie ist im Vergleich zur 90-Tage-Studie bei gleicher Konzentration im Futter soviel höher, weil die Tiere sehr viel jünger waren und damit über eine höhere Futterraufnahme eine höhere Substanzaufnahme hatten. Bei der Ratte wurden Substanzwirkungen (erhöhte Nieren- und Lebergewichte) in der 90-Tage-Studie ab einer Dosis von 15,5 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 180 mg/kg im Futter) beobachtet.

In einer dermalen 21-Tage-Studie an der Ratte war eine Dosis von 200 mg/kg Körpergewicht/Tag ohne schädlichen Effekt, basierend auf verringerter Körpergewichtszunahme, einer leichten Anämie und histologischen Nierenbefunden bei 1000 mg/kg Körpergewicht/Tag.

In einer inhalativen 14-Tage-Studie an der Ratte wurden bis zur höchsten Konzentration von 1,07 mg/l Luft keine schädlichen Effekte festgestellt.

Zielorgan der toxischen Wirkung nach chronischer oraler Verabreichung an Ratten und Mäuse waren Niere, Leber und die roten Blutzellen (Ratte: veränderte leberbezogene Blutparameter, erhöhte Nieren- und Lebergewichte, Hyperplasie und Degeneration der Nierentubuli, chronisch-progressive Nephropathie, Anämie; Maus: erhöhte Nierengewichte, Nephropathie). Weiterer wesentlicher Befund war eine verzögerte Körpergewichtsentwicklung.

Krebserzeugende Eigenschaften wurden in Langzeitstudien an Ratten und Mäusen geprüft.

In der Studie an Ratten wurde bei den weiblichen Tieren der höchsten Dosisgruppe von 30 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 600 mg/kg im Futter) eine erhöhte Inzidenz von Nierentumoren beobachtet.

Als niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt wurde 1 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 20 mg/kg im Futter) in der Langzeitstudie über 24 Monate an Ratten ermittelt. Substanzwirkungen (Hyperplasie der Nierentubuli, chronisch-progressive Nephropathie) wurden in dieser Studie ab einer Dosis von 6 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 120 mg/kg im Futter) beobachtet.

Aus *In-vitro*-Kurzzeittests an Bakterien und Säugerzellen sowie *In-vivo*-Kurzzeittests an Säugern ergaben sich keine Anhaltspunkte für erbgutverändernde und krebserzeugende Eigenschaften des Wirkstoffes.

In den Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität (Mehrgenerationenstudie) an Ratten wurden keine schädlichen Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit und auf die Entwicklung der Nachkommen bis einschließlich der höchsten Dosis von 40 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 600 mg/kg im Futter) festgestellt.

Als niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt auf die Elterntiere wurde 13 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 200 mg/kg im Futter) ermittelt.

In den Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität (Embryotoxizität, Teratogenität) an Ratten, Kaninchen und Mäusen wurden bei der Ratte ab 50 mg/kg Körpergewicht/Tag und beim Kaninchen bei der höchsten Dosis von 40 mg/kg Körpergewicht/Tag erhöhte Resorptionsraten und demzufolge verringerte Anzahl von Feten sowie bei der Maus ab einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht/Tag verzögerte Ossifikation festgestellt. Diese Effekte wurden nur im maternal-toxischen Dosisbereich beobachtet. Als niedrigste relevante Dosis ohne entwicklungstoxische Wirkung wurde 3,3 mg/kg Körpergewicht/Tag in der Studie an Mäusen ermittelt.

Spezielle Untersuchungen zur Neurotoxizität wurden nicht durchgeführt, da sich aus der Gesamtheit der Befunde toxikologischer Studien keine Hinweise auf eine neurotoxische Wirkung von Dithianon ergeben hatten.

Untersuchungen an der Ratte zur Abklärung der Dosis-Zeit-Beziehung der nierentoxischen Effekte (Untersuchungszeitpunkte nach 2, 4, 7, 14 und 28 Tagen) ergaben nach 4 Tagen Dithianongabe ab einer Dosis von 60 mg/kg Körpergewicht (entspricht einer Konzentration von 600 mg/kg im Futter) degenerative Veränderungen der Nierentubuli. Eine Dosis von 12 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 120 mg/kg im Futter) war ohne schädlichen Effekt.

Beim Umgang mit Dithianon-haltigen Präparaten (vor allem im Weinbau) wurden beim Anwenden der Haut- und Augenreizungen sowie hautsensibilisierende Wirkungen beobachtet. Diese Effekte wurden in einer gezielten Cross-over-Studie - mit dem Wirkstoff und dem Präparat - bestätigt.

Grenzwerte:

Bezeichnung	Wert	Studie / Tierart	SF
ADI	0,01 mg/kg KG	24 Monate /Ratte	100
AOEL	0,015 mg/kg KG/Tag	90 Tage / Ratte und Hund (Korrektur: 50 % orale Absorption)	100
ARfD	0,12 mg/kg KG	Spezielle Kurzzeitstudie zur Nierentoxizität / Ratte	100

#### Aufnahmeberechnung

Die akute Referenzdosis wird bei der festgesetzten Höchstmenge für Kernobst ausgenommen Birnen nicht überschritten. Die deterministische Berechnung auf der Basis britischer Verzehrsdaten ergibt bei Äpfeln eine Ausschöpfung der ARfD für Erwachsene von 22% und für Kinder von 95%.

Die aus den festgesetzten und den bereits geltenden Höchstmengen errechnete theoretische maximale Aufnahme (TMDI), bei der allen Lebensmitteln ein theoretischer höchstmöglicher Gehalt des Wirkstoffes unterstellt wird, schöpft den ADI-Wert zu etwa 107% aus; errechnet anhand der Lebensmittelmenge, die ein 4- bis 6-jähriges Mädchen (Körpergewicht 13,5 kg) täglich verzehrt. Unter zusätzlicher Berücksichtigung der gemäß § 47a LMBG erteilten Allgemeinverfügung (Birnen 1 mg/kg) wird der ADI-Wert insgesamt zu etwa 111% ausgeschöpft. Eine realistischere Abschätzung, bei der nur die Lebensmittel berücksichtigt werden, bei denen eine Anwendung Dithianon-haltiger Pflanzenschutzmittel zugelassen ist, ergibt eine nationale geschätzte tägliche Aufnahme (NEDI), die den ADI-Wert zu nur etwa 40% ausschöpft, berechnet mit den Verzehrsmengen eines 4- bis 6-jähriges Mädchen (Körpergewicht 13,5 kg).

#### Buchstabe p) Diuron, Linuron, Neburon

Siehe Begründung zu Buchstabe f): Cyazofamid

#### Buchstabe q) Ethofumesat

Festsetzung einer Höchstmenge für frische Kräuter, Gewürze und teeähnliche Erzeugnisse für einen in der Bundesrepublik Deutschland in zugelassenen Pflanzenschutzmitteln enthaltenen Wirkstoff.

Die Position "Ethofumesat" wird wie folgt ergänzt:

- 1 mg/kg frische Kräuter
- 0,5 mg/kg Gewürze und teeähnliche Erzeugnisse.

#### Allgemeines

Ethofumesat (chem. Bezeichnung: (±)-2-Ethoxy-2,3-dihydro-3,3-dimethylbenzofuran-5-yl-methan-sulfonat; chem. Gruppenzugehörigkeit: Benzofuranderivat) ist ein systemisch wirkender herbizider Wirkstoff der vielfach in Rübenkulturen eingesetzt wird. In der Bundesrepublik Deutschland sind Pflanzenschutzmittel mit dem Wirkstoff Ethofumesat für die Anwendung in Kulturen von Futter- und Zuckerrüben zugelassen.

Für die Anwendung in frischen Kräutern, Gewürzen und teeähnlichen Erzeugnissen wurde ein Antrag auf Genehmigung nach § 18 Pflanzenschutzgesetz gestellt. Die festgesetzten Höchst-

mengen basieren auf Rückstandsversuchen nach Guter Landwirtschaftlicher Praxis in überwachten Feldversuchen. Der Wirkstoff war bereits Gegenstand der EU-Bewertung. Die Aufnahme in Anhang I der Richtlinie 91/414/EWG ist erfolgt.

#### Analytik

Für die Rückstandsanalyse von Ethofumesat existieren unterschiedliche Analysemethoden, die nach selektiver Extraktion von Ethofumesat und seiner Konjugate, die Bestimmung mittels schwefelspezifischem Detektor erlauben.

Eine HPLC-Methode mit RP-Chromatographie und UV-Detektion des Wirkstoffes ist ebenfalls verfügbar. Ethofumesat ist mit der DFG Multimethode S19 bestimmbar.

#### Metabolismus in der Pflanze

Das Abbauverhalten bei Zuckerrübenpflanzen, Roggen, Weizen, Radieschen und Kohl wurde mit radioaktiv markiertem Ethofumesat untersucht. Der Wirkstoff wird an der Seitenkette gespalten und hydrolysiert. Das entstandene Hydroxymethansulfonat konjugiert zu polaren Metaboliten oder oxydiert zum Hauptmetabolit Lacton 2-oxo-2,3-dihydro-3,3dimethyl-benzofuran-5-yl-methansulfonat. Die Spaltung des Lactons führt ebenfalls zu polaren Metaboliten.

Da nach Applikation des Wirkstoffes das 2-oxo-2,3-dihydro-3,3dimethyl-benzofuran-5-yl-methansulfonat mengenmäßig den Hauptrückstand darstellt, wird seine Einbeziehung in die Höchstmengen für erforderlich gehalten.

#### Toxikologie

Der Wirkstoff Ethofumesat wurde nach den heute üblichen Anforderungen toxikologisch umfassend untersucht, so dass eine Bewertung der möglichen Gesundheitsgefahren und des gesundheitlichen Risikos (einschließlich des Risikos für Kinder) möglich ist.

Der Wirkstoff wurde nach oraler Verabreichung an Ratten praktisch vollständig resorbiert und innerhalb von einem Tag nahezu vollständig ausgeschieden. Nach 5 Tagen wurden bei männlichen und weiblichen Tieren ca. 82 bzw. 89% über den Urin und 13 bzw. 6% über die Faeces ausgeschieden. Die Ausscheidung über die Galle entsprach der renalen Ausscheidung. Die höchsten Rückstände traten in der Leber, den Nieren und im Fett auf. Es liegen keine Hinweise auf eine Anreicherung im Organismus vor.

Der Wirkstoff wurde nahezu vollständig metabolisiert; die wichtigsten Biotransformationsreaktionen waren Hydrolyse, Oxidation und Ringöffnung. Als Hauptmetabolit wurde 2-(2-Hydroxy-5-methansulfonyloxyphenyl)-2-methylpropionsäure (NC 20645) identifiziert.

Untersuchungen zur Aufnahme des Wirkstoffes durch die Haut liegen nicht vor. Aufgrund physikalischer Daten wird von einer dermalen Absorptionsrate von 10 % ausgegangen.

Aus den Studien zur akuten Toxizität leiten sich folgende Ergebnisse ab:

Test	Ergebnis
LD <sub>50</sub> oral (Ratte)	>5000 mg/kg KG
LD <sub>50</sub> dermal (Ratte)	>2000 mg/kg KG
LC <sub>50</sub> inhalativ (Ratte)	> 0.3 mg/l Luft (4 Stunden Exposition)
Hautreizung	nicht reizend
Augenreizung	nicht reizend
Hautsensibilisierung	Buehler-Test, M & K-Test: Kein Hinweis auf sensibilisierende Wirkung

Nach oraler Gabe des Wirkstoffes wurden folgende klinische Symptome beobachtet: gekrümmte Körperhaltung, Tremor, verminderte Aktivität, Atmungsstörung, Störung des Bewegungsablaufes und der Haltung. Symptome traten in der akuten oralen Studie an Ratten ab einer Dosierung von 2000 mg/kg KG auf. Mortalität wurde nicht beobachtet.

Zielorgane der toxischen Wirkung nach subchronischer oraler Verabreichung des Wirkstoffes an Ratten und Hunde waren die Leber und die Nieren (bei Ratten erhöhte Organgewichte, Dilatations- und Entzündungsherde in den Nieren, Fettablagerungen in periportalen Hepatozyten; bei Hunden Aktivitätsanstieg der alkalischen Phosphatase und Alaninaminotransferase im Blut, Degeneration glomerulärer Vakuolen der Nieren).

Als niedrigste relevante orale Dosis ohne schädlichen Effekt wurde 250 mg/kg KG/Tag in der 90-Tage-Studie an Hunden ermittelt. Substanzwirkungen (Aktivitätsanstieg der alkalischen Phosphatase im Blut) wurden in dieser Studie ab einer Dosis von 750 mg/kg KG/Tag beobachtet. Als niedrigste relevante dermale Dosis ohne schädlichen Effekt wurde 1000 mg/kg KG/Tag (höchste Dosis) in der 21-Tage-Studie an Kaninchen ermittelt. Substanzwirkungen wurden in dieser Studie nicht beobachtet.

Aus *In-vitro*-Kurzzeittests an Bakterien und Säugerzellen sowie *In-vivo*-Kurzzeittests an Säugern ergaben sich keine Anhaltspunkte für erbgutverändernde Eigenschaften des Wirkstoffes.

Zielorgan der toxischen Wirkung nach chronischer oraler Verabreichung an Ratten und Mäuse war die Leber (erhöhtes Organgewicht, hepatozelluläre Hypertrophie).

Die Prüfung auf Kanzerogenität erfolgte in Langzeitstudien an Ratten und Mäusen. Die Studien erbrachten keine Hinweise auf krebserzeugende Eigenschaften des Wirkstoffes.

Als niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt wurde 7 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 100 mg/kg im Futter) in der Studie über 24 Monate an Ratten ermittelt. Substanzwirkungen (vermindertes Körpergewicht) wurden in dieser Studie ab einer Dosis von 69 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 1000 mg/kg im Futter) beobachtet.

