



Relevanzprüfung der Grundwassermetaboliten der Produkte mit dem Wirkstoff Chlorothalonil im Rahmen der (teil-)gezielten Überprüfung

Beurteilung Stand 25. Juni 2019, redaktionelle Anpassungen 14. August 2019

Die gezielte Überprüfung (GÜ) von Pflanzenschutzmitteln gliedert sich in drei Prozessschritte: 1.) Information, dass eine GÜ durchgeführt wird und Datennachforderung z.H. der Bewilligungsinhaberinnen und Gesuchstellerinnen, 2.) Bewertung der nachgereichten Daten und Berücksichtigung der aktuellen Erkenntnisse aus dem EU-Zulassungsprozess, und 3.) rechtliches Gehör (Bundesamt für Landwirtschaft BLW 2014). Die Pflanzenschutzmittel mit dem Wirkstoff Chlorothalonil werden momentan (teil-)gezielt überprüft, d.h. es wird ausschliesslich der Beurteilungsbereich Grundwasserschutz bewertet. Im vorliegenden Gutachten wird die toxikologische Relevanz von Grundwassermetaboliten beurteilt. Im Zuge der Datennachforderung werden eingereichte Daten sowie die Erkenntnisse der Risikobeurteilung zur Bewilligungserneuerung von Chlorothalonil in der EU berücksichtigt (European Food Safety Authority 2017; European Food Safety Authority et al. 2018; Rapporteur Member State Netherlands 2017). Dieses Gutachten widerspiegelt den Wissenstand nach Abschluss der Prozessschritte 1.) und 2.) der GÜ. Dieses Gutachten wurde am 25.06.2019 an die Zulassungstelle übermittelt. Falls im Rahmen des rechtlichen Gehörs, dem 3.) Prozessschritt einer GÜ, innerhalb der sechswöchigen Frist Rückmeldungen zu den aufgrund des vorliegenden Gutachtens anvisierten Bewilligungsanpassungen eingehen, so werden diese geprüft und je nach Ergebnis in der Gesamtbeurteilung berücksichtigt. Sollten während des rechtlichen Gehörs weitere toxikologische Studien zur Relevanz der Grundwassermetaboliten eingereicht werden, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die jetzt gezogenen Schlussfolgerungen revidiert werden müssen. Die Relevanzprüfung der Grundwassermetaboliten von Chlorothalonil im Rahmen der (teil-)gezielten Überprüfung kann erst als abgeschlossen betrachtet werden, nach dem das rechtliche Gehör abgeschlossen und alle drei Prozessschritte der GÜ durchlaufen wurden.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
1 Ausgangslage	3
1.1 Stand in der Europäischen Union	3
2 Relevanzbeurteilung	3
2.1 Vorhandene Daten	5
2.2 Beurteilung der Relevanz betreffend Genotoxizität und Toxizität	5
2.2.1 R417888 (M12).....	5
2.2.2 R418503 (M13, R8, Compound 11, CSCA654600, SYN548708 (Na salt)).....	7
2.2.3 R419492	9
2.2.4 R471811	10
2.2.5 SYN507900 (SDS-66882)	10
2.2.6 R611965 (SDS-46851)	11
2.2.7 R611968	13
2.2.8 SYN548008 (SYN548738, M3)	14
2.2.9 SYN548581 (SYN548764, M11)	14
2.2.10 M2, M7 und M10.....	14
2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse der Relevanzprüfung	15
3 Schlussfolgerung	17
4 Anhang	18
4.1 Bibliographie	18

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Auszug aus VO 1272/2008: Einstufung und Kennzeichnung Chlorothalonil	4
---	---

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Chlorothalonil-Metaboliten mit $PEC_{GW} > 0.1 \mu\text{g/L}$	4
Tabelle 2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Relevanzprüfung	15

1 Ausgangslage

Im Rahmen der (teil-)gezielten Überprüfung der Produkte mit dem Wirkstoff Chlorothalonil bezüglich Eintrag ins Grundwasser muss die Relevanz jener Metaboliten geprüft werden, die eine $PEC_{GW} > 0.1 \mu\text{g/L}$ aufweisen. Datenanforderungen (Nachforderungen) für die Relevanzprüfung wurden im Dezember 2018 für jene Metaboliten formuliert, die gemäss der Tabelle 1 des Dokuments «Vorprüfung zur (teil-)gezielten Überprüfung der Produkte mit dem Wirkstoff Chlorothalonil bezüglich Eintrag ins Grundwasser» der Forschungsgruppe Pflanzenschutzchemie (PCH) der Agroscope vom 4.12.2018 $PEC_{GW} > 0.1 \mu\text{g/L}$ aufweisen.

Im Auftrag des Bundesamtes für Landwirtschaft (BLW) ist nun nach Erhalt der eingeforderten Daten seitens des BLV eine Relevanzprüfung der in der Tabelle 1 gelisteten Metaboliten durchzuführen. Bei der Relevanzbeurteilung von Grundwassermetaboliten wird der Leitfaden Sanco/221/2000 – rev.10- final (EU Kommission 2003) berücksichtigt.

1.1 Stand in der Europäischen Union

Die Bewilligung von Chlorothalonil wurde am 29. April 2019 nicht erneuert. Gemäss Durchführungsverordnung (EU) 2019/677 werden erhebliche Bedenken im Zusammenhang mit der Kontamination des Grundwassers durch Metaboliten von Chlorothalonil geäussert, insbesondere bezüglich der Metaboliten R417888, R419492, R471811, SYN507900, M3, M11, M2, M7 und M10, welche in Konzentrationen über $0.1 \mu\text{g/L}$ im Grundwasser erwartet werden. Darüber hinaus konnten Bedenken hinsichtlich der Genotoxizität von Rückständen in/auf Lebensmitteln, denen die Verbraucherinnen und Verbraucher ausgesetzt sein werden, nicht ausgeschlossen werden (EU Kommission 2019). Weiter wurde ein hohes Risiko für Amphibien und Fische festgestellt (EU Kommission 2019). Zudem konnte die Bewertung des Verbraucherrisikos durch die Exposition über die Nahrung nicht abgeschlossen werden, weil Daten zur Bestätigung der Rückstandsdefinition für Pflanzen sowie zur Bewertung der Exposition von Nutztieren fehlten, darunter die toxikologische Bewertung eines Metaboliten (EU Kommission 2019). Chlorothalonil soll zudem laut der Schlussfolgerung der EFSA (European Food Safety Authority et al. 2018) als karzinogener Stoff der Kategorie 1B eingestuft werden.

Für die repräsentativen Verwendungszwecke konnte die Einhaltung der Rückstandsgehalte gemäss Artikel 18 Absatz 1 Buchstabe b der Verordnung (EG) Nr. 396/2005 für Pflanzen und tierische Erzeugnisse aufgrund fehlender Daten zur Menge und Toxizität der Metaboliten in der Rückstandsdefinition nicht bestätigt werden (EU Kommission 2019).

Trotz der von den Antragstellern vorgebrachten Argumente konnten gemäss Durchführungsverordnung (EU) 2019/677 die bestehenden Bedenken nicht ausgeräumt werden, weshalb die EU-Kommission entschied, die Genehmigung für den Wirkstoff Chlorothalonil in der EU nicht zu erneuern.

In der EU sind gemäss Durchführungsverordnung (EU) 2019/677 die Mitgliedstaaten angehalten, die Zulassungen für Pflanzenschutzmittel, die Chlorothalonil als Wirkstoff enthalten, bis spätestens am 20. November 2019 zu widerrufen. Etwaige Aufbrauchfristen enden spätestens am 20. Mai 2020. Die Verordnung (EU) 2019/677 ist seit dem 20. Mai 2019 in Kraft.

