

II

(Rechtsakte ohne Gesetzescharakter)

VERORDNUNGEN

VERORDNUNG (EU) Nr. 544/2011 DER KOMMISSION

vom 10. Juni 2011

zur Durchführung der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Datenanforderungen für Wirkstoffe**(Text von Bedeutung für den EWR)**

DIE EUROPÄISCHE KOMMISSION —

gestützt auf den Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union,

gestützt auf die Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 21. Oktober 2009 über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln und zur Aufhebung der Richtlinien 79/117/EWG und 91/414/EWG des Rates ⁽¹⁾, insbesondere auf Artikel 8 Absatz 4 Satz 1,

nach Anhörung des Ständigen Ausschusses für die Lebensmittelkette und Tiergesundheit,

in Erwägung nachstehender Gründe:

- (1) Gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 müssen die Unterlagen zum Antrag auf Genehmigung eines Wirkstoffs oder auf Zulassung eines Pflanzenschutzmittels in Bezug auf die Datenanforderungen für das Pflanzenschutzmittel denselben Anforderungen genügen wie

nach den bisherigen Bestimmungen, die in den Anhängen II und III der Richtlinie 91/414/EWG des Rates vom 15. Juli 1991 über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln ⁽²⁾ dargelegt sind.

- (2) Zur Durchführung der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 muss daher eine Verordnung mit diesen Datenanforderungen für Wirkstoffe erlassen werden. Eine solche Verordnung darf keine wesentlichen Änderungen enthalten —

HAT FOLGENDE VERORDNUNG ERLASSEN:

Artikel 1

Die Datenanforderungen für die Genehmigung eines Wirkstoffs gemäß Artikel 8 Absatz 1 Buchstabe b der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 sind im Anhang der vorliegenden Verordnung dargelegt.

*Artikel 2*Diese Verordnung tritt am zwanzigsten Tag nach ihrer Veröffentlichung im *Amtsblatt der Europäischen Union* in Kraft.

Sie gilt ab dem 14. Juni 2011.

Diese Verordnung ist in allen ihren Teilen verbindlich und gilt unmittelbar in jedem Mitgliedstaat.

Brüssel, den 10. Juni 2011

*Für die Kommission**Der Präsident*

José Manuel BARROSO

⁽¹⁾ ABL L 309 vom 24.11.2009, S. 1.⁽²⁾ ABL L 230 vom 19.8.1991, S. 1.

ANHANG

DATENANFORDERUNGEN FÜR WIRKSTOFFE GEMÄSS ARTIKEL 8 ABSATZ 1 BUCHSTABE B DER VERORDNUNG (EG) Nr. 1107/2009

EINLEITUNG

1. Für die verlangten Informationen gilt Folgendes:
 - 1.1. Sie enthalten eine technische Unterlage mit Angaben zur Beurteilung der voraussichtlichen sofortigen oder späteren Gefahren, die der Wirkstoff für Menschen, Tiere und Umwelt mit sich bringen kann, sowie zumindest eine Beschreibung der im Folgenden genannten Versuche mit Angabe ihrer Ergebnisse.
 - 1.2. Sie sind gegebenenfalls gemäß den in diesem Anhang genannten oder beschriebenen Prüfrichtlinien in der jeweils neuesten Fassung gewonnen worden. Bei Untersuchungen, die vor Inkrafttreten der Änderung dieses Anhangs begonnen wurden, müssen die Angaben gemäß geeigneter Prüfrichtlinien erarbeitet werden, die auf internationaler oder nationaler Ebene validiert wurden, oder sie müssen in deren Ermangelung gemäß den von der zuständigen Behörde akzeptierten Prüfrichtlinien erarbeitet werden.
 - 1.3. Im Fall ungeeigneter oder nicht näher beschriebener Versuchsrichtlinien oder bei Verwendung anderer als der in diesem Anhang beschriebenen Versuchsrichtlinien ist eine für die zuständige Behörde annehmbare Begründung vorzulegen. Insbesondere können die Mitgliedstaaten, wenn in diesem Anhang auf eine in der Verordnung (EG) Nr. 440/2008 der Kommission ⁽¹⁾ beschriebene Methode, die einer Umsetzung einer von einer internationalen Organisation (z. B. OECD) entwickelten Methode entspricht, verwiesen wird, zulassen, dass die geforderten Angaben gemäß der neuesten Fassung dieser Methode erarbeitet werden, sofern zum Zeitpunkt des Beginns der Untersuchungen die in der Verordnung (EG) Nr. 440/2008 beschriebene Methode noch nicht aktualisiert worden ist.
 - 1.4. Sofern die zuständige Behörde dies verlangt, ist eine lückenlose Beschreibung der verwendeten Richtlinie vorzulegen, es sei denn, diese sind in diesem Anhang genannt oder beschrieben. Etwaige Abweichungen von diesen Richtlinien sind ausführlich zu beschreiben und so zu begründen, dass sie für die zuständige Behörde annehmbar sind.
 - 1.5. Es ist ein vollständiger, objektiver Bericht über die durchgeführten Versuche mit deren vollständiger Beschreibung vorzulegen. Für den Fall, dass
 - spezifische Daten oder Informationen, die aufgrund der Art des Mittels oder der vorgesehenen Verwendung entbehrlich scheinen, nicht übermittelt werden oder
 - eine Übermittlung der Informationen und Daten aus wissenschaftlicher Sicht entbehrlich oder technisch unmöglich ist, ist eine für die zuständige Behörde annehmbare Begründung vorzulegen.
 - 1.6. Die Informationen sind gegebenenfalls gemäß den Bestimmungen der Richtlinie 86/609/EWG ⁽²⁾ gewonnen worden.