In den Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität (Mehrgenerationenstudie) an Ratten wurde ab einer Dosis von 397 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 5000 mg/kg im Fut-

ter) ein vermindertes Körpergewicht der Nachkommen festgestellt. Diese Effekte wurden nur in einem Dosisbereich beobachtet, der auch für die Elterntiere toxisch war. Als niedrigste relevante Dosis ohne reproduktionstoxische Effekte wurde 78 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 1000 mg/kg im Futter) ermittelt.

In den Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität (Embryotoxizität, Teratogenität: Ratte, Kaninchen) wurde bei Kaninchen ab einer Dosis von 3000 mg/kg KG/Tag eine erhöhte Resorptionsrate festgestellt. Dieser Effekt wurde nur im maternaltoxischen Dosisbereich beobachtet. Als niedrigste relevante Dosis ohne entwicklungstoxische Wirkung wurde 300 mg/kg KG/Tag in der Studie zur Entwicklungstoxizität an Kaninchen ermittelt.

Das Auslösen von verzögerter peripherer Neuropathie ist aufgrund der chemischen Struktur des Wirkstoffes nicht zu erwarten. Spezielle Untersuchungen zur akuten oder subchronischen Neurotoxizität wurden nicht durchgeführt, da sich aus der Gesamtheit der Befunde toxikologischer Studien keine Hinweise auf neurotoxische Eigenschaften des Wirkstoffes ergaben.

Aus den Ergebnissen der vorgelegten Studien ergeben sich keine Hinweise auf nicht vertretbare Auswirkungen des Wirkstoffes auf den Hormonhaushalt von Mensch und Tier, so dass keine zusätzlichen Untersuchungen zu dieser Thematik durchgeführt wurden.

Arbeitsmedizinische Untersuchungen der Beschäftigten bei der Herstellung und Formulierung des Wirkstoffes ergaben keine Hinweise auf Gesundheitsschäden durch den Umgang mit dem Wirkstoff.

#### Grenzwerte

Bezeichnung	Wert	Studie / Tierart	SF
ADI	0,07 mg/kg KG	2 Jahre / Ratte	100
AOEL sys.	2,5 mg/kg KG/Tag	90 Tage / Hund	100
ARfD	Nicht erforderlich wegen geringer akuter oraler Toxizität		

#### Aufnahmeberechnung

Aufgrund der geringen akuten Toxizität ist die Festlegung einer ARfD nicht erforderlich. Eine Aufnahmeberechnung erübrigt sich daher.

Die aus den festgesetzten Höchstmengen und den bereits geltenden Höchstmengen errechnete TMDI schöpft den ADI-Wert zu etwa 5 % aus; errechnet anhand der Lebensmittelmenge, die ein 4- bis 6-jähriges Mädchen (KG 13,5 kg) täglich verzehrt.

Buchstabe r) Ethoxysulfuron

Siehe Begründung zu Buchstabe f): Cyazofamid

### Buchstabe s) Famoxadone

Festsetzung einer Höchstmenge für Tomaten für einen in der Bundesrepublik Deutschland in zugelassenen Pflanzenschutzmitteln enthaltenen Wirkstoff.

In der Position „Famoxadone“ wird folgende Höchstmenge neu festgesetzt:

1 mg/kg Tomaten.

#### Allgemeines

Für die Anwendung in Tomaten wurde ein Antrag auf Genehmigung nach § 18 Pflanzenschutzgesetz gestellt. Die festgesetzte Höchstmenge basiert auf Rückstandsversuchen nach Guter Landwirtschaftlicher Praxis in überwachten Feldversuchen. Famoxadone ist in Anhang I der Richtlinie 91/414/EG aufgenommen.

#### Analytik

Famoxadone-Rückstände sind mit der § 35 Methode L 00.00-34 (DFG Multimethode S19) bestimmbar. Die Absicherung ist mit GC/MS möglich.

#### Metabolismus in der Pflanze

Der Abbau in/auf Pflanzen wurde mit radioaktiv markiertem Wirkstoff bei Getreide- und Kartoffelpflanzen, bei Trauben und Tomaten untersucht. Zum Einsatz kam [Phenoxy-(U)-<sup>14</sup>C] Famoxadon und [Phenylamino-(U)-<sup>14</sup>C] Famoxadone.

Der Abbau umfasste mehrere Schritte: Hydroxylierung an der 4'-Phenoxyphenylposition und der 4-Phenylaminoposition, Konjugatbildung, Spaltung des Oxazolidinringes, Spaltung der Oxazolidion-aminophenylbindung. Daneben wurde bei Getreidepflanzen und Stroh auch ein Einbau von Radioaktivität in natürliche Bestandteile festgestellt. Der Hauptteil der Rückstände befanden sich auf der Oberfläche der Pflanzen, es fand von den behandelten Getreidepflanzen nur ein geringer Transport in das Getreidekorn und vom Kartoffelkraut kein nachweisbarer Transport in die Knolle statt. Bei Tomaten und Trauben bestand der Hauptrückstand aus unverändertem Famoxadon (75-90 %), einzelne Metaboliten traten nur in geringen Mengen unter 10 % des Gesamtrückstandes auf. Als Rückstandsdefinition für die Höchstmengenfestsetzung wird der unveränderte Wirkstoff als geeignet und ausreichend angesehen.

#### Toxikologie

Der Wirkstoff Famoxadone wurde nach den heute üblichen Anforderungen toxikologisch umfassend untersucht, so dass eine Bewertung der möglichen Gesundheitsgefahren und des gesundheitlichen Risikos (einschließlich des Risikos für Kinder) möglich ist.

Famoxadon wurde nach oraler Verabreichung an Ratten zu etwa 40 % absorbiert, intensiv metabolisiert und innerhalb von 5 Tagen zu nahezu 100 % ausgeschieden (10 % über den Urin, 90 % über die Faeces). Famoxadon wurde nicht akkumuliert. Die Metabolisierung erfolgte durch Hydroxylierung und Ringspaltung.

Untersuchungen zur Aufnahme des Wirkstoffes durch die Haut ergaben eine dermale Absorptionsrate von 15,8% bei der Sprüh-Anwendung von Mitteln.

Famoxadon zeigte eine geringe akute Toxizität: LD<sub>50</sub> oral (Ratte): > 5000 mg/kg Körpergewicht; LD<sub>50</sub> dermal (Kaninchen): > 2000 mg/kg Körpergewicht; LC<sub>50</sub> inhalativ (Ratte): > 5,3 mg/l Luft (4 h). Nach dermalen Gabe wurden folgende klinische Symptome beobachtet: vorübergehender Gewichtsverlust und Erytheme.

Famoxadon erwies sich als nicht hautreizend, als nicht augenreizend und als nicht hautsensibilisierend.

Die toxikologischen Eigenschaften nach subchronischer und chronischer Applikation des Wirkstoffes wurden an Ratten, Mäusen und Hunden geprüft. Nach längerer Verabreichungsdauer kam es zu einer verringerten Gewichtszunahme und Futteraufnahme sowie zu einer hämolytischen Anämie und Wirkungen auf die Leber, die mit Veränderungen klinisch-chemischer Merkmalswerte (Anstieg von Leberenzymen und Bilirubin) und mit morphologischen Veränderungen (Leberfoci und Gallengangshyperplasien) verbunden waren. In den Hundestudien traten Katarakte auf. Als niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt wurde 1,2 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 40 mg/kg im Futter) im Langzeit-Versuch an Hunden ermittelt.

Die Prüfung auf krebserzeugende Eigenschaften im Langzeit-Tierversuch erfolgte an Ratten und an Mäusen; die Studien erbrachten keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Famoxadon. Als niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt wurde 1,6 mg/kg KG/Tag in der Studie über 24 Monate an Ratten ermittelt.

Aus *in-vitro*-Kurzzeittests an Bakterien und Säugerzellen sowie *in-vivo*-Kurzzeittests an Säugern ergaben sich keine Anhaltspunkte für erbgutverändernde und krebserzeugende Eigenschaften des Wirkstoffes (mit Ausnahme von Chromosomenabberationen in menschlichen Lymphozyten).

In den Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität (Mehrgenerationenstudie) wurden keine schädlichen Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit und auf die Entwicklung der Nachkommen festgestellt. Es wurde festgestellt, daß für die Elterntiere toxische Famoxadone-Dosen zu erhöhten relativen Lebergewichten führten; eine Dosis von 11,3 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 200 mg/kg im Futter) war ohne schädlichen Effekt auf die Nachkommen.

Die Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität (Embryotoxizität, Teratogenität) ergaben keine Anhaltspunkte für fruchtschädigende Eigenschaften. Als niedrigste relevante Dosis ohne ent-

wicklungstoxische Wirkung wurde > 1000 mg/kg KG/Tag in den Studien zur Entwicklungstoxizität an Ratten und Kaninchen ermittelt.

Spezielle Untersuchungen zur akuten oder subchronischen Neurotoxizität wurden nicht durchgeführt, da sich aus der Gesamtheit der Befunde toxikologischer Studien keine Hinweise auf neurotoxische Eigenschaften des Wirkstoffes ergaben.

Aus den Ergebnissen der vorgelegten Studien ergeben sich keine Hinweise auf nicht vertretbare Auswirkungen des Wirkstoffes auf den Hormonhaushalt von Mensch und Tier, so dass keine zusätzlichen Untersuchungen zu dieser Thematik durchgeführt wurden.

Arbeitsmedizinische Untersuchungen der Beschäftigten bei der Herstellung und Formulierung des Wirkstoffes ergaben keine Hinweise auf Gesundheitsschäden durch den Umgang mit dem Wirkstoff.

#### Grenzwerte

Bezeichnung	Wert	Studie / Tierart	SF / OA
ADI	0,012 mg/kg KG	1 Jahr, Hund	100
AOEL sys.	0,0048 mg/kg KG/Tag	1 Jahr, Hund	100 / 40
ARfD	0,2 mg/kg KG	14 Tage, Maus	100

#### Aufnahmeberechnung

Die akute Referenzdosis wird bei den festgesetzten Höchstmengen nicht überschritten. Die deterministische Berechnung ergab eine Ausschöpfung der ARfD bei Tomaten von 5% für Erwachsene und 20% für Kinder.

Die aus der festgesetzten Höchstmenge für Tomaten und den bereits geltenden Höchstmengen errechnete theoretische maximale Aufnahme (TMDI) schöpft den ADI-Wert zu etwa 30% aus; errechnet anhand der Lebensmittelmenge, die ein 4- bis 6-jähriges Mädchen (Körpergewicht 13,5 kg) täglich verzehrt.

#### Buchstabe t) Fenamiphos, Fenamiphossulfoxid, Fenamiphossulfon

Die Änderung dieser Position erfolgt auf Grund der Umsetzung der 2004/2/EG der Kommission vom 9. Januar 2004 zur Änderung der Richtlinien 86/362/EWG, 86/363/EWG und 90/642/EWG des Rates hinsichtlich der Höchstgehalte an Rückständen von Fenamiphos (ABl. EU Nr. L 14 S. 10) sowie der Berichtigung der Richtlinie 2004/2/EG der Kommission vom 9. Januar 2004 zur Änderung der Richtlinien 86/362/EWG, 86/363/EWG und 90/642/EWG des Rates hinsichtlich der Höchstgehalte an Rückständen von Fenamiphos (ABl. EU Nr. L 28 S. 30).

### Buchstabe u) Fenhexamid

Festsetzung einer Höchstmenge für Aprikose und Pfirsich für einen in der Bundesrepublik Deutschland in zugelassenen Pflanzenschutzmitteln enthaltenen Wirkstoff.

In der Position „Fenhexamid“ werden folgende Höchstmengen neu festgesetzt:

5,0 mg/kg Aprikose und Pfirsich.

#### Allgemeines

Für die Anwendung in Aprikose und Pfirsich wurde ein Antrag auf Genehmigung nach § 18 Pflanzenschutzgesetz gestellt. Die festgesetzte Höchstmenge basiert auf Rückstandsversuchen nach Guter Landwirtschaftlicher Praxis in überwachten Feldversuchen. Fenhexamid ist in Anhang I der Richtlinie 91/414/EG aufgenommen.

#### Analytik

Zur Bestimmung von Fenhexamid können verschiedene Firmenmethoden, die nach Extraktion mit Aceton/Wasser und chromatographischer Reinigung mit UV- oder elektrochemischer Detektion arbeiten, verwendet werden. Die Bestimmungsgrenzen liegen bei 0,02 mg/kg für Weintrauben bis 0,05 mg/kg für andere Früchte. Fenhexamid kann mit der Methode S19 nicht bestimmt werden.

#### Metabolismus in der Pflanze

Metabolismusstudien wurden mit am Phenyl-Ring markiertem Wirkstoff nach Blattapplikation in Weintrauben, Tomaten und Äpfeln durchgeführt. Nach Oberflächenextraktion wurde das Fenhexamid in den drei Matrices als Hauptmetabolit in Konzentrationen um 89% der gesamten Radioaktivität festgestellt.

Der von der Pflanze aufgenommene Wirkstoff wurde rasch metabolisiert. Der Metabolismus ist in den drei Matrices identisch und verläuft über zwei Grundschritte: Glukosylierung der phenolischen Hydroxylgruppe und Hydroxylierung an der 2 und 4 Position des Cyclohexylringes, gefolgt von Konjugation der phenolischen Hydroxylgruppe. Es wurde eine große Anzahl an glukosidisch gebundenen Metaboliten mit weniger als 4% TRR pro Einzelkomponente identifiziert. Dazu wurde eine große Anzahl unbekannter Metaboliten mit weniger als 1,6% TRR pro Einzelmetabolit gefunden. Eine Einbeziehung der Metaboliten in die Rückstandsdefinition für die Höchstmenge ist deshalb nicht vorgesehen.

#### Toxikologie

Der Wirkstoff wurde nach den heute üblichen Anforderungen toxikologisch umfassend untersucht, so dass eine Bewertung der möglichen Gesundheitsgefahren und des gesundheitlichen Risikos (einschließlich des Risikos für Kinder) möglich ist.