2 Relevanzbeurteilung

Die EU-Verordnung Nr. 283/2013 legt die Datenanforderungen für Wirkstoffe fest, welche auch in der Schweiz gültig sind. Zusätzliche Untersuchungen zu Metaboliten werden hierbei nicht routinemässig verlangt. Über zusätzliche Untersuchungen wird von Fall zu Fall entschieden (EU Kommission 2013). Unterscheiden sich Metaboliten im Grundwasser als Ergebnis von Stoffwechselforgängen oder anderen Prozessen von denjenigen in den Versuchstieren oder werden Metaboliten in geringen Anteilen in den Tieren festgestellt, so sind von Fall zu Fall weitere Untersuchungen erforderlich, wobei die Menge des Metaboliten und die chemische Struktur des Metaboliten gegenüber der Ausgangsverbindung zu berücksichtigen sind (EU Kommission 2013). Die Relevanzbeurteilung von Grundwassermetaboliten wird gemäss dem Leitfaden Sanco/221/2000 –rev.10- final (EU Kommission 2003) vorgenommen. Im Rahmen dieses Leitfadens (EU Kommission 2003) wird unter anderem identifiziert, welche Untersuchungen durchzuführen sind. Relevante Grundwassermetaboliten dürfen im Grundwasser nicht über einer Konzentration von $0.1 \mu\text{g/L}$ vorkommen, weshalb ab einer Konzentration im Grundwasser von

0.1 µg/L die Relevanz der Metaboliten über toxikologische Untersuchungen ausgeschlossen werden muss. Gemäss Leitfaden Sanco/221/2000 –rev.10- final (EU Kommission 2003) ist für den Nachweis der Nichtrelevanz ein genotoxisches Potenzial des Metaboliten auszuschliessen, wobei mindestens das gesamte *In-vitro*-Studienpaket (Ames-Test, Mutagenitätstest und Chromosomenaberrationstest) vorzuweisen ist. Zusätzlich werden basierend auf der Einstufung des Wirkstoffes für den Metaboliten weitere zu untersuchende Endpunkte definiert.

Chlorothalonil ist gemäss Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 harmonisiert eingestuft (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Auszug aus VO 1272/2008: Einstufung und Kennzeichnung Chlorothalonil

chlorothalonil (ISO); tetrachloroisophthalonitrile	217-588-1	1897-45-6	Carc. 2	H351	GHS06	H351
			Acute Tox. 2 (*)	H330	GHS08	H330
			Eye Dam. 1	H318	GHS05	H318
			STOT SE 3	H335	GHS09	H335
			Skin Sens. 1	H317	Dgr	H317
			Aquatic Acute 1	H400		H410
			Aquatic Chronic 1	H410		

Im *Peer-Review* der Risikobewertung im Rahmen der Bewilligungserneuerung von Chlorothalonil in der EU wurde vorgeschlagen, Chlorothalonil in die Kategorie 1B für karzinogene Wirkungen einzustufen. **Sollte Chlorothalonil harmonisiert in die Kategorie 1B für karzinogene Wirkungen eingestuft werden, sind alle Grundwassermetaboliten von Chlorothalonil, ungeachtet ihrer toxikologischen Eigenschaften, als relevant zu betrachten.** Bis jetzt hat der EU-RMS NL bei der ECHA jedoch noch keinen Vorschlag zur Neubeurteilung der Einstufung und Kennzeichnung eingereicht. Da Chlorothalonil in die Kategorie 2 für karzinogene Wirkungen eingestuft ist, muss gemäss Leitfaden Sanco/221/2000 –rev.10- final für die zu beurteilenden Metaboliten gezeigt werden, dass diese kein karzinogenes Potenzial aufweisen. Weiter ist aufgrund der Einstufung von Chlorothalonil für akute inhalative Toxizität Kategorie 2 (H330) gemäss Leitfaden Sanco/221/2000 –rev.10- final die akute Toxizität der Metaboliten mittels geeigneter Studien abzuklären.

Gemäss Bericht der PCH der Agroscope vom 4.12.2018 werden für die Metaboliten der Tabelle 1 $PEC_{GW} > 0.1 \mu\text{g/L}$ erwartet. Die Relevanz dieser Metaboliten muss überprüft werden.

Tabelle 1: Chlorothalonil-Metaboliten mit $PEC_{GW} > 0.1 \mu\text{g/L}$

Name (Synonyme)	Max. PEC_{GW}	
	Anwendung Getreide (2x 750g WS/ha)	Anwendung Kartoffeln (1x 750g WS/ha)
R417888 (M12)	23.4 µg/L	9.4 µg/L
R418503	2.2 µg/L	1.14 µg/L
R419492 (SYN548765, M8)	45.0 µg/L	13.9 µg/L
R471811	33.5 µg/L	8.5 µg/L
SYN507900 (SDS-66882)	26.1 µg/L	8.4 µg/L
R611965 (SDS-46851)	22.1 µg/L	7.7 µg/L
R611968 (M9)	0.66 µg/L	0.27 µg/L
SYN548008 (SYN548738, M3)	79 µg/L	12 µg/L
SYN548581 (SYN548764, M11)	21 µg/L	7.5 µg/L
M2	8.5 µg/L	3.0 µg/L
M7	20 µg/L	7.2 µg/L
M10	8.5 µg/L	3.0 µg/L

Um die Relevanz von Grundwassermetaboliten zu beurteilen, muss auch deren biologische Aktivität (pestizide Wirkung im Vergleich zur Muttersubstanz) abgeklärt werden. Diese Beurteilung liegt jedoch nicht in der Kompetenz des BLV. Das BLV ist zuständig für die Abklärung eines möglichen genotoxischen Potenzials und relevanter Toxizität.

2.1 Vorhandene Daten

Der *Renewal Assessment Report* (RAR) zu Chlorothalonil aus dem Jahr 2016, verfasst durch den *Rapporteur Member State* (RMS) Niederlande, liegt dem BLV vor. Die Schlussfolgerungen sowie der Bericht aus dem Peer-Review zur Risikobewertung der EFSA sind publiziert (European Food Safety Authority 2017; European Food Safety Authority et al. 2018; Rapporteur Member State Netherlands 2017). Die vom BLV nachgeforderten Daten zu den Metaboliten R417888 (M12), R418503, R419492 (SYN548765, M8), R471811, SYN507900 (SDS-66882), R611965 (SDS-46851), R611968 (M9), SYN548008 (SYN548738, M3) und SYN548581 (SYN548764, M11) wurden durch die Firma Syngenta nachgereicht. Zu den nicht identifizierten Metaboliten M2, M7 und M10 wurde auf eine Nachforderung von Daten vorgängig verzichtet, da gemäss Auskunft der Agroscope nicht damit gerechnet wird, dass die in Lysimeterstudien detektierten Metaboliten M2, M7 und M10 noch identifiziert werden können. Zum Metaboliten R611965 liegen dem BLV nicht alle Studien vor, welche im Rahmen der EU Beurteilung vorlagen. Ein Teil der Studien zum Metaboliten R611965 waren im überarbeiteten RAR unter dem Synonymnamen SDS-46851 abgelegt, weshalb diese in der Vorprüfung für die Nachforderungen nicht identifiziert wurden. Aufgrund dessen verlässt sich das BLV im Rahmen dieses Gutachtens zu diesen Studien gänzlich auf die Zusammenfassung im überarbeiteten RAR. Somit liegen dem BLV bis auf ein paar wenige Studien zum Metaboliten 611965 dieselben Daten vor, auf denen die Beurteilung der Europäischen Union zu den Metaboliten R417888 (M12), R418503, R419492 (SYN548765, M8), R471811, SYN507900 (SDS-66882), R611965 (SDS-46851), R611968 (M9), SYN548008 (SYN548738, M3), SYN548581 (SYN548764, M11), M2, M7 und M10 basierte. Diese Studien sind im überarbeiteten RAR in einer zusammengefassten Form öffentlich zugänglich.

2.2 Beurteilung der Relevanz betreffend Genotoxizität und Toxizität

2.2.1 R417888 (M12)

Folgende Daten liegen betreffend Genotoxizität vor:

- Reverse mutation assay in bacteria with R417888 (Callander 2000) → **negativ**
- *In vitro* reverse mutation assay with SDS-417888 (Verspeek-Rip C.M. 2005); Syngenta File Number R417888_10025 → **negativ**
- *In vitro* reverse mutation assay with SDS-417888 (Sokolowski A. 2007); Syngenta File Number R417888_10020 → **negativ**
- Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli Reverse Mutation Assay (Sokolowski A. 2015k) Syngenta File No.SYN548764_10000 → **negativ**
- *In vitro* chromosome aberration study with R417888 (Fox 2000a) → **negativ**
- *In vitro* chromosome aberration study with SDS-417888 (Fox 2000b) → **positiv (-S9), negativ (+S9)**
- *In vitro* chromosome aberration study with SDS-417888 (Kunz S. 2007); Syngenta File Number R417888_10022 → **positiv (-S9), negativ (+S9)**
- *In vitro* chromosome aberration test in human lymphocytes (Sokolowski A. 2015l); Syngenta File No.SYN548764_10006 → **unklar (-S9), negativ (+S9)**
- *In vitro* cell gene mutation assay with mouse lymphoma cells with R417888 (Clay 2000) → **negativ**
- *In vitro* cell gene mutation assay with mouse lymphoma cells with SDS-417888 (Verspeek-Rip C. M. 2006); Syngenta File Number R417888_10026 → **negativ (-S9), positiv (+S9)**