2. Versuche und Analysen

- 2.1. Versuche und Analysen, die der Gewinnung von Daten über Eigenschaften und/oder die Unbedenklichkeit für die menschliche und tierische Gesundheit oder die Umwelt dienen, sind nach den Grundsätzen durchzuführen, die in der Richtlinie 2004/10/EG des Europäischen Parlaments und des Rates ⁽³⁾ festgelegt sind.
- 2.2. Abweichend von Ziffer 2.1 können die Mitgliedstaaten vorsehen, dass auf ihrem Gebiet durchgeführte Versuche und Analysen zur Gewinnung von Daten über die Eigenschaften der Substanzen und/oder die Unbedenklichkeit für Honigbienen und andere Nutzarthropoden von amtlichen oder amtlich anerkannten Versuchseinrichtungen oder -organisationen unternommen werden, die zumindest den Anforderungen der Ziffern 2.2 und 2.3 der Einleitung zum Anhang der Verordnung (EU) Nr. 545/2011 der Kommission ⁽⁴⁾ genügen.

Diese Ausnahmeregelung gilt für Versuche, die spätestens am 31. Dezember 1999 tatsächlich beginnen.

- 2.3. Abweichend von Ziffer 2.1 können die Mitgliedstaaten vorsehen, dass auf ihrem Gebiet gemäß Abschnitt 6 „Rückstände in oder auf behandelten Erzeugnissen, Lebensmitteln und Futtermitteln“ durchgeführte überwachte Rückstandsuntersuchungen, bei denen Pflanzenschutzmittel verwendet werden, die Wirkstoffe enthalten, welche spätestens zwei Jahre nach Bekanntmachung der Richtlinie 91/414/EWG in den Verkehr gebracht worden sind, von amtlichen oder amtlich anerkannten Versuchseinrichtungen oder -organisationen durchgeführt werden, die zumindest den Anforderungen der Ziffern 2.2 und 2.3 der Einleitung zum Anhang der Verordnung (EU) Nr. 545/2011 genügen.

Diese Ausnahmeregelung gilt für überwachte Rückstandsuntersuchungen, die spätestens am 31. Dezember 1997 tatsächlich beginnen.

⁽¹⁾ ABl. L 142 vom 31.5.2008, S. 1.

⁽²⁾ ABl. L 358 vom 18.12.1986, S. 1.

⁽³⁾ ABl. L 50 vom 20.2.2004, S. 44.

⁽⁴⁾ Siehe Seite 67 dieses Amtsblatts.

- 2.4. Abweichend von Ziffer 2.1 dürfen, im Fall von Wirkstoffen aus Mikroorganismen oder Viren, Versuche und Analysen, die der Gewinnung von Daten über die Eigenschaften und/oder Unbedenklichkeit der Wirkstoffe unter anderen Gesichtspunkten als der menschlichen Gesundheit dienen, von amtlichen oder amtlich anerkannten Versuchseinrichtungen oder -organisationen durchgeführt worden sein, die zumindest den Anforderungen gemäß den Ziffern 2.2 und 2.3 der Einleitung zum Anhang der Verordnung (EU) Nr. 545/2011 genügen.

TEIL A

CHEMISCHE STOFFE

1. Identität des Wirkstoffs

Die vorgelegten Informationen müssen ausreichen, um jeden Wirkstoff genau identifizieren und nach seiner Spezifikation und Art abgrenzen zu können. Sofern nichts anderes bestimmt ist, sind diese Informationen und Daten für alle Wirkstoffe anzugeben.

1.1. Antragsteller (Name, Anschrift usw.)

Name und Anschrift des Antragstellers sowie Name, Stellung, Telefon- und Faxnummer der zuständigen Kontaktperson sind anzugeben.

Verfügt der Antragsteller außerdem über ein Büro, eine Agentur oder Vertretung in dem Mitgliedstaat, in dem der Antrag auf Genehmigung gestellt wird, und, falls abweichend, in dem von der Kommission benannten berichterstattenden Mitgliedstaat, so sind Name und Anschrift des örtlichen Büros, Agenten oder Vertreters sowie Name, Stellung, Telefon- und Faxnummer der zuständigen Kontaktperson anzugeben.