Im Stoffwechselforschung an Ratten zeigte sich nach oraler Verabreichung eine rasche nahezu vollständige intestinale Resorption mit anschließender Verteilung und intensiver Biotransformation (Konjugation und Hydroxylierung) und eine über 97%ige Ausscheidung innerhalb von 2 Tagen, welche zu etwa 62-84% über die Faeces und zu etwa 15-36% über den Urin erfolgte. Untersuchungen zur Aufnahme des Wirkstoffes durch die Haut ergaben eine dermale Resorptionsrate von 18% für verdünnte Lösungen und 2% für Konzentrate.

Fenhexamid besitzt eine geringe akute Toxizität: die orale LD50 beträgt bei Ratten > 5000 mg/kg Körpergewicht; die dermale LD50 beträgt bei Ratten > 5000 mg/kg Körpergewicht; die inhalative LC50 beträgt bei Ratten > 5 mg/l.

Die toxikologischen Eigenschaften nach subchronischer und chronischer Applikation des Wirkstoffes wurden an Ratten, Mäusen und Hunden geprüft. Nach längerer Verabreichungsdauer kam es zu Wirkungen auf Leber, Nieren (Maus) und das Blut (Hund), die mit Veränderungen klinisch-chemischer Merkmalswerte (im Blut Leberenzymwerte und Kreatinin erhöht, Erythrozytenparameter erniedrigt, vermehrtes Vorkommen von Heinz' Körperchen) und mit morphologischen Veränderungen (Lebergewicht erhöht, Nierengewicht erniedrigt, degenerative Hepatozytenveränderungen, chronisch-degenerative Nierenschädigung) verbunden waren.

In der 90 Tage-Studie an Hunden wurde eine Dosis ohne schädlichen Effekt von 33 mg/kg KG/Tag ermittelt. Die niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt betrug 18 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 500 mg/kg im Futter) in der 52-Wochen-Studie an Hunden.

Die Prüfung auf krebserzeugende Eigenschaften im Langzeit-Tierversuch erfolgte an Ratten und an Mäusen. Die Studien erbrachten keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Fenhexamid. Als niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt wurde 250 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 800 mg/kg im Futter) in der Studie über 24 Monate an Mäusen ermittelt.

Aus *In-vitro*-Kurzzeittests an Bakterien und Säugerzellen sowie *In-vivo*-Kurzzeittests an Säugern ergaben sich keine Anhaltspunkte für erbgutverändernde und krebserzeugende Eigenschaften des Wirkstoffes.

In den Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität (Mehrgenerationenstudie) wurde festgestellt, dass für die Elterntiere toxische Fenhexamid-Dosen zu verringerten Körpergewichten der Nachkommen führten. Eine Dosis von 38 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 500 mg/kg im Futter) war ohne schädlichen Effekt. Die Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität (Embryotoxizität, Teratogenität) ergaben keine Anhaltspunkte für fruchtschädigende Eigenschaften bei Dosierungen, die nicht für die Muttertiere toxisch waren.

Aus der Gesamtheit der Befunde toxikologischer Studien ergaben sich keine Hinweise auf neurotoxische Eigenschaften des Wirkstoffes.

Arbeitsmedizinische Untersuchungen der Beschäftigten bei der Herstellung und Formulierung des Wirkstoffes ergaben keine Hinweise auf Gesundheitsschäden durch den Umgang mit dem Wirkstoff.

Grenzwerte

Bezeichnung	Wert	Studie / Tierart	SF
ADI	0,2 mg/kg KG	52 Wochen, Hund	100
AOEL sys.	0,3 mg/kg KG/Tag	13 Wochen, Hund	100
ARfD	Nicht erforderlich wegen geringer akuter oraler Toxizität		

Aufnahmeberechnung

Eine Ausschöpfung der ARfD ist nicht zu berechnen, da aufgrund geringer akuter Toxizität keine ARfD festgelegt wurde.

Die aus der festgesetzten Höchstmenge für Aprikosen und Pfirsiche und den bereits geltenden Höchstmengen errechnete theoretische maximale Aufnahme (TMDI) schöpft den ADI-Wert zu etwa 6,5% aus; errechnet anhand der Lebensmittelmenge, die ein 4- bis 6-jähriges Mädchen (Körpergewicht 13,5 kg) täglich verzehrt.

Buchstabe v) Fenoxycarb

Festsetzung einer Höchstmenge für Trauben für einen in der Bundesrepublik Deutschland in zugelassenen Pflanzenschutzmitteln enthaltenen Wirkstoff.

In der Position „Fenoxycarb“ wird folgende Höchstmenge neu festgesetzt:

0,5 mg/kg Trauben.

Allgemeines

Für die Anwendung in Trauben liegt ein Antrag auf Zulassung nach § 15 Pflanzenschutzgesetz vor. Die festgesetzte Höchstmenge basiert auf Rückstandsversuchen nach Guter Landwirtschaftlicher Praxis in überwachten Feldversuchen.

Analytik

Fenoxycarb-Rückstände sind mit der § 35 Methode L 00.00-34 (DFG Multimethode S19) bestimmbar. Die Absicherung ist mit GC/MS möglich.

Metabolismus in der Pflanze

Das Abbauverhalten von Fenoxycarb wurde bei Äpfeln, Birnen, Orangen und Bermudagrass unter Einsatz des wechselseitig in beiden Phenylringen radioaktiv markierten Wirkstoffs nach Spritzen der Pflanzen untersucht. Zunächst erfolgt unter weitgehendem Erhalt der Molekülstruktur eine Oxidation des Fenoxycarbs zu den hydroxilierten Metaboliten Ethyl-2[p-(p-hydroxyphenoxy)phenoxy]ethyl-carbamat und Hydroxyethyl-2[p-(p-hydroxyphenoxy)phenoxy]ethyl-carbamat.

Weitere Oxidations- und Konjugationsschritte führen dann zur Bildung wasserlöslicher Metabolite. Außerdem entstehen durch Umwandlung der Diphenylethergruppe Stoffe, die in die Pflanzenzellen eingebaut werden können.

Die Radioaktivität penetrierte von der Applikationsstelle auf der Blatt- oder Fruchtoberfläche in das Innere der Pflanze. Ein zusätzlicher Versuch an Orangen mit Bodenapplikation (Streuen von Ködern) zeigte keine Aufnahme der Radioaktivität durch die Wurzeln in die Pflanzen.

Als Rückstandsdefinition für die Höchstmengenfestsetzung wird der unveränderte Wirkstoff als geeignet und ausreichend angesehen.

#### Toxikologie

Der Wirkstoff Fenoxycarb wurde nach den heute üblichen Anforderungen toxikologisch umfassend untersucht. Fenoxycarb war bisher noch nicht Gegenstand der EU-Bewertung.

Fenoxycarb wurde nach oraler Verabreichung an Ratten nahezu vollständig (> 85%) resorbiert, nahezu vollständig metabolisiert und innerhalb von 2 Tagen zu über 90 % ausgeschieden (16.8 % über den Urin, 75.5 % über die Faeces). Die höchsten Rückstände wurden in der Leber und den Nieren nachgewiesen. Es liegen keine Hinweise auf eine Anreicherung des Wirkstoffes im Organismus vor. Untersuchungen zur Aufnahme des Wirkstoffes Fenoxycarb durch die Haut ergaben eine dermale Resorptionsrate von 30%.

Bei einmaliger Verabreichung zeigte Fenoxycarb eine geringe orale Toxizität: LD<sub>50</sub> oral (Ratte): > 10000 mg/kg Körpergewicht, eine geringe dermale Toxizität: LD<sub>50</sub> dermal (Ratte): > 2000 mg/kg Körpergewicht sowie eine geringe inhalative Toxizität: LC<sub>50</sub> inhalativ (Ratte): >4.4 mg/l Luft (4 Stunden Exposition). Nach oraler Gabe wurden folgende klinische Symptome beobachtet: Aktivitätsabnahme, Atemstörung, Haltungsstörung, Diarrhö, gesträubtes Fell, Körpergewichtsverlust, Exophthalmus, Zittern, Krämpfe, Koma sowie Lebernekrose nur bei verstorbenen Tieren. Symptome traten in der akuten oralen Studie an Ratten ab einer Dosierung von 3000 mg/kg Körpergewicht auf. Mortalität wurde bei Ratten ab einer Dosis von 10000 mg/kg Körpergewicht beobachtet.

Zielorgan der toxischen Wirkung nach subchronischer oraler Verabreichung des Wirkstoffes an Ratten, Mäuse und Hunde war die Leber (erhöhtes Organgewicht, erhöhte Leberenzymaktivität, centrilobuläre Hepatocytenhypertrophie, verminderter Glykogengehalt). Bei Ratten wurden außerdem Schilddrüsenveränderungen (erhöhtes Organgewicht, Hypertrophie des Schilddrüsenfollikel-epithels) beobachtet. Als niedrigste relevante orale Dosis ohne schädlichen Effekt

wurde 10 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 150 mg/kg im Futter) in der 90-Tage-Studie an Ratten ermittelt. Substanzwirkungen (erhöhtes Lebergewicht, centrilobuläre Hepatocytenhypertrophie, Hypertrophie des Schilddrüsenfollikel epithels) wurden in dieser Studie ab einer Dosis von 45,1 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 750 mg/kg im Futter) beobachtet.

Zielorgan der toxischen Wirkung nach chronischer oraler Verabreichung an Ratten und Mäuse war die Leber (erhöhtes Lebergewicht, centrilobuläre Hepatocytenhypertrophie, fokale Nekrose und Fibrose der Leber). Bei Mäusen war außerdem die Lunge als Zielorgan betroffen.

Krebserzeugende Eigenschaften wurden in Langzeitstudien an Ratten und Mäusen geprüft. Die Studie an Ratten erbrachte keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Fenoxycarb.

In einer Studie (1987) mit CD-1 Mäusen wurde bei männlichen Tieren in der höchsten Dosierung von 60 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 420 mg/kg im Futter) eine innerhalb der der historischen Kontrolle liegende, erhöhte kombinierte Inzidenz von Adenomen und Karzinomen der Lunge beobachtet. In einer zweiten Studie (1995) mit

Tif:MAGF(SPF) Mäusen wurde bei männlichen Tieren ab einer Dosierung von 52 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 500 mg/kg im Futter) eine erhöhte Inzidenz von Adenomen und Karzinomen der Lunge, bei weiblichen Tieren eine erhöhte Inzidenz der Lungen-Adenome festgestellt. Lungen-Karzinome waren bei weiblichen Tieren in der höchsten Dosierung von 201 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 2000 mg/kg im Futter) erhöht. Außerdem wurde bei männlichen Tieren dieser Studie ab einer Dosierung von 52 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 500 mg/kg im Futter) eine erhöhte Inzidenz von Leber-Karzinomen beobachtet.

Als niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt wurde 4 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 20 mg/kg im Futter) in der ersten Studie über 18 Monate an Mäusen ermittelt. Substanzwirkungen (Lebergewicht und Leberenzymaktivität erhöht) wurden in dieser Studie ab einer Dosis von 15 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 80 mg/kg im Futter) beobachtet.

Aus *In-vitro*-Kurzzeittests an Bakterien und Säugerzellen sowie *In-vivo*-Kurzzeittests an Säugern ergaben sich keine Anhaltspunkte für erbgutverändernde und krebserzeugende Eigenschaften des Wirkstoffes.

In den Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität (Mehrgenerationenstudie) an Ratten wurden ab der niedrigsten Dosis von 13,3 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 200 mg/kg im Futter) geringere Körpergewichte der Nachkommen festgestellt. Diese Effekte wurden auch unterhalb von Dosierungen beobachtet, die für die Elterntiere toxisch waren.

In den Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität (Embryotoxizität, Teratogenität) wurde keine entwicklungstoxische Wirkung festgestellt. Als niedrigste relevante Dosis ohne entwicklungstoxische Wirkung wurde 300 mg/kg Körpergewicht/Tag in der Studie zur Entwicklungstoxizität an Kaninchen ermittelt.

Spezielle Untersuchungen zur Neurotoxizität wurden nicht durchgeführt, da sich aus der Gesamtheit der Befunde toxikologischer Studien keine Hinweise auf eine neurotoxische Wirkung von Fenoxycarb ergeben hatten.

In zusätzlichen Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der Tumorbildung wurde folgendes festgestellt:

Fenoxycarb, das an Mäuse an 14 aufeinander folgenden Tagen verabreicht wurde, induzierte Fremdstoff-metabolisierende Enzyme in der Leber. An der Lunge wurden keine entsprechenden Effekte beobachtet. Die Dosis mit geringster Wirkung betrug 10 mg/kg Körpergewicht/Tag. Die Wirkung war reversibel. Nach subchronischer Verabreichung von Fenoxycarb (bis zu 42 Tage) wurden bei männlichen Mäusen Hepatomegalie und eine reversible hepatozelluläre Hypertrophie in der höchsten Dosierung von 260 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 2000 mg/kg im Futter) und eine vorübergehend erhöhte Proliferation von Hepatozyten ab 69 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 500 mg/kg im Futter) beobachtet. An der Lunge wurden keine entsprechenden Veränderungen festgestellt. Die niedrigste relevante Dosis ohne Wirkung war 8 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 50 mg/kg im Futter).

Es wurde eine *In-vitro*-Studie zur vergleichenden Untersuchung der Metabolisierung von Fenoxycarb mit Leber- und Lungen-Mikrosomen verschiedener Spezies (Maus, Ratte, Affe, Mensch) durchgeführt. Mit Lungen-Mikrosomen wurde keine Metabolisierung von Fenoxycarb festgestellt. Mit Leber-Mikrosomen war die Bildung von Hydrochinon (Benzochinon) oder Ethylcarbammat (Urethan) bei Mäusen am höchsten. Menschliche Leber-Mikrosomen zeigten eine wesentlich geringere Bildung dieser Metaboliten.

Die Ergebnisse einer Studie zur Untersuchung der Bindung von Fenoxycarb an die DNA in der Leber und Lunge von Mäusen ergaben keine Hinweise auf ein DNA-schädigendes Potential von Fenoxycarb durch Bildung von Urethan-ähnlichen DNA-Addukten.