- *In vitro* cell gene mutation assay with mouse lymphoma cells with SDS-417888 (Wollny H. E. 2007); Syngenta File Number R417888_10021 → **negativ (-S9), unklar (+S9)**,
- Cell Mutation Assay at the Thymidine Kinase Locus (TK +/-) in Mouse Lymphoma L5178Y Cells (Wollny H.E. 2015); Syngenta File Number SYN548764_10002 (R417888 (M12)).
→ **negativ**
- Micronucleus test in mouse with R417888 (██████████. 2005); Syngenta File Number R417888_10024 → **negativ betreffend Klastogenität, Datenlücke betreffend Aneugenität**
- *In vivo* micronucleus test in mice with SYN548764 (██████████. 2015a); Syngenta File No. SYN548764_10008 → **negativ betreffend Klastogenität, Datenlücke betreffend Aneugenität**
- R417888 – Oral (Gavage) Proof of Exposure Study in the Mouse (██████████. 2017) → **4 Stunden nach der Dosisgabe konnte die Knochenmarkexposition indirekt über die Konzentration im Blut und im Plasma bestätigt werden**
- *In vivo* UDS test with R417888 (██████████. 2006); Syngenta File Number R417888_10028 → **negativ**

In der *In-vitro*-Mutagenitätsstudie von Verspeek-Rip (2006) wurde bei metabolischer Aktivierung und Konzentrationen von 333–1000 µg/mL ein klares positives Resultat beobachtet, die Mutationsfrequenz lag über dem Global Evaluation Factor von 126×10^{-6} . Die Mutationsfrequenz lag bei den positiven Resultaten zwischen 308 und 2096×10^{-6} . In der Studie von Wollny (2007) wurden indes nicht eindeutige Resultate gefunden, wobei einzig das Experiment II bei einer Konzentration von 216 µg/mL mit metabolischer Aktivierung bei einer Exposition von 24 Stunden ein positives Resultat aufwies. Dies allerdings bei einem *relative total growth* (RTG) von 20.6, also bei einer hohen Zytotoxizität. Negative Resultate wurden ebenfalls beobachtet, sowohl in der Studie von Clay (2000) als auch in der Studie von Wollny (2015). Hierbei ist zu erwähnen, dass in der Studie von Wollny (2015) im Experiment II durchaus eine Mutationsfrequenz über dem GEF beobachtet wurde, allerdings bei einer sehr hohen Zytotoxizität mit einem RTG < 10. In der Studie von Clay (2000) im Experiment II bei einer Konzentration ab 3000 µg/mL mit metabolischer Aktivierung wurde ebenfalls eine statistisch signifikante Erhöhung der Mutationsfrequenz im Vergleich mit der Kontrolle beobachtet. Diese Erhöhung wird nicht als biologisch relevant angesehen. Allerdings wurde in diesem Versuch gemäss heutigen Richtlinien eine zu tiefe Anzahl mutierter Zellen erreicht, weshalb die Aussagekraft dieser Studie limitiert ist. Zusammenfassend stimmen wir mit der Beurteilung der EFSA überein und können ein mögliches mutagenes Potenzial bei R417888 (M12) nicht ausschliessen. Die *in vitro* beobachteten Hinweise betreffend eines möglichen mutagen Potenzials sind *in vivo* mit geeigneten Studien zu widerlegen. Der vorliegende negative *In-vivo*-UDS-Test wird als Indikator test für Dann-Schädigungen nicht als genügend aussagekräftig angesehen, um die vorhandenen positiven und unklaren *In-vitro*-Ergebnisse zu widerlegen (EFSA Scientific Committee et al. 2017).

Zu den Studien betreffend Chromosomenaberration wurden ebenfalls sowohl unklare als auch positive Resultate ohne metabolische Aktivierung beobachtet. *In vivo* erwies sich R417888 aber sowohl im Mikronukleustest von ██████████ (2015a) als auch im Mikronukleustest von ██████████ (2005) als negativ. Es wurden in den beiden Studien keine klinischen Effekte beobachtet. Die Exposition des Knochenmarks in der Studie von ██████████ (2017) konnte zwar 4 Stunden nach der Verabreichung indirekt über die Messung der R417888-Konzentration im Blut und im Plasma belegt werden, nicht aber nach 24 Stunden (unter dem LOQ (lower limit of quantification)). In der Mikronukleusstudie von ██████████ (2015a) wurden R417888-Konzentrationen im Blut grösser als der tiefe interne Standard von 40 ng/mL 1 bis 4 Stunden nach der Verabreichung von R417888 detektiert. Anders 24 Stunden nach der Verabreichung, wo bis auf den Wert in einem einzelnen weiblichen Tier im Schnitt in etwa 10-fach tiefere Werte als der tiefe interne Standard gemessen wurden. Im Rahmen des Peer-Review in der EU wurden daher beide Studien als negativ betreffend Chromosomenaberration gewertet, aber bezüglich Aneugenität wurde eine Datenlücke identifiziert. Wir schliessen uns dieser Schlussfolgerung an. Daher kann für R417888 ein mögliches genotoxisches Potenzial nicht ausgeschlossen werden.

am tiefen internen Standard, weshalb eine systemische Exposition als nachgewiesen angesehen wird. Aufgrund des Nachweises der Knochenmarkeexposition bis zu 24 Stunden nach der Verabreichung von R418503 können sowohl klastogene als auch aneugene Effekte abgedeckt werden. Somit kann ein genotoxisches Potenzial für R418503 ausgeschlossen werden.

Zur Toxizität von R418503 liegen uns keine weiteren Daten vor.

Im Peer-Review in der EU wurde ein *read-across* betreffend Kanzerogenität zum Metaboliten R417888 nicht unterstützt, unter anderem da die Mehrheit der Expertinnen und Experten der Ansicht war, dass der Leitfaden betreffend Relevanzbeurteilung sich immer auf den Wirkstoff bezieht und daher ein *read-across* zu einem analogen Metaboliten nicht akzeptiert werden kann. Allerdings wird in der Publikation «Outcome of the pesticides peer review meeting on general recurring issues in mammalian toxicology» (European Food Safety Authority 2018), welche nach dem Peer-Review publiziert wurde kommuniziert, dass ein *read-across* auch bei der Beurteilung von Grundwassermetaboliten angewendet werden kann. Hierbei wird ein Vorgehen gemäss OECD-Leitlinie (OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) 2014) und des ECHA *read-across* Assessment Framework (European Chemicals Agency and 2017) sowie der EFSA-Leitlinie (EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues 2016) empfohlen. Eine Beurteilung über analoge Metaboliten wird hierbei nicht ausgeschlossen.

Im Rahmen der Nachreichungen wurde durch den Bewilligungsinhaber Syngenta ein Bericht zum vorgeschlagenen *read-across* eingereicht. In diesem wurden die Leitlinie der ECHA und der OECD berücksichtigt. Bei der Suche nach analogen Metaboliten wurde hierbei eine vergleichbare Metabolisierung als Kriterium verwendet, wobei chemisch strukturell ähnliche Vorgängermetaboliten und Degradationsprodukte gruppiert wurden. R418503 wurde hierbei in die Gruppe von *sulphonic acid pathway metabolites* eingeteilt. In dieser Gruppe werden die Studiendaten von R417888 auf die anderen Metaboliten übertragen. Weitere unterstützende Daten liefert der Metabolit R611965.

Grundsätzlich kann unserer Ansicht nach ein *read-across* über analoge Metaboliten erfolgen, um Datenlücken zu füllen. Informationen zum *Mode of Action* sollten hierbei in diesem Fall aber nicht unberücksichtigt gelassen werden.