1.2. Hersteller (Name, Anschrift einschließlich Standort des Betriebs)

Name und Anschrift des Herstellers oder der Hersteller des Wirkstoffes sowie Name und Anschrift jedes Herstellungsbetriebs, in dem der Wirkstoff hergestellt wird, sind anzugeben. Es ist eine Anlaufstelle (vorzugsweise eine zentrale Stelle mit Namen, Telefon und Fax) zu nennen, die aktuelle Informationen weitergeben und Anfragen zu Herstellungstechnik und -verfahren sowie zur Produktqualität (ggf. zu einzelnen Partien) beantworten kann. Ändert sich der Betriebsstandort oder die Anzahl der Hersteller nach Genehmigung des Wirkstoffs, so müssen die erforderlichen Informationen der Kommission und den Mitgliedstaaten erneut mitgeteilt werden.

1.3. Vorgeschlagener oder von der ISO angenommener „Common name“ und Synonyme

Der ISO-„Common name“ oder der vorgeschlagene ISO-„Common name“ und, sofern relevant, andere vorgeschlagene oder bestehende Bezeichnungen (Synonyme), einschließlich der Bezeichnung (Titel) der betreffenden für die Nomenklatur zuständigen Stelle sind anzugeben.

1.4. Chemische Bezeichnung (IUPAC- und CA-Nomenklatur)

Es ist die chemische Bezeichnung, wie in Anhang VI der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates ⁽¹⁾ angegeben, oder, sofern in dieser Verordnung nicht enthalten, gemäß IUPAC- und CA-Nomenklatur mitzuteilen.

1.5. Entwicklungscodenummer(n) des Herstellers

Die während der Entwicklung verwendeten Codenummern zur Identifizierung des Wirkstoffs und, sofern vorhanden, der Formulierungen mit diesem Wirkstoff, sind zu nennen. Für jede berichtete Codenummer ist anzugeben, auf welches Material sie sich bezieht, in welchem Zeitraum sie verwendet wurde und in welchen Mitgliedstaaten oder anderen Ländern sie verwendet wurde oder wird.

1.6. CAS-, EG- und CIPAC-Nummer (falls vorhanden)

Sofern vorhanden, sind CAS- (Chemical Abstracts), EG- (Eines oder ELINCS) und CIPAC-Nummern zu nennen.

1.7. Summen- und Strukturformel, molare Masse

Die Summen- und Strukturformel und die molare Masse des Wirkstoffs und, sofern relevant, die Strukturformeln von Stereo- und Stellungsisomeren des Wirkstoffs sind anzugeben.

⁽¹⁾ ABl. L 353 vom 31.12.2008, S. 1.

1.8. *Verfahren zur Herstellung des Wirkstoffs (Syntheseweg)*

Für jeden Herstellungsbetrieb sind Angaben über das Herstellungsverfahren zu machen, d. h. über die Identität der Ausgangsmaterialien, die Synthesewege, die Identität der Nebenprodukte und der Verunreinigungen im Endprodukt. Im Allgemeinen sind verfahrenstechnische Informationen nicht erforderlich.

Beziehen sich die Angaben auf ein Produkt aus einer Pilotanlage, so sind die Informationen erneut vorzulegen, wenn die Großproduktion angelaufen ist und sich stabilisiert hat.

1.9. *Angaben zum Reinheitsgrad des Wirkstoffs in g/kg*

Der Mindestgehalt an reinem Wirkstoff in g/kg (außer inaktiven Isomeren) in Produkten, die zur Herstellung von Formulierungen verwendet werden, muss berichtet werden.

Beziehen sich die Angaben auf ein Produkt aus einer Pilotanlage, so sind die Informationen der Kommission und den Mitgliedstaaten erneut vorzulegen, wenn die Großproduktion angelaufen ist und sich stabilisiert hat, sofern Änderungen im Produktionsablauf andere Reinheitsgrade mit sich bringen.

1.10. *Identität der Isomeren, Verunreinigungen und Zusätze (z. B. Stabilisatoren) zusammen mit ihren Strukturformeln sowie ihrem Gehalt in g/kg*

Der Höchstgehalt an inaktiven Isomeren sowie das Isomeren- bzw. Diastereoisomerenverhältnis ist, sofern relevant, anzugeben. Außerdem muss der Höchstgehalt jedes weiteren Bestandteils, außer Zusätzen, einschließlich Nebenprodukten und Verunreinigungen in g/kg angegeben werden. Bei Zusätzen muss der Gehalt in g/kg ausgewiesen werden.

Für jeden Bestandteil, der mehr als 1 g/kg ausmacht, müssen, sofern relevant, folgende Informationen vorgelegt werden:

- chemische Bezeichnung gemäß IUPAC- und CA-Nomenklatur;
- ISO-„Common name“ oder vorgeschlagener „Common name“, soweit vorhanden;
- CAS-Nummer, EG-Nummer (EINECS oder ELINCS) und CIPAC-Nummer, soweit vorhanden;
- Summen- und Strukturformel;
- molare Masse und
- Höchstgehalt in g/kg.