Arbeitsmedizinische Untersuchungen der Beschäftigten bei der Herstellung und Formulierung von Fenoxycarb ergaben keine Hinweise auf Gesundheitsschäden durch den Umgang mit dem Wirkstoff.

#### Grenzwerte

Bezeichnung	Wert	Studie	SF
ADI	0,04 mg/kg KG	Maus, 2-Jahre-Studie	100
AOEL	0,04 mg/kg KG/Tag	Maus, 2-Jahre-Studie	100
ARfD	Nicht erforderlich wegen geringer akuter Toxizität		

#### Aufnahmeberechnung

Wegen der geringen akuten Toxizität des Wirkstoffs wurde keine ARfD festgelegt. Aus diesem Grund besteht für den Verbraucher kein Risiko durch die kurzzeitige Aufnahme von Tafeltrauben mit Fenoxycarb-Rückständen in der Größenordnung der festgesetzten Höchstmenge.

Die aus der festgesetzten Höchstmenge und den bereits geltenden Höchstmengen errechnete theoretische maximale Aufnahme (TMDI) schöpft den ADI-Wert zu etwa 10% aus; errechnet anhand der Lebensmittelmenge, die ein 4- bis 6-jähriges Mädchen (Körpergewicht 13,5 kg) täglich verzehrt.

#### Buchstabe w) Fenpyroximat

Festsetzung von Höchstmengen für Stangen- und Knollensellerie sowie für dessen Blätter für einen in der Bundesrepublik Deutschland in zugelassenen Pflanzenschutzmitteln enthaltenen Wirkstoff.

In der Position „Fenpyroximat“ werden folgende Höchstmengen neu festgesetzt:

- 1 mg/kg Stangensellerie, Schnittsellerie (Blätter von Knollensellerie)
- 0,1 mg/kg Knollensellerie.

#### Allgemeines

Für die Anwendung in Stangen-, Knollen- und Bundsellerie wurde ein Antrag auf Genehmigung nach § 18 Pflanzenschutzgesetz gestellt. Bei der Kleinstkultur Bundsellerie wird die ganze Pflanze ohne Wurzel mit kleinen Knollen von ca. 5 cm Durchmesser und allen Blättern vermarktet. Die Kulturzeit entspricht ungefähr der für Stangensellerie. Bundsellerie wird wie Stangensellerie verwendet. Die festgesetzten Höchstmengen basieren auf Rückstandsversuchen nach Guter Landwirtschaftlicher Praxis in überwachten Feldversuchen an Stangen-, Knollen- und Bundsellerie.

#### Analytik

Die § 35 Methode L 00.00-34 (DFG S 19) ist zur Bestimmung von Fenpyroximat-Rückständen geeignet.

#### Metabolismus in der Pflanze

Das Abbauverhalten von Fenpyroximat wurde bei Mandarinen, Äpfeln und Trauben unter Einsatz des im Phenyl- bzw. Pyrazolring <sup>14</sup>C-markierten Wirkstoffs untersucht.

Fenpyroximat besitzt keine systemische Wirkung, es dringt in die Pflanzen nur langsam ein und wird nicht weitergeleitet. Nach Injektion des radioaktiv markierten Wirkstoffs in die Stengel von Dicken Bohnen wurde die Radioaktivität nicht in die Blätter transportiert. Bei Mandarinen verblieb der radioaktive Rückstand nach Spritzbehandlung auf der Fruchtschale.

Nach Behandlung von Apfelbäumen verblieb die Hauptmenge der Radioaktivität bis zum 28. Tag nach der Anwendung bei Blättern und Früchten auf der Oberfläche. Erst am 57. Tag hatte sich der äußere Anteil so stark vermindert, dass die eingedrungene Menge überwog. Bis zum 28. Tag war unveränderter Wirkstoff der Hauptrückstand, zur Ernte war der Anteil von Fenpyroximat am radioaktiven Gesamtrückstand auf etwa 50 % gesunken.

Bei Reben ergaben sich ähnliche Verhältnisse, der Wirkstoff war nach 57 Tagen zu 38 - 45% in den Trauben enthalten. Hauptmetabolite von Fenpyroximat sind das durch Umlagerung entstehende Z-Isomere M-1 sowie das Demethylierungsprodukt M-12, das bei Äpfeln nicht identifiziert wurde. Bei den Rückstandsuntersuchungen traten diese Metabolite nur im Spurenbereich auf oder waren nicht nachweisbar (<0.01 mg/kg).

Aus den vorliegenden Untersuchungen kann geschlossen werden, dass nur Fenpyroximat als relevanter Rückstand für die Höchstmengenfestsetzung anzusehen ist und die Einbeziehung von Metaboliten nicht erforderlich ist.

#### Toxikologie

Der Wirkstoff wurde nach den heute üblichen Anforderungen toxikologisch umfassend untersucht, so dass eine Bewertung der möglichen Gesundheitsgefahren und des gesundheitlichen Risikos (einschließlich des Risikos für Kinder) möglich ist. Der Wirkstoff war bisher noch nicht Gegenstand der EU-Bewertung.

Der Wirkstoff wurde nach oraler Verabreichung an Ratten zu etwa 20 % absorbiert und innerhalb von 7 Tagen nahezu vollständig ausgeschieden (9,21-17,8 % über den Urin, 69,7-91,6 % über die Faeces). Die höchsten Rückstände wurden nach 7 Tagen in der Leber nachgewiesen. Es liegen keine Hinweise auf eine Anreicherung im Organismus vor. Der Wirkstoff wurde überwiegend metabolisiert. Hauptmetabolit im Urin ist Terephtalsäure mit einem Anteil von etwa 6 %.

Untersuchungen zur Aufnahme des Wirkstoffes durch die Haut liegen nicht vor. Auf Grundlage der Ergebnisse zur oralen Absorption wird eine dermale Absorption von 20 % angenommen.

Aus den Studien zur akuten Toxizität leiten sich folgende Ergebnisse ab:

Test	Ergebnis
LD <sub>50</sub> oral (Ratte)	245 mg/kg KG
LD <sub>50</sub> dermal (Ratte)	> 2000 mg/kg KG
LC <sub>50</sub> inhalativ (Ratte)	0,21 mg/l Luft (4 Stunden Exposition)
Hautreizung	Nicht reizend
Augenreizung	Schwach reizend
Hautsensibilisierung	M & K-Test: eindeutiger Hinweis auf sensibilisierende Wirkung

Nach oraler Gabe des Wirkstoffes wurden folgende klinische Symptome beobachtet: Hypoaktivität, Hypnoe, Speichelfluss.

Ein Zielorgan der toxischen Wirkung nach subchronischer oraler Verabreichung des Wirkstoffes an Ratten, Mäuse und Hunde war nicht eindeutig erkennbar. Einige leicht ausgeprägte Befunde betreffen die Leber (hepatozelluläre Hypertrophie, Glykogengehalt der Hepatozyten vermindert, feine Vakuolisierung der Hepatozyten). Weitere wesentliche Befunde in den Studien zur Kurzzeittoxizität waren eine Zunahme von Hämatokrit, Hämoglobin und Erythrozytenzahl, eine Verminderung der Aktivität von Azetylcholinesterase und Butyrylcholinesterase im Plasma, jedoch nicht in den Erythrozyten und weitere Veränderungen klinisch-chemischer und klinischer Parameter. Als niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt wurde 1,3 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 20 mg/kg im Futter) in der 90-Tage-Studie an Ratten ermittelt. Substanzwirkungen (vereinzelt leichte Bradykardie, Diarrhoe, Erbrechen, zeitweilig verzögerte Körpergewichtsentwicklung) wurden in einer Studie an Hunden ab einer Dosis von 2 mg/kg KG/Tag beobachtet.

Aus *In-vitro*-Kurzzeittests an Bakterien und Säugerzellen und Humanlymphozyten sowie *In-vivo*-Kurzzeittests an Säugern ergaben sich keine Anhaltspunkte für erbgutverändernde Eigenschaften des Wirkstoffes.

Zielorgan der toxischen Wirkung nach chronischer oraler Verabreichung an Ratten und Mäuse war die Leber (Befunde: absolutes und relatives Organgewicht vermindert). Weitere wesentliche Befunde in den Studien zur chronischen Toxizität waren Veränderungen klinischer Parameter (verzögerte Körpergewichtsentwicklung, verminderter Futtermittelverbrauch, Diarrhoe, Erbrechen, leichte Bradykardie), klinisch-chemischer Parameter sowie bei Mäusen eine erhöhte Inzidenz von Atrophie der Ovarien in Verbindung mit Abnahme des Körpergewichtes.

Die Prüfung auf Kanzerogenität erfolgte in Langzeitstudien an Ratten und Mäusen. Die Studien erbrachten keine Hinweise auf krebserzeugende Eigenschaften des Wirkstoffes.

Als niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt wurde 1 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 25 mg/kg im Futter) in der Studie über 24 Monate an Ratten ermittelt. Substanzwirkungen (verzögerte Körpergewichtsentwicklung, verringertes Lebergewicht) wurden in dieser Studie ab einer Dosis von 3 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 75 mg/kg im Futter) beobachtet.

In den Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität (Mehrgenerationenstudie) an Ratten wurden ab einer Dosis von 6,7 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 100 mg/kg im Futter) folgende Effekte festgestellt: verzögerte Körpergewichtsentwicklung der Nachkommen. Diese Effekte wurden nur in einem Dosisbereich beobachtet, der auch für die Elterntiere toxisch war. Als niedrigste relevante Dosis ohne reproduktionstoxische Effekte wurde 2 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 30 mg/kg im Futter) ermittelt.

In den Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität (Embryotoxizität, Teratogenität) an Ratten/Kaninchen wurde ab einer Dosis von 5 mg/kg KG/Tag folgender Effekt bei den Nachkommen festgestellt: erhöhte Inzidenz gefalteter Retina (im Bereich der historischen Kontrolle). Dieser Effekt wurde nur im maternaltoxischen Dosisbereich beobachtet. Als niedrigste relevante Dosis ohne entwicklungstoxische Wirkung wurde 2,5 mg/kg KG/Tag in der Studie zur Entwicklungstoxizität an Kaninchen ermittelt.

In Untersuchungen auf verzögerte periphere Neuropathie an Hühnern wurden keine Substanzwirkungen festgestellt.

Aus den Ergebnissen der vorgelegten Studien ergeben sich keine Hinweise auf nicht vertretbare Auswirkungen des Wirkstoffes auf den Hormonhaushalt von Mensch und Tier, so dass keine zusätzlichen Untersuchungen zu dieser Thematik durchgeführt wurden.

Zusätzliche Untersuchungen wurden zur Antidot-Wirkung von D,L-Carnitin und Coenzym Q10 durchgeführt. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die beiden Stoffe die toxische Wirkung von Fenpyroximat auf den Energiehaushalt von Mitochondrien vermindern können.

Arbeitsmedizinische Untersuchungen der Beschäftigten bei der Herstellung und Formulierung des Wirkstoffes ergaben keine Hinweise auf Gesundheitsschäden durch den Umgang mit dem Wirkstoff.

#### Grenzwerte

Bezeichnung	Wert	Studie / Tierart	SF / OA
ADI	0,01 mg/kg KG	2 Jahre / Ratte	100
AOEL sys.	0,0065 mg/kg KG/Tag	90 Tage / Ratte	100 / 20
ARfD	0,01 mg/kg KG	90 Tage / Ratte	100

#### Aufnahmeberechnung

Die akute Referenzdosis wird bei der festgesetzten Höchstmenge nicht überschritten. Die deterministische Berechnung auf der Basis des höchsten Rückstands (HR-Wert) und der Verzehrdaten für Stangensellerie ergibt eine Ausschöpfung der ARfD für Erwachsene von 16% und für Kinder von 40%.

Die aus den festgesetzten und den bereits geltenden Höchstmengen errechnete theoretische maximale Aufnahme (TMDI) schöpft den ADI-Wert zu etwa 40% aus; errechnet anhand der Lebensmittelmenge, die ein 4- bis 6-jähriges Mädchen (Körpergewicht 13,5 kg) täglich verzehrt.

Buchstabe x) Fludioxonil

Festsetzung von Höchstmengen für Kleinfrüchte und Beeren, Brombeeren, Himbeeren, Auberginen, Paprika und Gurken aller Art für einen in der Bundesrepublik Deutschland in zugelassenen Pflanzenschutzmitteln enthaltenen Wirkstoff.

Folgende Höchstmengen werden zur Aufnahme in die Rückstands-Höchstmengenverordnung festgesetzt:

1 mg/kg	Brombeeren, Himbeeren, Kleinfrüchte und Beeren, Paprika
0,5 mg/kg	Auberginen, Gurken.

#### Allgemeines

Für die Anwendung in Kleinfrüchten und Beeren, Brombeeren, Himbeeren, Auberginen, Paprika und Gurken wurden Anträge auf Genehmigung nach § 18 Pflanzenschutzgesetz gestellt. Die festgesetzten Höchstmengen basieren auf Rückstandsversuchen nach Guter Landwirtschaftlicher Praxis in überwachten Feldversuchen.

#### Analytik

Fludioxonil-Rückstände sind mit der § 35 Methode L 00.00-34 (DFG Multimethode S19) bestimmbar. Die Absicherung ist mit GC/MS möglich.

#### Metabolismus in der Pflanze

Das Abbauverhalten von Fludioxonil wurde mit radioaktiv markiertem Wirkstoff an Getreide-, Soja-, Baumwoll- und Kartoffelpflanzen nach Saatgutbehandlung sowie an Tomatenpflanzen und Weinreben nach Blattapplikation untersucht.

Beim Einsatz als Saatgutbehandlungsmittel wird Fludioxonil nur in geringfügigen Anteilen von der Pflanze aufgenommen, während der Hauptanteil am Saat- bzw. Pflanzgut verbleibt. In der Pflanze wird Fludioxonil akropetal und sehr gleichmäßig über den Transpirationsstrom verteilt. Wird der Wirkstoff als Blattfungizid eingesetzt, können deutlich höhere Anteile der applizierten Menge von der Pflanze aufgenommen werden.