In der 90-tägigen Rattenstudie mit R417888 wurden grundsätzlich keine Hinweise auf ein ähnliches kanzerogenes Potenzial wie beim Wirkstoff Chlorothalonil beobachtet. Zwar wurden zu Chlorothalonil einzig in den Langzeitstudien Tumore identifiziert, allerdings wurde in den subchronischen Studien als Vorstufe zur Tumorentstehung in der Niere eine Nierentoxizität beobachtet. Die Schlussfolgerung, dass R417888 anders als der Wirkstoff keine kanzerogene Wirkung in der Niere aufweist, wurde daher gezogen, weil zu R417888 in der subchronischen Studie keine Nierentoxizität beobachtet wurde und daher nicht davon ausgegangen wird, dass sich Nierentumore entwickeln würden. Da für R417888 aber ein mögliches genotoxisches Potenzial angenommen wird, wäre ein kanzerogenes Potenzial unabhängig von einer möglichen Nierentoxizität betreffend anderer Zielorgane über eine Langzeitstudie zu prüfen, sofern sich diese Hinweise betreffend Genotoxizität *in vivo* bestätigen sollten. Somit stellt sich die Frage, ob sich R417888 für ein *read-across* als Ausgangspunkt zum Ausschluss eines möglichen kanzerogenen Potenzials anderer *sulphonic acid pathway metabolites* eignet, solange ein genotoxisches Potenzial nicht ausgeschlossen werden kann. Da aber für R418503 in den *In-vitro*-Genotoxizitätstudien ein genotoxisches Potenzial ausgeschlossen werden kann, wird ein allfälliges kanzerogenes Potenzial über ein mögliches genotoxisches Potenzial für R418503 ausgeschlossen. Die Studienresultate zum Metabolit R611965, welcher in die Gruppe der *carboxylic acid metabolites* eingeteilt wurde, können laut Parr-Dobrzanski et. al (2018) ebenfalls mittels *read-across* auf *sulphonic acid pathway metabolites* übertragen werden. Bei R611965 liegt ein direkter Endpunktvergleich vor, denn neben subchronischen Studien liegt zudem eine 2-Jahres-Rattenstudie vor, wobei keine behandlungsbedingt erhöhte Inzidenz an Tumoren verglichen zu den Kontrolltieren beobachtet wurde und daher ein kanzerogenes Potenzial ausgeschlossen werden kann. Zu R611965 wurde zudem ein genotoxisches Potenzial ausgeschlossen.

Verglichen zum Metaboliten R417888 weisen die *sulphonic acid pathway metabolites* keine weiteren *alerts* betreffend Kanzerogenität und Nierentoxizität auf. Allerdings besteht für R417888 und die *sulphonic acid pathway metabolites* (ausser R417811, SYN548008) ein als unklar qualifizierter *alert* betreffend Nierentoxizität (rapid prototype aromatic nitrile - rapid prototypes – nephrotoxicity), welcher für

R611965 nicht identifiziert wurde. In der 90-tägigen Rattenstudie zu R417888 wurde keine Nierentoxizität beobachtet, weshalb sich der *alert* in diesem Fall nicht bestätigte.

Aufgrund des Sulfonsäure-Teils wird für die Metaboliten des *sulphonic acid pathway* ein tieferes Potenzial für eine Bindung an GSH angenommen als für den Wirkstoff Chlorothalonil. Dieser Hinweis wurde *in vitro* für gewisse Metaboliten belegt. Die Metaboliten R419492 (verglichen zu Chlorothalonil eine 1.4×10^6 -fache Reduktion der GSH-Reaktivität), R471811 (verglichen zu Chlorothalonil eine 3.3×10^6 -fache Reduktion der GSH-Reaktivität) und R611965 (verglichen zu Chlorothalonil eine 1.5×10^7 -fache Reduktion der GSH-Reaktivität) wiesen eine noch stärkere Reduktion der GSH-Reaktivität auf als R417888 (verglichen zu Chlorothalonil eine 29000-fache Reduktion der GSH-Reaktivität). Die Metaboliten SYN548008 (verglichen zu Chlorothalonil eine 10200-fache Reduktion der GSH-Reaktivität) und SYN548581 (verglichen zu Chlorothalonil eine 9000-fache Reduktion der GSH-Reaktivität) wiesen eine weniger stark reduzierte GSH-Reaktivität auf als R417888. Eine Reduktion der GSH-Reaktivität des Metaboliten R418503 verglichen zum Wirkstoff und den Metaboliten R417888 und 611965 liegt nicht vor, weshalb betreffend *Mode of Action* der *read-across* zu wenig stark untermauert werden kann.

Unseres Erachtens können die Informationen, dass zu den Metaboliten R611965 und R417888 keine Hinweise auf kanzerogene Effekte in der Niere beobachtet wurden, nur zusammen mit einer massiv tieferen GSH-Reaktivität verglichen mit dem Wirkstoff Chlorothalonil und vergleichbar mit R611965 sowie R417888 einen Ausschluss eines möglichen kanzerogenen Potenzials in der Niere über *read-across* unterstützen. Die Evidenz dafür, dass ein kanzerogenes Potenzial für den Metaboliten R418503 ausgeschlossen werden kann, ist daher nicht genügend stichhaltig. Daher sehen wir ein *read-across* zum Metaboliten R417888 sowie R611965 nicht als genügend aussagekräftig an, um ein mögliches kanzerogenes Potenzial für diesen Metaboliten ausschließen zu können, und beurteilen den Metaboliten R418503 wie auch die EFSA als relevant (European Food Safety Authority et al. 2018).

2.2.3 R419492

Folgende Daten betreffend Genotoxizität liegen vor:

- Reverse mutation assay in bacteria with SYN548765 (R419492) (Sokolowski A. 2015b); Syngenta File No. SYN548765_10000 → **negativ**
- *In vitro* chromosome aberration assay with SYN548765 (R419492) (Sokolowski A. 2015c); Syngenta File No. SYN548765_10004 → **negativ**
- *In vitro* cell mutation assay in mouse lymphoma cells with SYN548765 (R419492) (Wollny H. 2015a); Syngenta File No. SYN548765_10002 → **negativ**

Für R419492 konnte ein genotoxisches Potenzial ausgeschlossen werden. Grundsätzlich ist aber zu erwähnen, dass der *In-vitro*-Chromosomenaberrationstest für den Ausschluss einer Aneugenität Limitierungen aufweist.

Zur Toxizität von R419492 liegen uns keine Daten vor.

Analog zum Metaboliten R418503 wurde auch R419492 in die Gruppe von *sulphonic acid pathway metabolites* eingeteilt. Für den Metaboliten gibt es starke Hinweise, dass dieser eine noch kleinere GSH-Reaktivität aufweist als R417888 (~Faktor 5), aber eine höhere Reaktivität als R611965 (~Faktor 11).

In der vorliegenden QSAR-Analyse bestehen strukturell zwischen den Metaboliten R611965 und R419492 zwar Zweifel bezüglich einer vergleichbaren Nierentoxizität wegen des zu R419492 unklar qualifizierten *alerts* betreffend Nierentoxizität (rapid prototype aromatic nitrile – rapid prototypes – nephrotoxicity). Dieser *alert* betreffend Nierentoxizität wurde bei R417888 allerdings in der 90-tägigen Rattenstudie nicht bestätigt.

Aufgrund der tieferen GSH-Reaktivität des Metaboliten R419492 verglichen zu den Metaboliten R417888 und R611965 kann betreffend *Mode of Action* zusammen mit den Daten der beiden Metaboliten (R41788 und R611965) und dem Ausschluss eines genotoxisches Potenzials ein mögliches kanzerogenes Potenzial für den Metaboliten R419492 als unwahrscheinlich bewertet werden. Wir beurteilen daher anders als die EFSA den Metabolit R419492 als nicht relevant (European Food Safety Authority et al. 2018).

2.2.4 R471811

Folgende Daten liegen betreffend Genotoxizität vor:

- Reverse mutation assay in bacteria with SYN548766 (R471811) (Sokolowski A. 2015d); Syngenta File No. SYN548766_10002 → **negativ**
- *In vitro* chromosome aberration assay with SYN548766 (R471811) (Sokolowski A. 2015e); Syngenta File No. SYN548766_10004 → **negativ**
- *In vitro* cell mutation assay in mouse lymphoma cells with SYN548766 (R471811) (Wollny H. 2015b); Syngenta File No. SYN548766_10000 → **negativ**

R471811 wurde in den vorliegenden Studien als nicht genotoxisch bewertet. Grundsätzlich ist aber zu erwähnen, dass der *In-vitro*-Chromosomenaberrationstest für den Ausschluss einer Aneugenie Limitierungen aufweist.

Zur Toxizität von R471811 liegen uns keine Daten vor.

Analog zum Metaboliten R418503 wurde auch R471811 in die Gruppe von *sulphonic acid pathway metabolites* eingeteilt. Für den Metaboliten gibt es starke Hinweise, dass dieser eine noch tiefere GSH-Reaktivität aufweist als R417888 (~Faktor 11), aber eine minim höhere Reaktivität als R611965 (~Faktor 4.5).

In der vorliegenden QSAR Analyse weisen die Metabolit R611965 und R471811 strukturell keine unterschiedlichen *alerts* betreffend Kanzerogenität und Nierentoxizität auf.