Wenn der Wirkstoff aufgrund des Herstellungsprozesses Verunreinigungen und Nebenprodukte enthält, die wegen ihrer toxikologischen, ökotoxikologischen oder Umwelt-Eigenschaften besonders unerwünscht sind, ist der Gehalt jeder dieser Verbindungen zu bestimmen und zu berichten. In diesen Fällen sind die Analysemethoden und die Bestimmungsgrenzen, die hinreichend niedrig angesetzt sein müssen, für jede betreffende Verbindung zu nennen. Zusätzlich müssen gegebenenfalls folgende Angaben gemacht werden:

- chemische Bezeichnung gemäß IUPAC- und CA-Nomenklatur;
- ISO-„Common name“ oder vorgeschlagener „Common name“, soweit vorhanden;
- CAS-Nummer, EG-Nummer (EINECS oder ELINCS) und CIPAC-Nummer, soweit vorhanden;
- Summen- und Strukturformel;
- molare Masse und
- Höchstgehalt in g/kg.

Beziehen sich die Angaben auf ein Produkt aus einer Pilotanlage, so sind die geforderten Informationen erneut vorzulegen, wenn die Großproduktion angelaufen ist und sich stabilisiert hat, sofern Änderungen im Produktionsablauf andere Reinheitsgrade mit sich bringen.

Wenn ein Bestandteil, z. B. ein Kondensat, anhand der vorgelegten Unterlagen nicht genau identifiziert werden kann, so sind detaillierte Informationen zur Zusammensetzung jedes derartigen Bestandteils vorzulegen.

Falls dem Wirkstoff vor Herstellung des formulierten Produkts Bestandteile beigefügt werden, die zur Stabilisierung dienen oder die Handhabung erleichtern, so sind deren Handelsbezeichnungen ebenfalls zu nennen. Zusätzlich müssen, sofern relevant, folgende Angaben für solche Zusätze gemacht werden:

- chemische Bezeichnung nach IUPAC- und CA-Nomenklatur;
- ISO-„Common name“ oder vorgeschlagener „Common name“, soweit vorhanden;
- CAS-Nummer, EG-Nummer (Einecs oder ELINCS) und CIPAC-Nummer, soweit vorhanden;
- Summen- und Strukturformel;
- molare Masse und
- Höchstgehalt in g/kg.

Für zugesetzte Bestandteile außer dem Wirkstoff und den aus dem Produktionsprozess resultierenden Verunreinigungen ist die Funktion des Bestandteils (Zusatz) aufzuführen:

- Schaumverminderer,
- Frostschutzmittel,
- Bindemittel,
- Stabilisator,
- Puffer,
- Dispergiermittel,
- sonstige (genau angeben).

1.11. *Analytisches Profil von Chargen*

Es müssen repräsentative Proben des Wirkstoffs auf ihren Gehalt an reinem Wirkstoff, inaktiven Isomeren, Verunreinigungen und Zusätzen, soweit betreffend, untersucht werden. Die Analysenergebnisse müssen für alle Bestandteile mit einem Anteil von mehr als 1 g/kg quantitativ in g/kg ausgedrückt werden. Die Summe des analysierten Materials sollte mindestens 98 % ergeben. Der tatsächliche Gehalt an Bestandteilen, die aufgrund ihrer toxikologischen, ökotoxikologischen oder Umwelt-Eigenschaften besonders unerwünscht sind, ist zu bestimmen und zu berichten. Diese Daten müssen die Analysenergebnisse einzelner Proben sowie eine Zusammenfassung dieser Daten umfassen, die den Mindest-, Höchst- und typischen Gehalt aller relevanten Bestandteile soweit erforderlich darstellen.

Falls ein Wirkstoff in verschiedenen Herstellungsbetrieben produziert wird, müssen diese Informationen für jeden dieser Betriebe getrennt vorgelegt werden.

Sofern toxikologische oder ökotoxikologische Untersuchungen mit dem Wirkstoff durchgeführt wurden, der im Labormaßstab oder in einer Pilotanlage hergestellt wurde, müssen, soweit vorhanden und relevant, Proben davon zusätzlich analysiert werden.

2. **Physikalische und chemische Eigenschaften des Wirkstoffs**

- i) Die gelieferten Informationen müssen die physikalischen und chemischen Eigenschaften des Wirkstoffs beschreiben und ihn zusammen mit anderen relevanten Informationen charakterisieren. Insbesondere müssen diese Informationen Rückschlüsse zulassen auf:
 - festgestellte physikalische, chemische und technische Gefahren im Zusammenhang mit dem Wirkstoff;
 - die Einstufung des Wirkstoffs im Hinblick auf seine Gefährlichkeit;

- geeignete Beschränkungen und Bedingungen, die bei der Genehmigung aufgeführt werden müssen;
- erforderliche Gefahren- und Sicherheitshinweise.

Diese Informationen und Angaben sind für alle Wirkstoffe vorzulegen, sofern nichts anderes bestimmt ist.