Der Abbau von Fludioxonil verläuft bei den untersuchten Pflanzenarten im wesentlichen nach dem gleichen Schema und führt zu einem umfangreichen Spektrum an Metaboliten. Der Pyrrolring wird an nahezu allen Stellen mehrfach oxydiert. Neben Decarboxylierung und Reduktion können auch glykosidische Bindungen auftreten. Im Verlauf der Abbauschritte werden die Reste des ehemaligen Pyrrolringes vollständig abgespalten. Die verschiedenen Abbauprodukte bzw. Metabolite haben einen sehr geringen Anteil am radioaktiven Gesamtrückstand.

Als Rückstandsdefinition für die Höchstmengenfestsetzung wird der unveränderte Wirkstoff als geeignet und ausreichend angesehen.

#### Toxikologie

Der Wirkstoff Fludioxonil wurde nach den heute üblichen Anforderungen toxikologisch umfassend untersucht.

Fludioxonil wurde nach oraler Verabreichung an Ratten innerhalb von 24 Stunden zu etwa 80 % absorbiert, intensiv metabolisiert (14 % unveränderter Wirkstoff in den Faeces) und innerhalb von 7 Tagen nahezu vollständig ausgeschieden (zu 15 % über den Urin, zu 70 % über die Faeces). Die höchsten Rückstände wurden in Leber, Niere und Lunge nachgewiesen. Die Metabolisierung erfolgte durch Hydrolyse/Oxidation und anschließende Konjugation (Glucuronidierung/Sulfatierung).

Fludioxonil zeigte eine geringe akute Toxizität: LD50 oral (Ratte): > 5000 mg/kg Körpergewicht; LD50 dermal (Ratte): > 2000 mg/kg Körpergewicht; LC50 inhalativ (Ratte): >2,6 mg/l Luft (4 Stunden). Nach dermalen und inhalativen Gaben wurden folgende klinische Symptome beobachtet: Piloerektion, Dyspnoe, abnorme Körperhaltung, verringerte Aktivität, nach oraler Gabe: Diarrhoe.

Fludioxonil erwies sich als nicht hautreizend, als nicht augenreizend und als nicht hautsensibilisierend.

Die toxikologischen Eigenschaften nach subchronischer und chronischer Applikation des Wirkstoffes wurden an Ratten, Mäusen und Hunden geprüft. Nach längerer Verabreichungsdauer kam es zu verringerter Futtermittelverwertung, Anämie und zu Wirkungen auf Leber und Niere, die mit Veränderungen klinisch-chemischer Merkmalswerte (Aktivität von Leberenzymen, Cholesterin- und Kreatininwerte im Plasma erhöht, Urobilinogenwerte im Urin erhöht, erniedrigte Erythrozytenparameter) und mit morphologischen Veränderungen (Leber: Hypertrophie, Entzündung, Degeneration, Nekrose; chronische Nephropathie) verbunden waren. Als niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt wurde 3,3 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 100 mg/kg im Futter) im 1-Jahres-Versuch an Hunden ermittelt.

Aus *In-vitro*-Kurzzeittests an Bakterien und Säugerzellen sowie *In-vivo*-Kurzzeittests an Säugern ergaben sich keine Anhaltspunkte für erbgutverändernde und krebserzeugende Eigenschaften des Wirkstoffes.

Die Prüfung auf krebserzeugende Eigenschaften im Langzeit-Tierversuch erfolgte an Ratten und an Mäusen. Die Studien erbrachten keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Fludioxonil.

In den Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität (Mehrgenerationenstudie) wurde festgestellt, daß für die Elterntiere toxische Fludioxonil-Dosen zu verringerten Körpergewichten der Nachkommen führten; eine Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 300 mg/kg im Futter) war ohne schädlichen Effekt. Die Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität (Embryotoxizität, Teratogenität) ergaben keine Anhaltspunkte für fruchtschädigende Eigenschaften.

Die klinischen und pathologischen Befunde zeigten keine Hinweise auf akute/verzögerte Neurotoxizität.

Arbeitsmedizinische Untersuchungen der Beschäftigten bei der Herstellung und Formulierung von Fludioxonil ergaben keine Hinweise auf Gesundheitsschäden durch den Umgang mit dem Wirkstoff.

Grenzwerte

Bezeichnung	Wert	Studie / Tierart	SF
ADI	0,03 mg/kg KG	1 Jahr, Hund 2 Jahre, Ratte	100
AOEL sys.	0,06 mg/kg KG/Tag	90 Tage, Hund, Ratte	100
ARfD	Nicht erforderlich wegen geringer akuter Toxizität		

Aufnahmeberechnung

Wegen der geringen akuten Toxizität des Wirkstoffes wurde keine ARfD festgelegt. Das heißt, für den Verbraucher besteht kein Risiko durch die kurzzeitige Aufnahme der genannten Lebensmittel mit Rückständen von Fludioxonil in Höhe der festgesetzten Höchstmengen.

Die aus den festgesetzten und den bereits geltenden Höchstmengen errechnete theoretische maximale Aufnahme (TMDI) schöpft den ADI-Wert zu etwa 16 % aus; errechnet anhand der Lebensmittelmenge, die ein 4- bis 6-jähriges Mädchen (Körpergewicht 13,5 kg) täglich verzehrt. Bei der Berechnung wurden ebenfalls die gemäß § 47a LMBG erteilten Allgemeinverfügungen für Birne und Pfirsich berücksichtigt.

Buchstabe y): Foramsulfuron

Siehe Begründung zu Buchstabe f): Cyazofamid

Buchstabe z) Haloxyfop, Haloxyfop-R einschließlich Ester

Aus der Rückstands-Bewertung ergibt sich, dass für den in der Bundesrepublik Deutschland in zugelassenen Pflanzenschutzmitteln enthaltenen Wirkstoff Haloxyfop-R die geltende Höchstmenge für teeähnliche Erzeugnisse geändert werden muss. Aus Gründen des vorsorgenden gesundheitlichen Verbraucherschutzes empfiehlt es sich außerdem, die Höchstmenge für andere pflanzliche Lebensmittel auf eine mit modernen Analyseverfahren erreichbare Bestimmungsgrenze von 0,02 mg/kg abzusenken. Für die Gruppe der Ölsaaten und für Cucurbitaceen mit genießbarer Schale bleiben jedoch die Höchstmengen von 0,05 mg/kg bestehen.

Es wird daher folgende Änderung der Position Haloxyfop, Haloxyfop-R einschließlich Ester

vorgenommen:

1	mg/kg	Rapsöl, teeähnliche Erzeugnisse
0,2	mg/kg	Rapssamen, Zuckerrüben
0,1	mg/kg	Kartoffeln
0,05	mg/kg	Cucurbitaceen mit genießbarer Schale, übrige Ölsaaten
0,02	mg/kg	andere pflanzliche Lebensmittel.

#### Allgemeines

Haloxyfop bzw. Haloxyfop-R ist ein systemisch wirkendes selektives Gräserherbizid. In der Bundesrepublik Deutschland sind Pflanzenschutzmittel mit diesem Wirkstoff für die Anwendung in Kulturen von Zuckerrüben, Kartoffeln und Raps zugelassen. Ebenfalls gibt es Genehmigungen nach § 18 Pflanzenschutzgesetz für die Anwendung bei Zwiebelgemüse, Cucurbitaceen mit genießbarer Schale, Spargel, Zichorie und frischen Kräutern. Der Wirkstoff dringt über die Blätter bereits aufgelaufener Gräser in die Pflanze ein und führt in der Folge zu einer Hemmung der Zellteilung in allen Pflanzenteilen.

Es wurde ein Antrag auf Genehmigung nach § 18 Pflanzenschutzgesetz für die Anwendung in teeähnlichen Erzeugnissen gestellt. Die festgesetzte Höchstmenge basiert auf Rückstandsversuchen nach Guter Landwirtschaftlicher Praxis in überwachten Feldversuchen in Kamille, Pfefferminze, Melisse, Spitzwegerich und Johanniskraut.

#### Analytik

Zur Analytik von Haloxyfop-Rückständen stehen gaschromatographische Methoden zur Verfügung, die nach Extraktion, Hydrolyse, Säulenchromatographie und Derivatisierung die Bestimmung als Alkylester mit einer Bestimmungsgrenze von 0,02 mg/kg erlauben (ausgenommen Ölsaaten: 0,05 mg/kg).

Das underivatisierte Haloxyfop-R kann mit der § 35 Methode L 00.00-34 (DFG Multimethode S19) nicht bestimmt werden.

#### Metabolismus in der Pflanze

Untersuchungen mit am Phenylring <sup>14</sup>C-markierten Haloxyfop-Estern zeigen, dass die auf die Blätter aufgetragenen Verbindungen verhältnismäßig schnell aufgenommen und enzymatisch zur Säure hydrolysiert werden. Die Säure wird innerhalb weniger Tage in der Pflanze transportiert und je nach Pflanzenart nicht oder nur langsam zu unpolaren und polaren Konjugaten der Säure metabolisiert. So wird in den Blättern von Baumwollpflanzen und Zuckerrüben nur Haloxyfop gefunden, während nach der Behandlung von Sojabohnen auch Konjugate der Säure in den Blättern auftraten.

Als Rückstandsdefinition für die Höchstmengenfestsetzung wird der unveränderte Wirkstoff (Haloxyfop, Haloxyfop-R einschließlich Ester) als geeignet und ausreichend angesehen.

## Toxikologie

Der Wirkstoff wurde nach den heute üblichen Anforderungen toxikologisch umfassend untersucht, so dass eine Bewertung der möglichen Gesundheitsgefahren und des gesundheitlichen Risikos (einschließlich des Risikos für Kinder) möglich ist.

Im Stoffwechselforschung an Ratten zeigte sich nach oraler Verabreichung eine rasche, nahezu vollständige intestinale Resorption mit anschließender Verteilung (höchste Konzentrationen in der Leber und den Nieren) und eine nahezu vollständige Ausscheidung innerhalb von 5 Tagen, welche zu etwa 70 % (männl.) bzw. 20 % (weibl.) über die Faeces und entsprechend zu etwa 20 % bzw. 70 % über den Urin erfolgte. Der Wirkstoff wurde unverändert bzw. in konjugierter Form ausgeschieden.

Untersuchungen zur Aufnahme des Wirkstoffes durch die Haut ergaben eine dermale Absorptionsrate von 3 %.

Haloxyfop-R besitzt eine mittlere akute Toxizität: die orale  $LD_{50}$  beträgt bei Ratten ca. 300 - 600 mg/kg Körpergewicht; die dermale  $LD_{50}$  beträgt bei Ratten >2000 mg/kg Körpergewicht; die inhalative  $LC_{50}$  beträgt bei Ratten >4,7 mg/l (125-EC-Formulierung).

Haloxyfop-R ist nicht hautreizend, ist augenreizend und ist nicht sensibilisierend (Haloxyfop-R methyl ester, Buehler und M & K).

Die toxikologischen Eigenschaften nach subchronischer und chronischer Applikation des Wirkstoffes wurden an Ratten, Mäusen, Hunden und Affen geprüft. Nach längerer Verabreichungsdauer kam es zu Wirkungen auf die Leber und die Schilddrüse, die mit Veränderungen klinisch-chemischer Merkmalswerte (im Serum alkalische Phosphatase erhöht, Cholesterin, Triglyceride und Schilddrüsen-Hormonspiegel verringert) und mit morphologischen Veränderungen (Leber: Gewicht erhöht, Hepatozytenvergrößerung, Peroxisomen-Proliferation; Schilddrüse: Gewicht erniedrigt, verringerte Follikelgröße, Hypertrophie der epithelialen Follikelzellen) verbunden waren.

Als niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt wurde 0,5 mg/kg KG/Tag in der 1-Jahres-Studie an Hunden ermittelt.

Die Prüfung auf krebserzeugende Eigenschaften im Langzeit-Tierversuch erfolgte an Ratten und an Mäusen; die Studie an Ratten erbrachte keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Haloxyfop-R. In der Studie an Mäusen wurde ab der mittleren Dosisgruppe von 0,065 mg/kg Körpergewicht/Tag eine erhöhte Inzidenz von Lebertumoren beobachtet; eine Dosis von 0,03 mg/kg Körpergewicht/Tag war ohne schädlichen Effekt.

Aus In-vitro-Kurzzeittests an Bakterien und Säugerzellen sowie In-vivo-Kurzzeittests an Säugern ergaben sich keine Anhaltspunkte für erbgutverändernde und krebserzeugende Eigenschaften des Wirkstoffes.

In den Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität (Mehrgenerationenstudie) wurde festgestellt, dass für die Elterntiere toxische Haloxyfop-R-Dosen zu niedrigeren Körpergewichten der Nachkommen führten; eine Dosis von 0,065 mg/kg Körpergewicht/Tag war ohne schädlichen Effekt. Die Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität (Embryotoxizität, Teratogenität) ergaben keine Anhaltspunkte für fruchtschädigende Eigenschaften bei Dosierungen, die nicht für die Muttertiere toxisch waren. Als niedrigste relevante Dosis ohne entwicklungstoxische Wirkung wurde 1 mg/kg KG/Tag in der Studie zur Entwicklungstoxizität an Ratten ermittelt.

Spezielle Untersuchungen zur akuten oder subchronischen Neurotoxizität wurden nicht durchgeführt, da sich aus der Gesamtheit der Befunde toxikologischer Studien keine Hinweise auf neurotoxische Eigenschaften des Wirkstoffes ergaben.

Ergebnisse zusätzlichen Untersuchungen weisen darauf hin, dass Haloxyfop-R bei Ratten, Mäusen und Hunden, jedoch nicht bei Affen zu einer Peroxisomen-Proliferation in der Leber führt.

Aus den Ergebnissen der vorgelegten Studien ergeben sich keine Hinweise auf nicht vertretbare Auswirkungen des Wirkstoffes auf den Hormonhaushalt von Mensch und Tier, so dass keine zusätzlichen Untersuchungen zu dieser Thematik durchgeführt wurden.

Arbeitsmedizinische Untersuchungen der Beschäftigten bei der Herstellung und Formulierung des Wirkstoffes ergaben keine Hinweise auf Gesundheitsschäden durch den Umgang mit dem Wirkstoff.