Aufgrund der tieferen GSH-Reaktivität des Metaboliten R471811 zwischen den Metaboliten R417888 und R611965 kann betreffend *Mode of Action* zusammen mit der Datenlage der beiden Metaboliten (R41788 und R611965) und dem für R471811 ausgeschlossenen genotoxischen Potenzial ein mögliches kanzerogenes Potenzial für den Metaboliten R471811 als unwahrscheinlich bewertet werden. Wir beurteilen daher anders als die EFSA den Metabolit R471811 als nicht relevant (European Food Safety Authority et al. 2018).

2.2.5 SYN507900 (SDS-66882)

Folgende Daten betreffend Genotoxizität liegen vor:

- Reverse mutation assay in bacteria with SYN507900 (Sokolowski A. 2015q); Syngenta File No. SYN507900_10004 → **negativ**
- *In vitro* chromosome aberration study with SYN507900 (Sokolowski A. 2015r); Syngenta File No. SYN507900_10008 → **positiv**
- Cell mutation assay in mouse lymphoma cells with (SYN507900; Wollny H. 2015h); Syngenta File No. SYN507900_10006 → **negativ**
- Mouse micronucleus test with SYN507900; (██████████). 2016); Syngenta File unknown → **negativ**

SYN507900 wurde im *In-vitro*-Chromosomenaberrationstest positiv getestet. Im Mikronukleustest *in vivo* wurde SYN507900 hingegen negativ getestet. Die Exposition des Knochenmarks wurde über die

Messung von SYN507900 im Blut indirekt nachgewiesen. Alle Konzentrationen lagen über dem tiefen internen Standard von 40 ng/mL sowohl 1 Stunde, 4 Stunden als auch 24 Stunden nach der Verabreichung von SYN507900. Aufgrund des Nachweises der Knochenmarkexposition bis zu 24 Stunden können sowohl klastogene als auch aneugene Effekte als abgedeckt angesehen werden. Somit kann ein genotoxisches Potenzial für SYN507900 ausgeschlossen werden.

Zur Toxizität von SYN507900 liegen uns keine Daten vor.

SYN507900 wurde im Rahmen des nachgereichten Berichts des Bewilligungsinhabers Syngenta für den *read-across* in die Gruppe von *dechlorinated hydroxyl metabolites* eingeteilt. In dieser Gruppe werden die Studiendaten von R182281 auf die anderen Metaboliten dieser Gruppe übertragen.

Wie die EFSA kommen wir zum Schluss, dass für R182281 ein mögliches genotoxisches Potenzial nicht ausgeschlossen werden kann. Weiter ist R182281 akut oral toxisch Kategorie 3 und weist ein anderes toxisches Profil als die Muttersubstanz auf. Grundsätzlich sind Metaboliten, welche als toxisch einzustufen sind, gemäss Leitfaden Sanco/221/2000 –rev.10-final als relevant anzusehen. Es stellt sich daher die Frage, ob auch der Metabolit SYN507900 analog zu R182281 akut toxisch sein könnte. Weiter waren Nachkommen in der Eingenerationenstudie zum Metaboliten R182281 empfindlicher als die Erwachsenenentiere, und in der Rattenentwicklungsstudie konnten teratogene Effekte wie eine signifikant erhöhte frühe Resorption und verringerte Anzahl lebender Föten beobachtet werden. Ein kanzerogenes Potenzial kann aber zu R182281 ausgeschlossen werden, denn in der Langzeitstudie mit Ratten wurden keine behandlungsbedingten Tumore beobachtet.

Weiter scheint interessant, dass für R182281 ähnlich wie für Chlorothalonil eine hohe Reaktivität bezüglich der Bindung an GSH im Rahmen der *alert performance* in der OECD Toolbox vorhergesagt wird. Für SYN507900 wird in der OECD-Toolbox eine tiefere Reaktivität bezüglich der Bindung an GSH im Rahmen der *alert performance* vorhergesagt. Wie stark diese experimentell zu SYN507900 und R182281 verglichen zum Wirkstoff Chlorothalonil ausfallen würde, ist nicht bekannt.

Für uns ist die Evidenz, dass ein kanzerogenes Potenzial mechanistisch analog zur Muttersubstanz ausgeschlossen werden kann, zu schwach; Werte zur GSH-Reaktivität fehlen. Zudem bestünden anhand der Datenlage zum Metaboliten R182281 Hinweise auf eine akute Toxizität und reproduktionstoxische Effekte, welche durch die Firma im Rahmen der Beurteilung der Relevanz des Metaboliten SYN50790 über *read-across* nicht ausgeschlossen wurden. Aus diesem Grund kann unserer Ansicht nach ein *read-across* vom Metaboliten R182281 auf den Metaboliten SYN507900 eine toxikologische Relevanz des Metaboliten SYN507900 nicht ausschliessen. Wir bewerten wie die EFSA den Metaboliten SYN507900 als relevant (European Food Safety Authority et al. 2018).

2.2.6 R611965 (SDS-46851)

Folgende Daten betreffend Genotoxizität liegen vor:

- Reverse mutation assay in bacteria with SDS46851 (Verspeek-Rip C.M. 2004b); Syngenta File Number R611965_10018 → **negativ**
- *In vitro* cell mutation assay in mouse lymphoma cells with SDS46851 (Verspeek-Rip C.M. 2005b); Syngenta File Number R611965_10016 → **negativ**
- Micronucleus test in mouse with SDS-46851 (██████. 2002) → **negativ**
- *In vivo* micronucleus test in mice with SDS46851 (██████████. 2004a) Syngenta File Number R611965_10017 → **negativ**

Weitere Studien, welche im RAR referenziert wurden und nicht nachgefordert wurden:

- Bacterial reverse mutation assay (Ames) (Godek et al. 1985) → **negativ**
- Bacterial reverse mutation assay (Ames); (Haworth et al. 1985) → **negativ**

- Cell mutation assay in mouse lymphoma L5178Y cells (Jones & Sernau 1985) → **negativ**
- UDS test with rat hepatocytes (Jones et al. 1985) → **negativ**
- *In vivo* mouse micronucleus study (██████████ 1985)¹ → **negativ**

Im *In-vivo*-Versuch wurde nur indirekt eine Exposition des Knochenmarks belegt. Zum einen wurde R611965 in der Studie von ██████████ (2002) intraperitoneal verabreicht, weshalb eine systemische Verfügbarkeit garantiert sein sollte. Weiter konnte für strukturell ähnliche Analoge wie R611968 und SYN50900 im *In-vivo*-Mikronukleustest eine systemische Exposition gezeigt werden und somit eine mögliche systemische Verfügbarkeit von R611965 weiter erhärten. Zudem wurden bei oraler Gabe von R611965 ungefähr 20 % der verabreichten Dosis im Urin wiedergefunden (██████████, 1990¹). Gesamthaft wird daher eine systemische Verfügbarkeit als erwiesen erachtet. Aufgrund der belegten systemischen Verfügbarkeit wird davon ausgegangen, dass auch eine Aneugenität durch die Versuche abgedeckt wird. R611965 erwies sich damit in den *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien als negativ bezüglich Genotoxizität. Für den Metaboliten R611965 kann daher gesamthaft ein genotoxisches Potenzial ausgeschlossen werden.

Folgende Daten betreffend Toxizität liegen vor:

- Balance study with SDS-46851 (██████████, 1990) → **orale Absorption: 17–26 % (Ausscheidung über den Urin in der Ratte); hauptsächlich über den Faeces ausgeschieden (68–80 % der tiefen sowie hohen Dosis innerhalb von 96 Stunden nach der Dosisgabe), höchste Konzentration im Gewebe wurde in der Leber, der Niere und den Nebennieren gemessen.**
- Reactivity study towards GHS with SDS-46851 (R611965) (Seville 1999b) → **verglichen mit dem Wirkstoff Chlorothalonil eine 1.5 x 10⁷-fache Reduktion der GSH-Reaktivität**
- Acute oral toxicity study in rat with SDS-46851 (██████████, 2005b); Syngenta File Number R611965_10014 → **LD50 > 2000 mg/kg KG**
- Skin irritation study in rabbit with SDS-46851 (██████████, 2005c); Syngenta File Number R611965_10015 → **nicht reizend**
- Oral 90-day toxicity study in rat with SDS-46851 (██████████, 2007b); Syngenta File Number R611965_10019 → **NOAEL = 197 mg/kg KG/Tag**

Weitere Studien, welche im RAR referenziert wurden und nicht nachgefordert wurden:

- Acute oral toxicity study in rat with SDS-46851 (██████████ 1985)¹ → **LD50 > 5000 mg/kg KG**
- Oral 90-day toxicity study in dog (██████████ 1990)¹ → **NOAEL 50 mg/kg KG/Tag**
- Oral 30-day toxicity study in rat (██████████ 1986d)¹ → **NOAEL 500 mg/kg KG/Tag**
- Oral 28-day toxicity study in rat (██████████ 1990)¹ → **NOAEL 2028 mg/kg KG/Tag**
- 2 year rat study (██████████, 1993)¹ → **NOAEL 200 mg/kg KG/Tag**
- Reproduction toxicity study (██████████ 1993)¹ → **NOAEL_{Elterntiere} 269 mg/kg KG/Tag; NOAEL_{Entwicklung und Reproduktion} > 911 mg/kg KG/Tag**

¹ Diese Studien liegen dem BLV nicht vor. Stehen aber zusammengefasst im RAR zur Verfügung, die Autoren dieser Studien wurden im RAR geschwärzt referenziert.