- ii) Die vorgelegten Informationen, zusammen mit den Angaben über die entsprechenden Zubereitungen, müssen es ermöglichen, die physikalischen, chemischen und technischen Gefahren der Zubereitungen zu erkennen, sie einzustufen und zu belegen, so dass die Zubereitung ohne besondere Schwierigkeiten verwendet werden kann. Die Zubereitung sollte unter Berücksichtigung der Verwendungsweise eine möglichst geringe Exposition für Mensch, Tier und Umwelt mit sich bringen.
- iii) Es ist anzugeben, inwieweit die Wirkstoffe, die genehmigt werden sollen, mit den entsprechenden FAO-Spezifikationen übereinstimmen. Abweichungen von den FAO-Spezifikationen müssen genau beschrieben und begründet werden.
- iv) In einigen besonderen Fällen müssen Tests mit gereinigtem Wirkstoff einer bestimmten Spezifikation durchgeführt werden. Dabei sind die Prinzipien des (der) Reinigungsverfahrens aufzuführen. Das Testmaterial muss so rein sein, wie unter Anwendung der geeignetsten Verfahren möglich; der Reinheitsgrad ist zu berichten. Beträgt er weniger als 980 g/kg, so ist dies ausführlich zu begründen.

Eine derartige Begründung muss darlegen, dass alle technisch durchführbaren und angemessenen Möglichkeiten zur Herstellung eines reines Wirkstoffs ausgeschöpft wurden.

2.1. *Schmelzpunkt und Siedepunkt*

- 2.1.1. Der Schmelzpunkt oder gegebenenfalls der Gefrier- oder Erstarrungspunkt des gereinigten Wirkstoffs ist nach Methode A 1 gemäß der Verordnung (EG) Nr. 440/2008 zu bestimmen und anzugeben. Die Messungen sollen bis 360 °C durchgeführt werden.
- 2.1.2. Sofern zutreffend, ist der Siedepunkt des gereinigten Wirkstoffs nach Methode A 2 gemäß der Verordnung (EG) Nr. 440/2008 zu bestimmen und anzugeben. Die Messungen sollen bis 360 °C durchgeführt werden.
- 2.1.3. Wenn aufgrund von Zersetzung oder Sublimation weder Schmelz- noch Siedepunkt bestimmt werden können, muss die Temperatur angegeben werden, bei der es zur Zersetzung oder Sublimation kommt.

2.2. *Relative Dichte*

Ist der Wirkstoff flüssig oder fest, so muss die relative Dichte des gereinigten Wirkstoffs nach Methode A 3 gemäß der Verordnung (EG) Nr. 440/2008 bestimmt und angegeben werden.

2.3. *Dampfdruck (in Pa), Flüchtigkeit (z. B. Henry-Konstante)*

- 2.3.1. Der Dampfdruck des gereinigten Wirkstoffs ist nach Methode A 4 gemäß der Verordnung (EG) Nr. 440/2008 anzugeben. Ist der Dampfdruck niedriger als 10^{-5} Pa, kann der Dampfdruck bei 20 oder 25 °C aus einer Dampfdruckkurve berechnet und angegeben werden.
- 2.3.2. Ist der Wirkstoff flüssig oder fest, so muss dessen Flüchtigkeit (Henry-Konstante) aus Wasser bestimmt oder aus der Wasserlöslichkeit und dem Dampfdruck des gereinigten Wirkstoffs berechnet und in $\text{Pa} \times \text{m}^3 \times \text{mol}^{-1}$ angegeben werden.

2.4. *Aussehen (physikalischer Zustand, gegebenenfalls Farbe und Geruch)*

- 2.4.1. Falls vorhanden sind eine Beschreibung der Farbe sowie des physikalischen Zustandes des technischen und des gereinigten Wirkstoffs vorzulegen.
- 2.4.2. Falls beim Umgang im Labor oder bei der Herstellung des technischen oder gereinigten Wirkstoffs charakteristische Gerüche auftreten, ist eine Beschreibung vorzulegen.

2.5. *Spektren (UV/sichtbar, IR, NMR, MS), molare Extinktion bei relevanten Wellenlängen*

- 2.5.1. Es müssen folgende Spektren, zusammen mit einer Aufstellung der charakteristischen Signale, aufgenommen und berichtet werden: Ultraviolett/sichtbar-(UV/vis), Infrarot-(IR), Kernresonanz-(NMR) und Massenspektrum (MS) des gereinigten Wirkstoffs sowie die molare Extinktion bei den relevanten Wellenlängen.

Die Wellenlängen, bei denen die molaren Extinktionen im UV/vis-Spektrum zu bestimmen und berichten sind, müssen ebenfalls die Wellenlängen mit dem höchsten Absorptionswert oberhalb 290 nm, soweit bestimmbar, einschließen.

Bei Wirkstoffen, die aus optischen Isomeren bestehen, ist die optische Reinheit zu messen und zu berichten.

- 2.5.2. Die Spektren von UV/vis, IR, NMR und MS aller Verunreinigungen von toxikologischer, ökotoxikologischer oder Umwelt-Relevanz müssen bestimmt und berichtet werden, sofern sie für die Identifizierung erforderlich sind.