#### Grenzwerte

Bezeichnung	Wert	Studie / Tierart	SF / OA
ADI	0,0003 mg/kg KG	Kanzerogenitätsstudie, Maus	100
AOEL sys.	0,005 mg/kg KG/Tag	1-Jahresstudie, Hund	100
ARfD	0,01 mg/kg KG	Teratogenitätsstudie, Ratte	100

#### Aufnahmeberechnung

Die akute Referenzdosis von Haloxyfop-R wird bei der festgesetzten Höchstmenge nicht überschritten. Verzehrsmengen zur Abschätzung eines akuten Risikos durch Pflanzenschutzmittelrückstände wurden kürzlich in einer neuen Verzehrstudie mit Säuglingen und Kleinkindern (VELS) veröffentlicht. Die maximale Verzehrsmenge am Tag beträgt 10,2 g (Altersgruppe 2-3 Jahre, 15 kg KW) für teeähnliche Erzeugnisse aus Kräutern. Unter Zugrundelegung dieser Verzehrsmenge und der Annahme, dass bei der Zubereitung 100 % des Rückstandes in den Aufguss übergehen, beträgt für Kleinkinder die Auslastung der ARfD ca. 6 %.

Die aus den festgesetzten und bereits geltenden Höchstmengen errechnete theoretische maximale Aufnahme (TMDI) schöpft den ADI-Wert zu etwa 416 % aus, errechnet anhand der Lebensmittelmenge, die ein 4- bis 6-jähriges Mädchen (Körpergewicht 13,5 kg) täglich verzehrt. Die Abschätzung des TMDI, bei der allen Lebensmitteln ein theoretischer höchstmöglicher Gehalt des Wirkstoffes unterstellt wird, stellt eine erhebliche Überschätzung der Exposition dar. Eine realistischere Abschätzung, bei der nur die Lebensmittel berücksichtigt werden, bei denen eine Anwendung Haloxyfop-R-haltiger Pflanzenschutzmittel zugelassen ist, ergibt eine nationale geschätzte tägliche Aufnahme (NEDI), die den ADI-Wert zu etwa 102 % ausschöpft, berechnet mit den Verzehrsmengen eines 4- bis 6-jähriges Mädchen (Körpergewicht 13,5 kg). Unter Einbeziehung des in Marktforschungsstudien erhobenen Anteils an behandelten Erntegütern und Erzeugnissen resultiert eine noch geringere Ausschöpfung des ADI, so dass ein chronisches Risiko für den Verbraucher durch den Verzehr von Lebensmitteln mit Haloxyfop-R-Rückständen nicht zu erwarten ist.

#### Buchstabe za): Imazamox

Siehe Begründung zu Buchstabe d): Cyazofamid

#### Buchstabe zb) Indoxacarb

Festsetzung von Höchstmengen für Cucurbitaceen mit genießbarer Schale, Tomaten, Feldsalat, Radieschen und Rettich für einen in der Bundesrepublik Deutschland in zugelassenen Pflanzenschutzmitteln enthaltenen Wirkstoff.

In der Position „Indoxacarb (Summe der Isomeren)“ werden folgende Höchstmengen neu festgesetzt:

1 mg/kg	Feldsalat
0,3 mg/kg	Radieschen und Rettich
0,2 mg/kg	Tomaten
0,1 mg/kg	Cucurbitaceen mit genießbarer Schale

## Allgemeines

Für die Anwendung in Cucurbitaceen mit genießbarer Schale, Tomaten, Feldsalat, Radieschen und Rettich wurden Anträge auf Genehmigung nach § 18 Pflanzenschutzgesetz gestellt. Die festgesetzten Höchstmengen basieren auf Rückstandsversuchen nach Guter Landwirtschaftlicher Praxis in überwachten Feldversuchen.

## Analytik

Die § 35 Methode L 00.00-34 (DFG Multimethode S 19) ist zur Bestimmung von Indoxacarb-Rückständen geeignet.

## Metabolismus in der Pflanze

Das Abbauverhalten wurde mit radioaktiv markiertem Wirkstoff [Markierung: Indanon-1-<sup>14</sup>C bzw. Trifluormethoxy-phenyl(U)-<sup>14</sup>C] bei mehreren Pflanzenarten (Baumwolle, Trauben, Salat und Tomaten) nach Blattapplikation untersucht. Zum Einsatz kam ein racemisches Gemisch der Enantiomeren (50:50).

Bei Trauben und Tomaten verbleibt - in Abhängigkeit von der Wartezeit - der überwiegende Teil der Rückstände auf der Oberfläche. Ein Abbau des Wirkstoffes fand nur in sehr geringem Umfang statt, über 85% der Gesamtradioaktivität bestand aus dem unveränderten Wirkstoff. Die polaren Abbauprodukte konnten wegen ihrer geringen Konzentration nicht identifiziert werden. Ein in der Ratte auftretender Metabolit, der toxischer ist als der Wirkstoff, wurde in Pflanzen nicht gefunden. Die Höchstmengenregelung umfasst aus diesen Gründen nur den Wirkstoff Indoxacarb (Summe der Isomeren).

## Toxikologie

Der Wirkstoff Indoxacarb wurde nach den heute üblichen Anforderungen toxikologisch umfassend untersucht.

Indoxacarb wurde nach oraler Verabreichung an Ratte zu etwa 60 % absorbiert, intensiv metabolisiert und innerhalb von 4 Tagen zu etwa 90 % ausgeschieden (35-45 % über den Urin, 33-47 % über die Faeces). Die höchsten Rückstände wurden in Fett, Blut, Leber und Niere nachgewiesen. Die Metabolisierung erfolgte durch Hydrolyse/ Hydroxylierung und anschließender Konjugation (Glucuronidierung/Sulfatierung/ Glutathionkonjugation).

Indoxacarb zeigte eine mittlere akute Toxizität: LD50 oral (Ratte): 268 mg/kg Körpergewicht; LD50 dermal (Ratte): >5000 mg/kg Körpergewicht; LC50 inhalativ (Ratte) 4,2 mg/l Luft (4 h).

Nach oraler Gabe wurden folgende klinische Symptome beobachtet: Ataxie, gekrümmte Haltung, Lethargie, Absonderungen an Auge und Nase, gefärbtes/feuchtes Perineum u.a.

Indoxacarb erwies sich als nicht hautreizend und als nicht augenreizend, aber als hautsensibilisierend.

Die toxikologischen Eigenschaften nach subchronischer und chronischer Applikation des Wirkstoffes wurden an Ratten, Mäusen und Hunden geprüft. Nach längerer Verabreichungsdauer

kam es zur Reduktion von Körpergewicht und Futteraufnahme und zu hämolytischen Effekten. Als niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt wurde 0,62 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 10 mg/kg im Futter) im 90-Tage-Versuch an Ratten ermittelt.

Aus *In-vitro*-Kurzzeittests an Bakterien und Säugerzellen sowie *In-vivo*-Kurzzeittests an Säugern ergaben sich keine Anhaltspunkte für erbgutverändernde und krebserzeugende Eigenschaften des Wirkstoffes.

Die Prüfung auf krebserzeugende Eigenschaften im Langzeit-Tierversuch erfolgte an Ratten und an Mäusen; die Studien erbrachten keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Indoxacarb.

In den Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität (Mehrgenerationenstudie) wurden keine schädlichen Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit. Es wurde festgestellt, daß für die Elterntiere toxische Indoxacarb-Dosen zu einer Abnahme des Körpergewichts in der F1-Generation und zu erhöhten Milzgewichten führten; eine Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 20 mg/kg im Futter) war ohne schädlichen Effekt. Die Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität (Embryotoxizität, Teratogenität) ergaben keine Anhaltspunkte für fruchtschädigende Eigenschaften bei Dosierungen, die nicht für die Muttertiere toxisch waren.

Die klinischen Befunde zeigten Hinweise auf akute Neurotoxizität. Eine akute Neurotoxizitätsstudie mit Ratten zeigte, daß eine Dosis von 100 mg/kg Körpergewicht/Tag zu akuter Neurotoxizität führte; eine Dosis von 50 mg/kg Körpergewicht/Tag (über Schlundsonde) war ohne neurotoxischen Effekt. Eine 90-Tage-Neurotoxizitätsstudie mit Ratten ergab bis 6 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 100 mg/kg im Futter) keine neurotoxischen Effekte.

Beobachtungen über Gesundheitsschäden durch Indoxacarb beim Menschen liegen nicht vor.

Grenzwerte:

Bezeichnung	Wert	Studie / Tierart	SF / OA
ADI	0,006 mg/kg KG	90 Tage und subchron. Neurotox. / Ratte	100
AOEL sys.	0,004 mg/kg KG/Tag	90 Tage / Ratte	100 / 60
ARfD	0,02 mg/kg KG	Entwicklungstox.-studie / Ratte	100

#### Aufnahmeberechnung

Die akute Referenzdosis wird bei den festgesetzten Höchstmengen nicht überschritten. Die deterministische Berechnung auf der Basis britischer Verzehrdaten ergibt bei Gurken bzw. Tomaten eine Ausschöpfung der ARfD für Erwachsene von 1 bzw. 6% und für Kinder von 6 bzw. 27%. Bei den anderen Erntegütern ergibt die Berechnung auf der Basis niederländischer Verzehrdaten eine Ausschöpfung der ARfD für Erwachsene von <0.2% und für Kinder von <2%.

Die aus den festgesetzten und bestehenden Höchstmengen mit den Verzehrsmengen eines 4-6jährigen Mädchens (Körpergewicht 13,5 kg) errechnete lebenslange maximale Aufnahmemenge (TMDI) schöpft den ADI-Wert zu etwa 33% aus. Unter Berücksichtigung der gemäß § 47a LMBG erteilten Allgemeinverfügungen wird der ADI-Wert insgesamt zu etwa 51% ausgeschöpft.

Buchstabe zc): Linuron

Siehe Begründung zu Buchstabe f): Cyazofamid

Buchstabe zd): Oxadiargyl

Siehe Begründung zu Buchstabe f): Cyazofamid

Buchstabe ze): Oxasulfuron

Siehe Begründung zu Buchstabe f): Cyazofamid

Buchstabe zf): Parathion-methyl, Paraoxon-methyl

Siehe Begründung zu Buchstabe b): Acephat

Buchstabe zg) Pendimethalin

Siehe Begründung zu Buchstabe f): Cyazofamid

Buchstabe zh) Quinoxifen

Festsetzung einer Höchstmenge für Kleinfrüchte und Beeren für einen in der Bundesrepublik Deutschland in zugelassenen Pflanzenschutzmitteln enthaltenen Wirkstoff.

Die Position "Quinoxifen" wird wie folgt ergänzt:

1 mg/kg	Kleinfrüchte und Beeren
0,2 mg/kg	Erdbeeren.

Allgemeines

Quinoxifen ist ein systemisch wirkender fungizider Stoff zur Bekämpfung von echtem Mehltau. In Deutschland wurde bisher bei der Zulassung die Anwendung bei Weinreben, Hopfen, Zucker- und Futterrüben sowie bei Getreide vorgesehen.

Für die Anwendung in Kleinfrüchte und Beeren im Freiland wurde ein Antrag auf Genehmigung nach § 18 Pflanzenschutzgesetz gestellt. Die festgesetzte Höchstmenge basiert auf Rückstandsversuchen nach Guter Landwirtschaftlicher Praxis in überwachten Feldversuchen.

#### Analytik

Quinoxifen-Rückstände sind mit der § 35 Methode L 00.00-34 (DFG Multimethode S19) bestimmbar. Die Absicherung ist mit GC/MS möglich.

#### Metabolismus in der Pflanze

Das Abbauverhalten wurde mit radioaktiv markiertem Wirkstoff (Markierung im Chinolin- bzw. Fluorphenoxyring) an Zuckerrüben (-körper und -blätter), Weizenpflanzen, Gurken und Weinreben untersucht. Quinoxifen wird bei Getreide und Zuckerrüben schnell metabolisiert. Bei Getreidekorn lagen nur 3 – 4% der Gesamtradioaktivität als Oberflächenrückstand vor. Ein Teil der Radioaktivität wurde an Lignin, Cellulose bzw. Stärke gebunden; es konnten aber keine Konjugate des Wirkstoffes oder verwandter Verbindungen gefunden werden. Eine extrem polare Metabolitenfraktion bestand aus mehreren Komponenten, die als organische Säuren charakterisiert wurden. Die einzige identifizierbare Verbindung im Rückstand war Quinoxifen selbst. In Zuckerrüben bestand der Rückstand zu etwa 25% aus dem unveränderten Wirkstoff. Daneben konnte in Blättern ein Einbau von Radioaktivität in Lignin nachgewiesen werden. Wegen der sehr niedrigen Rückstandskonzentration in den Rübenkörpern war keine weitere Identifizierung möglich und erforderlich.

Bei Gurken (Früchten und Blättern) bestand der Rückstand zum Erntezeitpunkt zu 64 – 74% und 56 – 68% aus Quinoxifen. Bei der Frucht befand sich etwa die Hälfte des Rückstandes auf der Oberfläche und war abwaschbar, bei den Blättern nur etwa ein Viertel.

Bei Trauben befand sich der Rückstand überwiegend auf der Oberfläche und bestand zu über 90% aus unverändertem Wirkstoff.

Als Rückstandsdefinition für die Höchstmengenfestsetzung wird der unveränderte Wirkstoff als geeignet und ausreichend angesehen.

#### Toxikologie

Der Wirkstoff Quinoxifen ist nach den heute üblichen Anforderungen toxikologisch umfassend untersucht.

Im Stoffwechselfersuch an Ratten zeigte sich nach oraler Verabreichung eine Absorption von 70%. Die nahezu vollständige Ausscheidung erfolgte innerhalb von 4 Tagen (68-78% über die Faeces und 13-20% über den Urin). Die höchsten Rückstände wurden in Leber, Nieren, Ovarien und Gastrointestinaltrakt nachgewiesen. Es zeigten sich keine Hinweise auf eine Akkumulation des Wirkstoffes. Die wichtigsten Metabolisierungsreaktionen waren hydrolytische Spaltung und Konjugation.