- Teratogenicity in rabbits (██████████ 1989)¹ → **NOAEL_{Maternal} < 250 mg/kg KG/Tag, NOAEL Entwicklung 500 mg/kg KG/Tag**
- Teratogenicity in rats (██████████ 1989)¹
→ **NOAEL_{Maternal/Entwicklung} > 2000 mg/kg KG/Tag**

Der Metabolit R 611965 ist oral akut wenig toxisch und diesbezüglich nicht einstuftungspflichtig. Gesamthaft wurde anhand der 90-tägigen Hundestudie basierend auf dem erhöhten Lebergewicht und der erhöhten Inzidenz an wässrigen Faeces und einem verringerten Körpergewicht bei einer Dosis von 500 mg/kg KG/Tag im Rahmen des Peer-Reviews in der EU ein NOAEL von 50 mg/kg KG abgeleitet und ein ADI von 0.5 mg/kg KG/Tag festgelegt. Basierend auf den beobachteten Entwicklungseffekten bei einer Dosis von 500 mg/kg KG/Tag wurde in Kaninchen in der Teratogenitätsstudie mit einem Sicherheitsfaktor (SF) von 300 eine ARfD von 250 mg/kg KG abgeleitet. Weiter wird der Metabolit auch nicht als reproduktions- oder entwicklungstoxisch angesehen.

Das Profil des Metaboliten ist zum Wirkstoff betreffend Nierentoxizität unterschiedlich und es wurden in der Zweijahresstudie keine behandlungsbedingten Tumore beobachtet, weshalb ein kanzerogenes Potenzial ausgeschlossen wird. Wie auch die EFSA bewerten wir den Metaboliten R611965 als nicht relevant (European Food Safety Authority et al. 2018).

2.2.7 R611968

Folgende Daten betreffend Genotoxizität liegen vor:

- Reverse mutation assay in bacteria with R611968 (Sokolowski A. 2015m); Syngenta File No.SYN548651_10000 → **negativ**
- *In vitro* chromosome aberration assay with R611968 (Sokolowski A. 2015n); Syngenta File No. SYN548651_10004 → **unklar**
- *In vitro* cell mutation assay in mouse lymphoma cells with R611968 (Wollny H. 2015e); Syngenta File No.SYN548651_10002 → **negativ**
- *In vivo* micronucleus test in mice with R611968 (██████████. 2015b); Syngenta File No.SYN548651_10006 → **negativ**

R611968 wies im *In-vitro*-Chromosomenaberrationstest unklare Resultate auf, welche aber *in vivo* im Mikronukleustest als negativ geklärt werden konnten. Die Exposition des Knochenmarks wurde indirekt über die Analyse der R611968 Konzentration im Blut nachgewiesen. Hierbei konnten Konzentrationen von R611968 über dem tiefen internen Standard von 10 ng/mL sowohl 1 Stunde, 4 Stunden als auch 24 Stunden nach der Verabreichung detektiert werden. Somit kann sowohl ein mögliches klastogenes als auch aneugenes Potenzial ausgeschlossen werden. Gesamthaft kann daher für R611968 ein genotoxisches Potenzial ausgeschlossen werden.

Zur Toxizität von R611968 liegen uns keine Daten vor. Analog zum Metaboliten SYN507900 wurde auch R611968 in die Gruppe von *dechlorinated hydroxyl metabolites* eingeteilt. Auch in diesem Fall kann ein *read-across* zu R182281 eine Relevanz des Metaboliten R611968 nicht ausschliessen. Hinweise auf eine akute Toxizität und mögliche reproduktionstoxischen Effekte können aufgrund der Datenlage zu R182281 für den Metaboliten R611968 nicht ausgeschlossen werden.

In vitro zeigt R611968 verglichen mit Chlorothalonil eine 8900-fach reduzierte GHS Reaktivität, ob diese allerdings für einen Ausschluss eines möglichen kanzerogenen Potenzials ausreicht, bleibt unklar.

Wir kommen wie beim Metaboliten SYN507900 zum Schluss, dass eine mögliche Relevanz des Metaboliten R611968 nicht auszuschliessen ist, und beurteilen den Metaboliten R611968 wie auch die EFSA als relevant (European Food Safety Authority et al. 2018).

2.2.8 SYN548008 (SYN548738, M3)

Folgende Daten betreffend Genotoxizität liegen vor:

- Reverse mutation assay in bacteria with SYN548738 (SYN548008) (Sokolowski A. 2015f); Syngenta File No. SYN548738_10000 → **negativ**
- *In vitro* chromosome aberration assay with SYN548738 (SYN548008) (Sokolowski A. 2015g); Syngenta File No. SYN548738_10002 → **negativ**
- *In vitro* cell mutation assay in mouse lymphoma cells with SYN548738 (SYN548008) (Sokolowski A. 2015h); Syngenta File No. SYN548738_10004 → **negativ**

Anhand der durchgeführten *In-vitro*-Studien zu SYN548008 kann ein genotoxisches Potenzial ausgeschlossen werden. Grundsätzlich ist aber zu erwähnen, dass der *In-vitro*-Chromosomenaberrationstest für den Ausschluss einer Aneugenität Limitierungen aufweist.

Zur Toxizität von SYN548008 liegen uns keine Daten vor. Analog zum Metaboliten R418503 wurde auch SYN548008 in die Gruppe von *sulphonic acid pathway metabolites* eingeteilt. In der vorliegenden QSAR-Analyse weisen sowohl der Metabolit R611965 als auch der Metabolit SYN548008 strukturell keine unterschiedlichen *alerts* betreffend Kanzerogenität und Nierentoxizität auf.

Die Reduktion der GSH-Reaktivität verglichen zum Wirkstoff Chlorothalonil ist verglichen zu R61195 (~Faktor 1470) und zu R417888 (~Faktor 3) weniger stark. Es ist daher unklar, ob für diesen Metaboliten eine Nierentoxizität und damit ein kanzerogenes Potenzial ausgeschlossen werden kann. Wir kommen daher wie beim Metaboliten R418503 zum Schluss, dass ein mögliches kanzerogenes Potenzial für den Metaboliten SYN548008 nicht auszuschliessen ist, und beurteilen den Metaboliten SYN548008 wie die EFSA als relevant (European Food Safety Authority et al. 2018).

2.2.9 SYN548581 (SYN548764, M11)

Vermeintlich wurden zwar betreffend Genotoxizität zum Metaboliten SYN548581 Daten eingereicht, welche sich aber als Studien zum Metaboliten R417888 herausstellten. Daher liegen weder Daten zur Genotoxizität noch zur Toxizität vor. Gemäss Leitfaden Sanco/221/2000 –rev.10- final ist jeder Metabolit $PEC_{GW} > 0.1 \mu\text{g/L}$ minimal *in vitro* betreffend Genotoxizität zu testen, um ein genotoxisches Potenzial ausschliessen zu können.

Analog zum Metaboliten R418503 wurde auch SYN548581 in die Gruppe von *sulphonic acid pathway metabolites* eingeteilt. Die Reduktion der GSH-Reaktivität verglichen zum Wirkstoff Chlorothalonil ist verglichen zu R61195 (~Faktor 1667) und R417888 (~Faktor 3) weniger stark.

Weiter ergeben sich aufgrund der QSAR-Analyse, die R611965 und SYN548581 vergleicht, Hinweise auf eine mögliche Nierentoxizität. Da dieser *alert* betreffend Nierentoxizität für R417888 in der 90-tägigen Rattenstudie allerdings nicht bestätigt wurde, wird angenommen, dass dies auch für SYN548581 gilt.