2.6. *Löslichkeit in Wasser einschließlich Einfluss des pH-Werts (4 bis 10) auf die Löslichkeit*

Die Wasserlöslichkeit des gereinigten Wirkstoffs unter Atmosphärendruck muss nach Methode A 6 gemäß der Verordnung (EG) Nr. 440/2008 bestimmt und angegeben werden. Diese Wasserlöslichkeitsbestimmungen sind im neutralen Bereich durchzuführen (d. h. in destilliertem Wasser im Gleichgewicht mit atmosphärischem Kohlendioxid). Wenn der Wirkstoff dissoziiert, ist die Bestimmung auch in saurem (pH 4 bis 6) und alkalischem (pH 8 bis 10) Milieu durchzuführen und anzugeben. Ist die Stabilität des Wirkstoffs in wässrigen Medien derart, dass die Wasserlöslichkeit nicht bestimmt werden kann, so muss dies anhand der Testdaten begründet werden.

2.7. *Löslichkeit in organischen Lösemitteln*

Die Löslichkeit des technischen Wirkstoffs ist in den nachfolgenden organischen Lösemitteln bei 15–25 °C zu bestimmen und unter Angabe der entsprechenden Temperatur zu berichten, falls die Löslichkeit weniger als 250 g/kg beträgt:

- aliphatische Kohlenwasserstoffe: vorzugsweise n-Heptan,
- aromatische Kohlenwasserstoffe: vorzugsweise Xylol,
- halogenierte Kohlenwasserstoffe: vorzugsweise 1,2-Di-chlorethan,
- Alkohole: vorzugsweise Methanol oder Isopropanol,
- Ketone: vorzugsweise Aceton,
- Ester: vorzugsweise Ethylacetat.

Wenn eins oder mehrere dieser organischen Lösemittel für einen bestimmten Wirkstoff ungeeignet sind (z. B. mit dem Testmaterial reagiert), können stattdessen andere Lösemittel verwendet werden. In diesem Fall ist die Wahl anhand deren Struktur und Polarität zu begründen.

2.8. *Verteilungskoeffizient n-Oktanol/Wasser einschließlich Einfluss des pH-Werts (4 bis 10)*

Der Verteilungskoeffizient n-Oktanol/Wasser des gereinigten Wirkstoffs muss nach Methode A 8 gemäß der Verordnung (EG) Nr. 440/2008 bestimmt und angegeben werden. Der Einfluss des pH-Werts (4 bis 10) muss untersucht werden, wenn der Stoff aufgrund seines pKa-Werts (< 12 bei Säuren und > 2 bei Basen) als sauer oder alkalisch einzustufen ist.

2.9. *Stabilität in Wasser, Hydrolysegeschwindigkeit, photochemischer Abbau, Quantenausbeute und Identität der (des) Abbauprodukte(s), Dissoziationskonstante einschließlich Einfluss des pH-Werts (4 bis 9)*

- 2.9.1. Die Hydrolysegeschwindigkeit des gereinigten Wirkstoffs (normalerweise radioaktiv markierter Wirkstoff, Reinheit > 95 %) muss für die pH-Werte 4, 7 und 9 unter sterilen Bedingungen und Lichtausschluss nach der Methode C 7 gemäß der Verordnung (EG) Nr. 440/2008 bestimmt und berichtet werden. Bei Stoffen mit geringer Hydrolysegeschwindigkeit kann die Bestimmung bei 50 °C oder einer anderen geeigneten Temperatur erfolgen.

Zeigt sich bei 50 °C ein Abbau, so ist die Abbaugeschwindigkeit bei einer weiteren Temperatur zu bestimmen; außerdem muss ein Arrhenius-Diagramm erstellt werden, um die Hydrolysegeschwindigkeit bei 20 °C zu bestimmen. Die Hydrolyseprodukte und die Geschwindigkeitskonstante sind anzugeben. Der geschätzte DT₅₀-Wert ist ebenfalls zu berichten.

2.9.2. Für Verbindungen mit einem molaren (dekadischen) Absorptionskoeffizienten (ϵ) größer $10 \text{ (} 1 \times \text{mol}^{-1} \times \text{cm}^{-1} \text{)}$ bei einer Wellenlänge $\lambda \geq 290 \text{ nm}$ muss die direkte Phototransformation des normalerweise radioaktiv markierten Wirkstoffs in gereinigtem (z. B. destilliertem) Wasser bei $20\text{--}25 \text{ }^\circ\text{C}$ bestimmt und berichtet werden. Der Test ist bei künstlichem Licht unter sterilen Bedingungen, ggf. unter Einsatz eines Lösungsvermittlers durchzuführen. Sensibilisatoren wie Aceton dürfen nicht als Hilfslösungsmittel oder Lösungsvermittler eingesetzt werden. Die Lichtquelle muss Sonnenlicht simulieren können und mit Filtern ausgestattet sein, die Wellenlängen unter $\lambda < 290 \text{ nm}$ ausfiltern. Die Identität der gebildeten Abbauprodukte, welche zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie in Mengen von $\geq 10 \text{ \%}$ des eingesetzten Wirkstoffs auftreten, ist anzugeben. Ferner sind eine Massenbilanz über mindestens $90 \text{ \%}$ der applizierten Radioaktivität sowie die photochemische Halbwertszeit anzugeben.