Quinoxifen besitzt eine geringe akute Toxizität: die orale LD<sub>50</sub> beträgt bei Ratten mehr als 5000 mg/kg Körpergewicht, die dermale LD<sub>50</sub> bei Kaninchen mehr als 2000 mg/kg KG.

Quinoxifen ist nicht hautreizend, leicht augenreizend und ist hautsensibilisierend.

Die toxikologischen Eigenschaften nach subchronischer und chronischer Applikation des Wirkstoffes wurden an Ratten, Mäusen und Hunden geprüft. Nach längerer Verabreichungsdauer kam es zur Reduktion des/der Körpergewichts/zunahme, zu Wirkungen auf die Leber (Hypertrophie), die Nieren und das Blut (hämolytische Anämie), die mit Veränderungen klinisch-chemischer Merkmalswerte (im Serum alkalische Phosphatase, Gesamteiweiß, Cholesterin und Harnstoff erhöht, Erythrozytenparameter erniedrigt) und mit morphologischen Veränderungen (Leber- und Nierengewicht erhöht, Hypertrophie und Nekrose der Hepatozyten, Glomerulonephropathie) verbunden waren. Der niedrigste relevante NOAEL aus der 1-Jahres-Hundestudie und der 2-Jahres-Rattenstudie war 20 mg/kg KG/Tag.

Die Prüfung auf krebserzeugende Eigenschaften im Langzeit-Tierversuch erfolgte an Ratten und an Mäusen. Die Studien erbrachten keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Quinoxifen.

Aus *In-vitro*-Kurzeittests an Bakterien und Säugerzellen sowie *In-vivo*-Kurzeittests an Säugern ergaben sich keine Anhaltspunkte für erbgutverändernde und krebserzeugende Eigenschaften des Wirkstoffes.

In den Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität (Mehrgenerationenstudie) wurde festgestellt, daß für die Elterntiere toxische Quinoxifen-Dosen zu verringerten Körpergewichten der Nachkommen während der Laktation führten. Eine Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht/Tag war ohne schädlichen Effekt. Die Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität (Embryotoxizität, Teratogenität) ergaben keine Anhaltspunkte für fruchtschädigende Eigenschaften.

#### Grenzwerte

Bezeichnung	Wert	Studie / Tierart	SF / OA
ADI	0,2 mg/kg KG	Ratte / 2 Jahre Hund / 1 Jahr Ratte / 2-Gen.-Studie	100
AOEL sys.	0,14 mg/kg KG/Tag	Hund / 1 Jahr	100 / 70
ArfD	Nicht erforderlich wegen geringer akuter Toxizität		

Aufnahmeberechnung

Wegen der geringen akuten Toxizität des Wirkstoffs wurde keine ARfD festgelegt. Aus diesem Grund besteht für den Verbraucher kein Risiko durch die kurzzeitige Aufnahme von Erdbeeren mit Quinoxifen-Rückständen in der Größenordnung von 0,2 mg /kg sowie von Johannisbeerartigem Beerenobst mit Quinoxifen-Rückständen in der Größenordnung von 1 mg/kg..

Die aus der festgesetzten Höchstmenge und den bereits geltenden Höchstmengen errechnete theoretische maximale Aufnahme (TMDI) schöpft den ADI-Wert zu etwa 1% aus; errechnet anhand der Lebensmittelmenge, die ein 4- bis 6-jähriges Mädchen (Körpergewicht 13,5 kg) täglich verzehrt.

#### Buchstabe zi) Quizalofop, Quizalofop-P einschließlich Ester

Festsetzung einer neuen Höchstmenge für Rapssamen und teeähnliche Erzeugnisse für einen in der Bundesrepublik Deutschland in zugelassenen Pflanzenschutzmitteln enthaltenen Wirkstoff.

Die Position "Quizalofop, Quizalofop-P einschließlich Ester" wird wie folgt ergänzt:

1 mg/kg	teeähnliche Erzeugnisse
0,5 mg/kg	Rapssamen.

#### Allgemeines

Quizalofop / Quizalofop-P ist ein gering systemisch wirkender herbizider Wirkstoff der in vielen Kulturen eingesetzt wird. In der Bundesrepublik Deutschland sind Pflanzenschutzmittel mit dem Wirkstoff Quizalofop-P für die Anwendung in Kulturen von Futter- und Zuckerrüben, Winterraps, Kartoffeln, Wurzelzichorie, Chicorée, Spinat, Bohnenkraut, Gewürzfenchel, Dill, Kümmel, Koriander, Majoran, Thymian und Wolligem Fingerhut zugelassen / genehmigt.

Es liegt ein Antrag auf Zulassung nach § 15 Pflanzenschutzgesetz für die Frühjahrsanwendung in Winterraps vor.

Die festgesetzte Höchstmenge für Rapssamen beruht auf Daten aus Rückstandsversuchen nach Guter Landwirtschaftlicher Praxis in überwachten Feldversuchen an Sommerrapskulturen nach Frühjahrs- / Frühsommeranwendungen. Auf Grund der erstmals eingereichten Rückstandsdaten aus Frühjahrs- / Frühsommeranwendungen des neuen Wirkstoffesters "Quizalofop-P-tefurylester" in Sommerraps wurde festgestellt, dass die derzeit zulässige Höchstmenge nicht ausreicht.

Es wurden zwei Anträge auf Genehmigung nach § 18 Pflanzenschutzgesetz für die Anwendung in teeähnlichen Erzeugnissen wie Minzearten, Melisse, Große Brennnessel, Kamille, Spitzwegerich, Artischocke und Johanniskraut gestellt. Die festgesetzte Höchstmenge für teeähnliche Erzeugnisse beruht auf Daten aus Rückstandsversuchen nach Guter Landwirtschaftlicher Praxis in überwachten Feldversuchen.

## Analytik

Für Quizalofop-P können nach Angaben des Herstellers Methoden eingesetzt werden, die nach Extraktion und Derivatisierung die Bestimmung des Wirkstoffs mittels Gaschromatographie mit ECD-Detektor erlauben.

Dabei handelt es sich um eine sogenannte Totalmethode, die nicht zwischen der Wirkstoffsäure und dem jeweiligen Ester unterscheidet. Die Quantifizierung erfolgt nach Hydrolyse und anschließender Methylierung als Methylester. Mit einer Variante dieser Methode können Rückstände sowohl der Säure als auch des Esters getrennt bestimmt werden.

Zur Bestimmung von Rückständen des Wirkstoffes Quizalofop-P in Pflanzenmaterialien stehen also geeignete analytische Methoden für die Überwachung von Höchstmengen zur Verfügung.

## Metabolismus in der Pflanze

Untersuchungen zur Aufnahme und Verteilung sowie zum Metabolismus wurden mit radioaktiv markiertem Wirkstoff an Zuckerrüben-, Kartoffeln- und Sojapflanzen durchgeführt.

Quizalofop-P ist das D-Enantiomer des bisher bekannten racemischen Wirkstoffs. Aus Untersuchungen an Sojabohnen geht hervor, dass auf Grund seiner nahezu identischen physikalischen und chemischen Eigenschaften, sein Verhalten bei Aufnahme, Verteilung, Metabolismus und Rückständen in Pflanzen nur unwesentlich vom Racemat differiert. Es liegen daher keine weiteren Studien zu den einzelnen Prüfpunkten mit dem D-Enantiomer vor.

Der Wirkstoff wird über die grünen Pflanzenteile aufgenommen, jedoch nur in begrenzten Mengen transportiert. In Versuchen mit radioaktiv markiertem Wirkstoff verblieb der größte Teil auf/in den behandelten Pflanzenteilen.

Zum Metabolismus in Rapspflanzen liegen keine Untersuchungen vor. Die in den behandelten Blättern von Zuckerrüben, Kartoffeln und Sojabohnen gefundenen Rückstände bestanden hauptsächlich aus Quizalofop-ethyl und der Säure (Hauptmetabolit). Die Säure liegt teilweise als Konjugat mit Zuckern vor. Weniger bedeutende Metaboliten in den behandelten Blättern sind Quizalofop-methyl, 4-(6-Chlorchinoxaliny-2-oxy)phenol, 2-(4-Hydroxyphenoxy)propionsäure-ethylester, 2-(4-Hydroxyphenoxy)propionsäure, 6-Chlorchinoxalin-2-on und nicht identifizierte Produkte.

In den unterschiedlichen Matrices wurde vergleichbares Abbauverhalten des Wirkstoffs festgestellt. Daraus ergibt sich, dass nur der Wirkstoff selbst und seine ursprünglich eingesetzten Ester Bedeutung bei der Festlegung der Rückstandsdefinition haben.

## Toxikologie

Der Wirkstoff wurde nach den heute üblichen Anforderungen toxikologisch umfassend untersucht, so dass eine Bewertung der möglichen Gesundheitsgefahren und des gesundheitlichen Risikos (einschließlich des Risikos für Kinder) möglich ist. Quizalofop wird als Razemat und als D-Isomer (Quizalofop-P) angewendet. Das D-Isomer ist zu 50% im Razemat enthalten und ist der herbizid-wirksame Bestandteil des Wirkstoffes. Untersuchungen zur Toxikokinetik und zum Metabolismus, zur akuten und subchronischen Toxizität sowie Mutagenität zeigten keine Unterschiede im Toxizitätspotential von Razemat und D-Isomer.

Nach oraler Gabe von 14-C-markiertem Wirkstoff (1x1,5 mg/kg KG) wurde die Aktivität zu fast gleichen Teilen in Faeces und Urin wiedergefunden, wobei der enterohepatische Kreislauf eine wesentliche Rolle spielt (innerhalb von 48 h wurden in der Galle etwa 50 % der applizierten Dosis gefunden). Im Blut traten 6 h p. appl. maximale Werte auf. Die Eliminationshalbwertszeit lag bei 30 h. Bei Mehrfachapplikation kam es zu keiner Anreicherung in den Geweben. Der Wirkstoff wird vollständig metabolisiert. In Faeces, Galle und Urin fand sich kein unveränderter Wirkstoff. Die Hauptmetaboliten waren Quizalofop-Säure und das entsprechende Glukuronkonjugat. Hauptwege des Metabolismus waren Esterspaltung, Etherspaltung, Arylhydroxylierung und Acetylierung.

Aus den Studien zur akuten Toxizität leiten sich folgende Ergebnisse ab:

Test	Ergebnis
LD <sub>50</sub> oral (Ratte)	1520 mg/kg KG
LD <sub>50</sub> dermal (Ratte)	> 5000 mg/kg KG
LC <sub>50</sub> inhalativ (Ratte)	5,8 mg/l Luft (4 Stunden Exposition)
Hautreizung	nicht reizend
Augenreizung	nicht reizend
Hautsensibilisierung	Buehler-Test: Kein Hinweis auf sensibilisierende Wirkung

Nach oraler Gabe des Wirkstoffes wurden folgende klinische Symptome beobachtet: verminderte Spontanbewegungen, gekrümmte Körperhaltung, Bauchlage, Reflexverluste, Atemstörung und Fellsträuben.

Zielorgane der toxischen Wirkung nach subchronischer oraler Verabreichung des Wirkstoffes an Ratten, Mäuse und Hunde waren Leber und Testes (Befunde: vermindertes Körpergewicht und Futterverbrauch, reversibler Anstieg der Aktivität von Leberenzymen im Serum, Lebergewicht erhöht, zentrilobuläre Hypertrophie und Nekrosen von Hepatozyten, Atrophie der Testes in hohen Dosierungen).

Als niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt wurde 2 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 40 mg/kg im Futter) in der 90-Tage-Studie an Ratten ermittelt. Substanzwirkungen (Lebereffekte) wurden in dieser Studie ab einer Dosis von 10 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 128 mg/kg im Futter) beobachtet.

Aus *In-vitro*-Kurzzeittests an Bakterien und Säugerzellen sowie *In-vivo*-Kurzzeittests an Säugern ergaben sich keine Anhaltspunkte für erbgutverändernde Eigenschaften des Wirkstoffes.

Zielorgane der toxischen Wirkung nach chronischer oraler Verabreichung an Ratten und Mäuse waren Leber, Nieren, Testes, rotes Blutbild (Befunde: veränderte Parameter des roten Blutbildes, Anstieg neutrophiler Granulozyten, Alkalische Phosphatase im Serum erhöht, Leberge-

wicht und Nierengewicht erhöht, Hypertrophie und Eosinophilie von Hepatozyten, Atrophie der Testes).

Die Prüfung auf Kanzerogenität erfolgte in Langzeitstudien an Ratten und Mäusen. Die Studien erbrachten keine Hinweise auf krebserzeugende Eigenschaften des Wirkstoffes.

Als niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt wurde 1,25 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 25 mg/kg im Futter) in der Studie über 24 Monate an Ratten ermittelt. Substanzwirkungen (Wirkungen auf die Leber und das rote Blutbild) wurden in dieser Studie ab einer Dosis von 5 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 100 mg/kg im Futter) beobachtet.

In den Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität (Mehrgenerationenstudie) an Ratten wurden ab einer Dosis von 26,7 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 400 mg/kg im Futter) eine verminderte Anzahl Lebendgeborener pro Wurf und ein geringeres Körpergewicht der Neugeborenen festgestellt. Diese Effekte wurden nur in einem Dosisbereich beobachtet, der auch für die Elterntiere toxisch war.

Als niedrigste relevante Dosis ohne reproduktionstoxische Effekte wurde 6,7 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 100 mg/kg im Futter) ermittelt.

In den Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität (Embryotoxizität, Teratogenität) wurden ab einer Dosis von 300 mg/kg KG/Tag bei den Nachkommen von Ratten Skelettvariationen festgestellt. Diese Effekte wurden nur im maternaltoxischen Dosisbereich beobachtet. Als niedrigste relevante Dosis ohne entwicklungstoxische Wirkung wurde 100 mg/kg KG/Tag in der Studie zur Entwicklungstoxizität an Ratten ermittelt.