Für SYN548581 konnte ein genotoxisches Potenzial wegen fehlender Studien nicht ausgeschlossen werden, weshalb ein kanzerogenes Potenzial analog der Schlussfolgerung zu R417888 nicht ausgeschlossen werden kann.

Wir kommen zum Schluss, dass ein mögliches genotoxisches und kanzerogenes Potenzial für den Metaboliten SYN548581 nicht auszuschliessen ist, und bewerten den Metaboliten SYN548581 wie die EFSA als relevant (European Food Safety Authority et al. 2018).

2.2.10 M2, M7 und M10

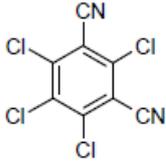
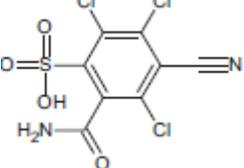
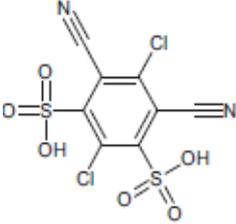
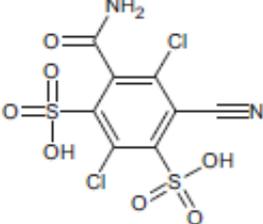
Die Relevanz der Metaboliten M2, M7 und M10 ist aufgrund der $PEC_{GW} > 0.1 \mu\text{g/L}$ zu beurteilen. Die Metaboliten konnten allerdings bis dato nicht identifiziert werden. Da aufgrund dessen ein mögliches genotoxisches oder kanzerogenes Potenzial nicht abgeklärt werden konnte, stellt dies eine Datenlücke dar. Wir bewerten aufgrund der fehlenden Informationen wie die EFSA die nicht identifizierten Metaboliten als relevant (European Food Safety Authority et al. 2018).

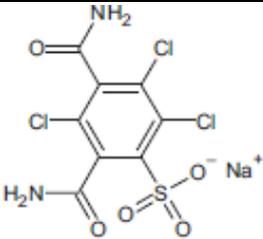
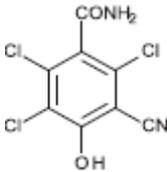
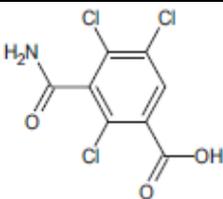
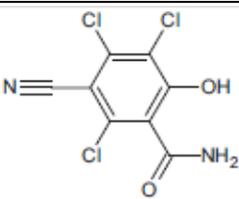
Zu den nicht identifizierten Metaboliten M2, M7 und M10 wurde auf eine Nachforderung von Daten vorgängig verzichtet, da gemäss Auskunft der Agroscope nicht damit gerechnet werden kann, dass die in Lysimeterstudien detektierten Metaboliten M2, M7 und M10 noch identifiziert werden können.

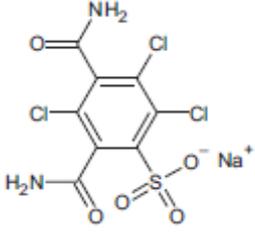
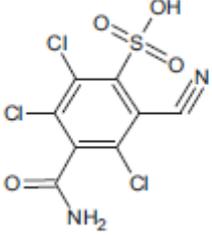
2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse der Relevanzprüfung

In Tabelle 2 werden die Strukturen der zu prüfenden Metaboliten dargestellt und die Ergebnisse der Relevanzprüfung zusammengefasst.

Tabelle 2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Relevanzprüfung

Name (Synonyme) Chemische Bezeichnung und SMILES Code	Struktur	Zusammenfassung der Ergebnisse der Relevanzprüfung und Informationen zum Wirkstoff Chlorothalonil
Wirkstoff Chlorothalonil		<p>Der Wirkstoff wurde experimentell geprüft und hierbei betreffend Genotoxizität als negativ beurteilt. Daher wird ein mögliches genotoxisches Potenzial als unwahrscheinlich betrachtet. Gemäss experimenteller Daten vermutlich kanzerogen (eingestuft Kat. 2, neu allenfalls Kat 1B) Akut inhalativ toxisch Kat. 2 (H330)</p>
R417888 (M12) 2-carbamoyl-3,5,6-trichloro-4-cyanobenzene-1-sulfonic acid <chem>C1C=C(C#N)C(Cl)=C(Cl)C(S(=O)(O)=O)=C1C(N)=O</chem>		<p>Ein genotoxisches Potenzial konnte experimentell betreffend Mutagenität und Aneugentität nicht ausgeschlossen werden. Ein mögliches kanzerogenes Potenzial im Zielorgan Niere des Wirkstoffes Chlorothalonil konnte experimentell ausgeschlossen werden und wird daher als unwahrscheinlich betrachtet. Aufgrund eines möglichen genotoxischen Potenzials kann allerdings ein kanzerogenes Potenzial für andere Organe nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Gemäss Leitfaden Sanco/221/2000 –rev.10- final als relevant zu betrachten</p>
R418503 (M13, R8, Compound 11, CSCA654600, SYN548708 (Na salt)) 2,5-dichloro-4,6-dicyanobenzene-1,3-disulfonic acid <chem>O=S(C1=C(C#N)C(Cl)=C(C#N)C(S(=O)(O)=O)=C1Cl)(O)=O</chem>		<p>Der Metabolit wurde experimentell geprüft und hierbei betreffend Genotoxizität als negativ beurteilt. Daher wird ein mögliches genotoxisches Potenzial als unwahrscheinlich angesehen. Ein mögliches kanzerogenes Potenzial im Zielorgan Niere konnte über <i>read-across</i> und die vorhandenen <i>In-vitro</i>-Daten zur GSH-Reaktivität nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Gemäss Leitfaden Sanco/221/2000 –rev.10- final als relevant zu betrachten</p>
R419492 (SYN548765, M8) 4-carbamoyl-2,5-dichloro-6-cyanobenzene-1,3-disulfonic acid <chem>O=S(C1=C(C#N)C(Cl)=C(C(N)=O)C(S(=O)(O)=O)=C1Cl)(O)=O</chem>		<p>Der Metabolit wurde experimentell geprüft und hierbei betreffend Genotoxizität als negativ beurteilt. Daher wird ein mögliches genotoxisches Potenzial als unwahrscheinlich angesehen. Ein mögliches kanzerogenes Potenzial im Zielorgan Niere wird aufgrund der vorhandenen <i>In-vitro</i>-Daten zur GSH-Reaktivität und <i>read-across</i> als unwahrscheinlich betrachtet.</p>

Name (Synonyme) Chemische Bezeichnung und SMILES Code	Struktur	Zusammenfassung der Ergebnisse der Relevanzprüfung und Informationen zum Wirkstoff Chlorothalonil
		Gemäss Leitfaden Sanco/221/2000 –rev.10- final als nicht relevant zu betrachten
R471811 (M4, R7, Compound 13, CSCA202566, SYN548766) Sodium 2,4-dicarbamoyl-3,5,6-trichlorobenzene-1-sulfonate <chem>O=S(C1=C(C(Cl)C(Cl)=C(C(N)=O)C(Cl)=C1C(N)=O)[O-])=O.[Na+]</chem>		Der Metabolit wurde experimentell geprüft und hierbei betreffend Genotoxizität als negativ beurteilt. Daher wird ein mögliches genotoxisches Potenzial als unwahrscheinlich betrachtet. Ein mögliches kanzerogenes Potenzial im Zielorgan Niere wird aufgrund der vorhandenen <i>In-vitro</i> -Daten zur GSH-Reaktivität und <i>read-across</i> als unwahrscheinlich betrachtet. Gemäss Leitfaden Sanco/221/2000 –rev.10- final als nicht relevant zu betrachten
SYN507900 (SDS-66882, CSCC210323) 2,3,6-trichloro-5-cyano-4-hydroxybenzamide <chem>O=C(C1=C(C(Cl)=C(C(C#N)=C1O)Cl)N</chem>		Der Metabolit wurde experimentell geprüft und hierbei betreffend Genotoxizität als negativ beurteilt. Daher wird ein mögliches genotoxisches Potenzial als unwahrscheinlich angesehen. Ein mögliches kanzerogenes Potenzial im Zielorgan Niere konnte über <i>read-across</i> und die vorhandenen <i>In-vitro</i> -Daten zur GSH-Reaktivität nicht ausgeschlossen werden. Gemäss Leitfaden Sanco/221/2000 –rev.10- final als relevant zu betrachten
R611965 (SDS-46851, R14, M5, Compound 4) 3-carbamoyl-2,4,5-trichlorobenzoic acid <chem>O=C(O)C1=CC(Cl)=C(C(Cl)C(N)=O)=C1Cl</chem>		Der Metabolit wurde experimentell geprüft und hierbei betreffend Genotoxizität als negativ beurteilt. Daher wird ein mögliches genotoxisches Potenzial als unwahrscheinlich angesehen. Ein mögliches kanzerogenes Potenzial im Zielorgan Niere konnte experimentell ausgeschlossen werden und wird daher als unwahrscheinlich betrachtet. Gemäss Leitfaden Sanco/221/2000 –rev.10- final als nicht relevant zu betrachten
R611968 (M9) 2,4,5-trichloro-3-cyano-6-hydroxybenzamide <chem>O=C(N)C1=C(O)C(Cl)=C(Cl)C(C#N)=C1Cl</chem>		Der Metabolit wurde experimentell geprüft und hierbei betreffend Genotoxizität als negativ beurteilt. Daher wird ein mögliches genotoxisches Potenzial als unwahrscheinlich angesehen. Ein mögliches kanzerogenes Potenzial im Zielorgan Niere konnte über <i>read-across</i> und die vorhandenen <i>In-vitro</i> -Daten zur GSH-Reaktivität nicht ausgeschlossen werden. Gemäss Leitfaden Sanco/221/2000 rev.10 final als relevant zu betrachten