2.9.3. Falls die direkte Phototransformation untersucht werden muss, ist die Quantenausbeute des direkten photochemischen Abbaus in Wasser zu bestimmen und anzugeben. Außerdem sind Angaben über die Berechnungen zur Abschätzung der theoretischen Lebensdauer des Wirkstoffs in der oberen Schicht von wässrigen Systemen und zu seiner natürlichen Lebensdauer zu machen.

Die Methode ist in den „FAO Revised Guidelines on Environmental Criteria for the Registration of Pesticides“ ⁽¹⁾ beschrieben.

2.9.4. Wenn es zu einer Dissoziation in Wasser kommt, muss (müssen) die Dissoziationskonstante(n) (pKa-Werte) des gereinigten Wirkstoffs nach der OECD-Prüfrichtlinie 112 bestimmt und berichtet werden. Die Identität der entstandenen Dissoziationsprodukte ist aufgrund von theoretischen Überlegungen zu berichten. Handelt es sich beim Wirkstoff um ein Salz, so ist der pKa-Wert der Basisverbindung anzugeben.

2.10. *Stabilität in Luft, photochemischer Abbau, Identität des oder der Abbauprodukte*

Es ist eine Abschätzung des oxidativen photochemischen Abbaus (indirekte Phototransformation) des Wirkstoffes vorzulegen.

2.11. *Entzündbarkeit einschließlich Selbstentzündlichkeit*

2.11.1. Die Entzündbarkeit von technischen Wirkstoffen, die fest oder gasförmig sind oder leicht entzündliche Gase abgeben, muss nach der Methode A 10, A 11 bzw. A 12 gemäß der Verordnung (EG) Nr. 440/2008 bestimmt und berichtet werden.

2.11.2. Die Selbstentzündlichkeit von technischen Wirkstoffen muss nach der Methode A 15 bzw. A 16 gemäß der Verordnung (EG) Nr. 440/2008 und/oder gegebenenfalls nach dem UN-Bowes-Cameron-Cage-Test (UN-Empfehlungen über den Transport gefährlicher Güter, Kapitel 14 Nr. 14.3.4) bestimmt und angegeben werden.

2.12. *Flammpunkt*

Der Flammpunkt von technischen Wirkstoffen mit einem Schmelzpunkt unter $40 \text{ }^\circ\text{C}$ muss nach der Methode A 9 gemäß der Verordnung (EG) Nr. 440/2008 bestimmt und berichtet werden; nur die „Closed cup“-Methoden sind zu verwenden.

2.13. *Explosionsfähigkeit*

Sofern erforderlich, ist für technische Wirkstoffe ihre Explosionsfähigkeit nach der Methode A 14 gemäß der Verordnung (EG) Nr. 440/2008 zu bestimmen und zu berichten.

2.14. *Oberflächenspannung*

Die Oberflächenspannung ist nach der Methode A 5 gemäß der Verordnung (EG) Nr. 440/2008 zu bestimmen und zu berichten.

2.15. *Brandfördernde Eigenschaften*

Die brandfördernden Eigenschaften der technischen Wirkstoffe müssen nach der Methode A 17 gemäß der Verordnung (EG) Nr. 440/2008 bestimmt und angegeben werden, sofern aufgrund der Strukturformel nicht zweifelsfrei auszuschließen ist, dass der Wirkstoff eine exotherme Reaktion mit brennbaren Materialien eingehen kann. In solchen Fällen reicht diese Information als Begründung aus, die brandfördernden Eigenschaften des Stoffes nicht zu bestimmen.

⁽¹⁾ Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rom — Dezember 1989. <http://www.fao.org/ag/AGP/AGPP/Pesticid/Code/Download/ENVICRI.pdf>.

3. Weitere Informationen über den Wirkstoff

- i) Aus den vorgelegten Informationen muss hervorgehen, für welchen Zweck die den Wirkstoff enthaltenden Zubereitungen verwendet werden oder werden sollen, sowie die Dosierung und die Art der Verwendung oder der vorgeschlagenen Verwendung.
- ii) Die vorgelegten Informationen müssen die normalen Methoden und Vorkehrungen beschreiben, die bei der Handhabung, der Lagerung und beim Transport des Wirkstoffs zu befolgen sind.
- iii) In den vorgelegten Studien, Daten und Informationen, zusammen mit sonstigen relevanten Studien, Daten und Informationen müssen Angaben zu den Maßnahmen und Vorkehrungen, die im Brandfall zu befolgen sind, enthalten sein und begründet werden. Aufgrund der Struktur und der chemischen und physikalischen Eigenschaften des Wirkstoffs ist eine Abschätzung der im Brandfall möglicherweise entstehenden Verbrennungsprodukte zu machen.
- iv) Durch die vorgelegten Studien, Daten und Informationen sowie die sonstigen relevanten Studien, Daten und Informationen muss aufgezeigt werden, dass die vorgeschlagenen Notfallmaßnahmen geeignet sind.
- v) Diese Informationen und Angaben müssen für alle Wirkstoffe vorgelegt werden, sofern nichts anderes bestimmt ist.