Spezielle Untersuchungen zur Neurotoxizität wurden nicht durchgeführt, da sich aus der Gesamtheit der Befunde toxikologischer Studien keine Hinweise auf eine neurotoxische Wirkung des Wirkstoffes ergaben.

Aus den Ergebnissen der vorgelegten Studien ergeben sich keine Hinweise auf nicht vertretbare Auswirkungen des Wirkstoffes auf den Hormonhaushalt von Mensch und Tier, so dass keine zusätzlichen Untersuchungen zu dieser Thematik durchgeführt wurden.

Arbeitsmedizinische Untersuchungen der Beschäftigten bei der Herstellung und Formulierung des Wirkstoffes ergaben keine Hinweise auf Gesundheitsschäden durch den Umgang mit dem Wirkstoff.

#### Grenzwerte

Bezeichnung	Wert	Studie / Tierart	SF / OA
ADI	0,01 mg/kg KG	2 Jahre / Ratte	100
AOEL sys.	0,02 mg/kg KG/Tag	90 Tage / Ratte	100
ARfD	0,02 mg/kg KG	90 Tage / Ratte	100

#### Aufnahmeberechnung

Obwohl eine ARfD festgelegt wurde, besteht kein Kurzzeitrisko für den Verbraucher durch den Verzehr von Rapsöl und durch die Aufnahme von Rückständen aus Extrakten teeähnlicher Erzeugnisse.

Die aus den festgesetzten und den bereits geltenden Höchstmengen errechnete potentielle maximale tägliche Aufnahme schöpft den ADI-Wert zu etwa 20% aus; errechnet anhand der Lebensmittelmenge, die ein 4- bis 6-jähriges Mädchen (Körpergewicht 13,5 kg) täglich verzehrt.

#### Buchstabe zj) Tolyfluanid

Festsetzung einer Höchstmenge für Stielmus für einen in der Bundesrepublik Deutschland in zugelassenen Pflanzenschutzmitteln enthaltenen Wirkstoff.

In der Position „Tolyfluanid“ wird folgende Höchstmenge neu festgesetzt:

1 mg/kg Stielmus.

#### Allgemeines

Für die Anwendung in Stielmus wurde ein Antrag auf Genehmigung nach § 18 Pflanzenschutzgesetz gestellt. Die festgesetzte Höchstmenge basiert auf Rückstandsversuchen nach Guter Landwirtschaftlicher Praxis in überwachten Feldversuchen.

#### Analytik

Die § 35 Methode L 00.00-34 (DFG S 19) ist zur Bestimmung von Tolyfluanid-Rückständen geeignet.

#### Metabolismus in der Pflanze

Das Abbauverhalten von Tolyfluanid wurde bei Äpfeln, Erdbeeren und Weintrauben unter Einsatz des radioaktiv markierten Wirkstoffes untersucht. Tolyfluanid hydrolysiert zu Dimethylaminosulfotolidid, das am Phenylring hydroxyliert und dann konjugiert werden kann. Der Abbau der Seitenkette verläuft über flüchtige Zwischenverbindungen zur Thiazolidin-2-thion-4-carbonsäure und CO<sub>2</sub>.

Aus den vorliegenden Untersuchungen kann geschlossen werden, daß nur Tolyfluanid als relevanter Rückstand für die Höchstmengenfestsetzung anzusehen und die Einbeziehung von Metaboliten nicht erforderlich ist.

#### Toxikologie

Der Wirkstoff Tolyfluanid wurde nach den heute üblichen Anforderungen toxikologisch umfassend untersucht, so dass eine Bewertung der möglichen Gesundheitsgefahren und des gesundheitlichen Risikos (einschließlich des Risikos für Kinder) möglich ist. Der Wirkstoff war noch nicht Gegenstand der EU-Bewertung.

Der Wirkstoff wurde nach oraler Verabreichung an Ratten zu 70 – 94 % absorbiert und innerhalb von 2 Tagen zu über 97 % ausgeschieden (zu 60 – 80 % über den Urin, zu 10 – 35 % über die Faeces, zu bis zu 15 % über die Galle). Die höchsten Rückstände wurden nach 6 Tagen in Leber, Niere, Schilddrüse, Erythrozyten, Nebenniere und Lunge nachgewiesen. Es liegen keine Hinweise auf eine Anreicherung im Organismus vor. Der Wirkstoff wurde nahezu vollständig metabolisiert: schneller Abbau zu Dimethylaminosulfotolidid, Oxidation zum Hauptmetaboliten 4-(Dimethylaminosulfonyl-amino)benzoesäure, Umwandlung der Dichlorfluor-methyl-Seitenkette zum weiteren Hauptmetaboliten Thiazolidin-2-thion-4-carbonsäure (TTCA).

Untersuchungen zur Aufnahme des Wirkstoffes durch die Haut ergaben eine dermale Absorptionsrate von 7,5 %.

Aus den Studien zur akuten Toxizität leiten sich folgende Ergebnisse ab:

Test	Ergebnis
LD <sub>50</sub> oral (Ratte)	> 5000 mg/kg KG
LD <sub>50</sub> dermal (Ratte)	> 5000 mg/kg KG
LC <sub>50</sub> inhalativ (Ratte)	> 0,265 mg/l Luft (4 Stunden Exposition)
Hautreizung	stark reizend
Augenreizung	stark reizend
Hautsensibilisierung	M & K-Test, Offener Epikutan-Test: eindeutiger Hinweis auf sensibilisierende Wirkung

Nach oraler Gabe des Wirkstoffes wurden folgende klinische Symptome beobachtet: Verhaltens-, Motilitäts- und Atmungsstörungen. Symptome traten in der akuten oralen Studie an Ratten ab einer Dosierung von 500 mg/kg KG auf. Mortalität wurde bei Ratten ab einer Dosis von 1000 mg/kg KG beobachtet.

Zielorgane der toxischen Wirkung nach subchronischer oraler Verabreichung des Wirkstoffes an Ratten und Hunde waren Leber, Niere (Hund) und Schilddrüse (Ratte) (Befunde: Leber: AP, ALAT, ASAT, GLDH und Cholesterin im Serum erhöht, Organgewicht erhöht; Niere: Wasseraufnahme erhöht, Proteinurie, Harnstoff und Kreatinin im Serum erhöht, Dilatation und epitheli-

ale Hypertrophie der Tubuli; Schilddrüse: TSH und TBC erhöht, T4 und Calcium im Serum erniedrigt). Weiterer wesentlicher Befund in den Studien zur Kurzzeittoxizität war eine verringerte Körpergewichtszunahme sowie beim Hund Erbrechen, Apathie, struppiges Fell, verringerte Futtermittelaufnahme und Fluorideinlagerung in die Knochen. Als niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt wurde 20 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 300 mg/kg im Futter) in der 13-Wochen-Studie an Ratten, 35 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 1000 mg/kg im Futter) in der 13-Wochen-Studie an Hunden und 20 mg/kg KG/Tag (Applikation über Schlundsonde) in der 1-Jahr-Studie an Hunden ermittelt. Substanzwirkungen (Erbrechen, ALAT, GLDH, Harnstoff und Kreatinin im Serum erhöht, Proteinurie, Dilatation und epitheliale Hypertrophie der Nierentubuli) wurden in einer weiteren 1-Jahr-Studie an Hunden ab einer Dosis von 62,5 mg/kg KG/Tag beobachtet.

In einer dermalen 18-Tage-Studie an Kaninchen war eine Dosis von 300 mg/kg KG/Tag ohne schädlichen Effekt. Hautreizungen traten ab der niedrigsten Dosis von 1 mg/kg KG/Tag auf. In einer Inhalations-Studie über 4 Wochen an Ratten wurden ab einer Dosis von 0,0098 mg/l Luft klinische Symptome (die Atmung betreffend) sowie ausgeprägte Reizerscheinungen mit entsprechenden pathohistologischen Befunden am Respirationstrakt beobachtet, Mortalität trat in der höchsten Dosierung von 0,05 mg/l Luft auf. Als niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt wurde 0,0015 mg/l Luft (entspricht 0,41 mg/kg KG/Tag) ermittelt.

Einige *In-vitro*-Kurzzeittests an Bakterien und Säugerzellen zeigten positive Ergebnisse, jedoch lieferten entsprechende *In-vivo*-Kurzzeittests an Säugern keine Anhaltspunkte für erbgutverändernde Eigenschaften des Wirkstoffes.

Zielorgane der toxischen Wirkung nach chronischer oraler Verabreichung an Ratten und Mäuse waren Leber, Niere, Knochen (Ratte und Maus), Schilddrüse (Ratte) und Auge (Maus) (Befunde: Leber: AP und ALAT im Serum erniedrigt, Hypertrophie und fettige Vakuolisierung der Hepatozyten; Niere: verringerte Osmolarität, erhöhtes Urin-Volumen, erhöhtes Organgewicht, Vakuolenbildung im proximalen Tubulusepithel; Knochen: Fluorideinlagerung, Verhärtung des Schädeldaches und der Zähne, Hyperostose, Verfärbung der Zähne; Schilddrüse: Hyperplasie der Follikelzellen; Auge: Kataraktbildung). Weiterer wesentlicher Befund in den Studien zur chronischen Toxizität war eine verzögerte Körpergewichtsentwicklung.

Die Prüfung auf Kanzerogenität erfolgte in Langzeitstudien an Ratten und Mäusen. Die Studie an Mäusen erbrachte keine Hinweise auf krebserzeugende Eigenschaften des Wirkstoffes. In der Studie an Ratten wurde bei den Tieren der höchsten Dosisgruppe von 504 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 7500 mg/kg im Futter) eine erhöhte Inzidenz von Follikelzell-Adenomen der Schilddrüse beobachtet.

Als niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt wurde 18 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 300 mg/kg im Futter) in der Studie über 2 Jahre an Ratten ermittelt. Substanzwirkungen (Fluorose mit entsprechenden Veränderungen am Knochen) wurden in dieser Studie ab einer Dosis von 90 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 1500 mg/kg im Futter) beobachtet.

In den Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität (Mehrgenerationenstudie) an Ratten wurden ab einer Dosis von 58 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 700 mg/kg im Futter) folgende Effekte festgestellt: erniedrigte Geburtsgewichte und Überlebensrate der Nachkommen während der Laktationsperiode, Atmungsstörungen. Diese Effekte wurden nur in einem Dosisbereich beobachtet, der auch für die Elterntiere toxisch war. Als niedrigste relevante Dosis ohne reproduktionstoxische Effekte wurde 7,9 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 100 mg/kg im Futter) ermittelt.

In den Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität (Embryotoxizität, Teratogenität) an Ratten/Kaninchen wurden beim Kaninchen ab einer Dosis von 70 mg/kg KG/Tag folgende Effekte bei den Nachkommen festgestellt: verringerte Implantationsrate, Arthrogryposis, leicht erhöhte Inzidenz von Rippenmißbildungen, Retina-Dysplasie, kleine Augenhöhlen. Diese Effekte wurden nur im maternaltoxischen Dosisbereich beobachtet. Als niedrigste relevante Dosis ohne entwicklungstoxische Wirkung wurde 25 mg/kg KG/Tag in der Studie zur Entwicklungstoxizität an Kaninchen ermittelt.

Das Auslösen von verzögerter peripherer Neuropathie ist aufgrund der chemischen Struktur des Wirkstoffes nicht zu erwarten. So ergaben spezielle Untersuchungen zur akuten und subchronischen (13 Wochen) Neurotoxizität bis zu der höchsten Dosierung von 620 mg/kg KG/Tag (entspricht einer Konzentration von 9000 mg/kg im Futter) keine Hinweise auf neurotoxische Eigenschaften des Wirkstoffes.

Aus den Ergebnissen der vorgelegten Studien ergeben sich keine Hinweise auf nicht vertretbare Auswirkungen des Wirkstoffes auf den Hormonhaushalt von Mensch und Tier, so dass keine zusätzlichen Untersuchungen zu dieser Thematik durchgeführt wurden.

In mechanistischen Studien zur Entstehung der Schilddrüsentumoren wurde nachgewiesen, dass nach Verabreichung des Metaboliten TTCD (nicht von Tolyfluanid) bei sehr hoher Dosierung über eine Hemmung der Schilddrüsenhormon-Synthese eine Aktivierung der Achse Hypothalamus-Hypophyse-Schilddrüse erfolgt; dieses führt wiederum über eine TSH-Stimulierung zu Hyperplasien und Adenomen in der Schilddrüse.

Arbeitsmedizinische Untersuchungen der Beschäftigten bei der Herstellung und Formulierung des Wirkstoffes ergaben keine Hinweise auf Gesundheitsschäden durch den Umgang mit dem Wirkstoff.

Grenzwerte

Bezeichnung	Wert	Studie / Tierart	SF / OA
ADI	0,08 mg/kg KG	Reproduktion Ratte	100
AOEL sys.	0,2 mg/kg KG/Tag	13 Wochen Ratte and 1 Jahr Hund	100
AOEL inhal.	0,004 mg/kg KG/Tag	4 Wochen Inhalation Ratte	100
ARfD	0,25 mg/kg KG	Teratogenität Kaninchen	100

Aufnahmerechnung

Die akute Referenzdosis wird bei der festgesetzten Höchstmenge nicht überschritten. Die deterministische Berechnung wurde wegen fehlender Verzehrdaten für Stielmus auf der Basis von Spinat-Verzehrmengen durchgeführt und ergab eine Ausschöpfung der ARfD von 6% für Erwachsene und 9% für Kinder.

Die aus der festgesetzten Höchstmenge und den bereits geltenden Höchstmengen errechnete theoretische maximale Aufnahme (TMDI) schöpft den ADI-Wert zu etwa 45% aus; errechnet anhand der Lebensmittelmenge, die ein 4- bis 6-jähriges Mädchen (KG 13,5 kg) täglich verzehrt.

Buchstabe zk): Triadimefon, Triadimenol

Siehe Begründung zu Buchstabe a): Abamectin

Zu Nr. 4 Änderung der Anlage 5

2,4-DB wird hier gestrichen, da dieser Wirkstoff in Anlage 2 aufgenommen wurde