Name (Synonyme) Chemische Bezeichnung und SMILES Code	Struktur	Zusammenfassung der Ergebnisse der Relevanzprüfung und Informationen zum Wirkstoff Chlorothalonil
SYN548008 (SYN548738, CSCY735822, M3) Natrium 2,4-dicarbamoyl-3,5,6-trichlorobenzene-1-sulfonate <chem>O=S(C1=C(C(Cl)C(Cl)=C(C(N)=O)C(Cl)=C1C(N)=O)[O-])=O.[Na+]</chem>		Der Metabolit wurde experimentell geprüft und hierbei betreffend Genotoxizität als negativ beurteilt. Daher wird ein mögliches genotoxisches Potenzial als unwahrscheinlich angesehen. Ein mögliches kanzerogenes Potenzial im Zielorgan Niere konnte über <i>read-across</i> und die vorhandenen <i>In-vitro</i> -Daten zur GSH-Reaktivität nicht ausgeschlossen werden. Gemäss Leitfaden Sanco/221/2000 –rev.10-final als relevant zu betrachten
SYN548581 (SYN548764, M11) 4-carbamoyl-2,3,5-trichloro-6-cyanobenzene-1-sulfonic acid <chem>Clc1c(C(N)=O)c(Cl)c(C#N)c(c1Cl)S(=O)(=O)O</chem>		Es gibt keine Daten zur Genotoxizität, weshalb ein mögliches genotoxisches Potenzial nicht ausgeschlossen werden konnte. Ein mögliches kanzerogenes Potenzial im Zielorgan Niere konnte über <i>read-across</i> und die vorhandenen <i>In-vitro</i> -Daten zur GSH-Reaktivität nicht ausgeschlossen werden. Gemäss Leitfaden Sanco/221/2000 –rev.10-final als relevant zu betrachten
M2	unbekannt	Es bestehen keine Informationen zur Identität, weshalb es weder Informationen zur Genotoxizität noch zu einem möglichen kanzerogenen Potenzial geben kann. Gemäss Leitfaden Sanco/221/2000 –rev.10-final sind M2, M7 und M10 als relevant zu betrachten.
M7	unbekannt	
M10	unbekannt	

3 Schlussfolgerung

Zum Metaboliten 417888 (M12) liegen einige Hinweise betreffend eines genotoxischen Potenzials vor. Zum einen bestehen ein positiver und ein unklarer *In-vitro*-Befund zum mutagenen Potenzial, welche *in vivo* nicht widerlegt wurden. Zum anderen besteht eine Datenlücke betreffend Aneugenität.

Aufgrund fehlender Daten konnte auch für die Metaboliten SYN548581, M2, M7 und M10 ein genotoxisches Potenzial nicht ausgeschlossen werden.

Zu den Metaboliten R418503, SYN507900, R611968, SYN548008, SYN548581, M2, M7 und M10 besteht eine Datenlücke für den Ausschluss eines möglichen kanzerogenen Potenzials basierend auf der Einstufung der Muttersubstanz. Zudem bestehen aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit zum Metaboliten R182281 für die Metaboliten SYN507900 und R611968 Hinweise auf mögliche akut toxische sowie reproduktionstoxische Effekte.

Daher sind die hier geprüften Metaboliten 417888, R418503, SYN507900, R611968, SYN548008, SYN548581, M2, M7 und M10 gemäss Leitfaden Sanco/221/2000 –rev.10-final (EU Kommission 2003) als relevant zu beurteilen.

Einzig die Metaboliten R611965, R419492 und R471811 können von den hier geprüften Metaboliten als nicht relevant betrachtet werden.

4 Anhang

4.1 Bibliographie

- Bundesamt für Landwirtschaft BLW (2014) Allgemeine Informationen zur Gezielten Überprüfung der bewilligten Pflanzenschutzmittel.
[https://www.blw.admin.ch/dam/blw/de/dokumente/Nachhaltige%20Produktion/Pflanzenschutz/Pflanzenschutzmittel/Zugelassene%20Pflanzenschutzmittel/GUE/Allgemeines_GUE.pdf.download.pdf/Allgemeine%20Informationen%20zur%20G%C3%9C%20der%20bewilligten%20PSM%20\(Stand%2001.12.2014\).pdf](https://www.blw.admin.ch/dam/blw/de/dokumente/Nachhaltige%20Produktion/Pflanzenschutz/Pflanzenschutzmittel/Zugelassene%20Pflanzenschutzmittel/GUE/Allgemeines_GUE.pdf.download.pdf/Allgemeine%20Informationen%20zur%20G%C3%9C%20der%20bewilligten%20PSM%20(Stand%2001.12.2014).pdf)
- EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (2016) Guidance on the establishment of the residue definition for dietary risk assessment. EFSA Journal 14(12)
doi:10.2903/j.efsa.2016.4549
- EFSA Scientific Committee, Hardy A, Benford D, et al. (2017) Clarification of some aspects related to genotoxicity assessment. EFSA Journal 15(12) doi:10.2903/j.efsa.2017.5113
- EU Kommission (2003) Guidance Document on Assessment of the Relevance of Metabolites in Groundwater of Substances Regulated under Council Directive 91/414/EEC. SANCO/221/2000-rev. 10 final, 25 February 2003. . In: EUROPEAN COMMISSION HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE-GENERAL - Directorate E - Food Safety: plant health ahaw, international questions (ed).
- EU Kommission (2013) COMMISSION REGULATION (EU) No 283/2013 of 1 March 2013 setting out the data requirements for active substances, in accordance with Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council concerning the placing of plant protection products on the market. In: Commission E (ed) 283/2013 Official Journal of the European Union
- EU Kommission (2019) DURCHFÜHRUNGSVERORDNUNG (EU) 2019/677 DER KOMMISSION vom 29. April 2019 zur Nichterneuerung der Genehmigung für den Wirkstoff Chlothalonil gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln und zur Änderung der Durchführungsverordnung (EU) Nr. 540/2011 der Kommission vol L 114/15, Amtsblatt der Europäischen Union
- European Chemicals Agency, (2017) Read-Across Assessment Framework (RAAF).
- European Food Safety Authority (2017) Peer Review Report on Chlorothalonil.
- European Food Safety Authority (2018) Outcome of the pesticides peer review meeting on general recurring issues in mammalian toxicology. EFSA Supporting Publications 15(9)
doi:10.2903/sp.efsa.2018.EN-1485
- European Food Safety Authority, Arena M, Auteri D, et al. (2018) Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance chlorothalonil. EFSA Journal 16(1)
doi:10.2903/j.efsa.2018.5126
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2014) Guidance on Grouping of Chemicals, Second Edition. OECD Series on Testing and Assessment, No. 194. ENV/JM/MONO(2014)4,.
- Rapporteur Member State Netherlands (2017) Netherlands, 2017. Revised Renewal Assessment Report (RAR) on chlorothalonil prepared by the rapporteur Member State the Netherlands in the framework of Commission Implementing Regulation (EU) No 844/2012, October 2017. . Available online: www.efsa.europa.eu