3.1. Wirkungsbereich, z. B. Fungizid, Herbizid, Insektizid, Repellent, Wachstumsregler

Es muss einer der folgenden Wirkungsbereiche angegeben werden:

- Akarizid,
- Bakterizid,
- Fungizid,
- Herbizid,
- Insektizid,
- Molluskizid,
- Nematizid,
- Wachstumsregler,
- Repellent,
- Rodentizid,
- Biochemikalien (z. B. Pheromone),
- Talpizid,
- Virizid,
- sonstige (genau angeben).

3.2. Wirkung auf Schadorganismen, z. B. Kontaktgift, Inhalationsgift, Magengift, fungitoxische oder fungistatische Wirkung usw., systemische oder nicht systemische Wirkung

3.2.1. Es sind Angaben über die Art der Wirkung auf Schadorganismen zu machen:

- Kontaktgift,
- Magengift,
- Inhalationsgift,
- fungitoxische Wirkung,
- fungistatische Wirkung,

- Mittel zur Austrocknung von Pflanzenteilen (Desikkant),
 - Entwicklungshemmer,
 - sonstiges (genau angeben).
- 3.2.2. Soweit zutreffend muss angegeben werden, ob das Produkt bei Pflanzen systemisch wirkt und ob diese Translozierung apoplastisch, symplastisch oder beides ist.
- 3.3. *Verwendungsbereich, z. B. Freiland, geschützter Anbau (z. B. unter Glas/Folien), Lagerung von pflanzlichen Produkten, Haus- und Kleingärten*
- Es ist anzugeben, für welchen der folgenden Verwendungsbereiche Zubereitungen, die den Wirkstoff enthalten, verwendet werden oder verwendet werden sollen:
- Freilandverwendungen z. B. im Ackerbau, Gartenbau, Forst und Weinbau,
 - geschützter Anbau (z. B. unter Glas/Folien),
 - Grünanlagen,
 - Unkrautbekämpfung auf nicht kultivierten Flächen,
 - Haus- und Kleingärten,
 - Zimmerpflanzen,
 - Lagerung von pflanzlichen Produkten,
 - sonstiges (genau angeben).
- 3.4. *Zu bekämpfende Schadorganismen und zu schützende oder zu behandelnde Kulturen oder Erzeugnisse*
- 3.4.1. Es müssen Einzelheiten über die Verwendung und die vorgesehenen Verwendungszwecke, d. h. zu behandelnde und gegebenenfalls zu schützende Kulturen, Pflanzen oder pflanzliche Erzeugnisse angegeben werden.
- 3.4.2. Gegebenenfalls sind genaue Angaben über die Schadorganismen zu machen, gegen die der Schutz erwirkt wird.
- 3.4.3. Gegebenenfalls sind die erzielten Wirkungen wie Keimhemmung, Reifeverzögerung, Verringerung der Stängel-länge, verbesserte Düngung usw. zu nennen.
- 3.5. *Wirkungsweise*
- 3.5.1. Soweit bekannt, muss die Wirkungsweise des Wirkstoffs hinsichtlich der biochemischen und physiologischen Mechanismen und der biochemischen Stoffwechselwege dargestellt werden. Etwaige Ergebnisse der entsprechenden Versuchsreihen müssen angegeben werden.
- 3.5.2. Falls bekannt ist, dass ein in einem Mittel enthaltener Wirkstoff seine beabsichtigte Wirkung erst nach Umwandlung in einen Metaboliten oder ein Abbauprodukt entfaltet, sind für den wirksamen Metaboliten oder das wirksame Abbauprodukt folgende, soweit relevant, belegte auf die Punkte 5.6, 5.11, 6.1, 6.2, 6.7, 7.1, 7.2 und 9 bezogene Angaben zu machen:
- chemische Bezeichnung gemäß IUPAC- und CA-Nomenklatur;
 - ISO-„Common name“ oder vorgeschlagener „Common name“, soweit vorhanden;
 - CAS-Nummer, EG-Nummer (EINECS oder ELINCS) und CIPAC-Nummer, soweit vorhanden;
 - Summen- und Strukturformel und
 - molare Masse.

- 3.5.3. Es sind alle verfügbaren Informationen über die Bildung von wirksamen Metaboliten und Abbauprodukten vorzulegen, einschließlich der Informationen über:

- Prozesse, Mechanismen und Reaktionen;
- kinetische Daten oder sonstige Angaben zur Umwandlungsgeschwindigkeit sowie zum geschwindigkeitsbegrenzenden Faktor, sofern bekannt;
- umweltbedingte und sonstige Faktoren, die Geschwindigkeit und Ausmaß der Umwandlung beeinflussen.

- 3.6. *Information über Auftreten oder mögliches Auftreten einer Resistenzentwicklung und entsprechende Vorgehensweisen*

Soweit verfügbar sind Informationen über das mögliche Auftreten einer Resistenzentwicklung oder einer Kreuzresistenz vorzulegen.

- 3.7. *Empfohlene Maßnahmen und Vorkehrungen bei der Handhabung, der Lagerung, beim Transport oder im Brandfall*

Das Sicherheitsdatenblatt gemäß Artikel 31 der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates ⁽¹⁾ ist für alle Wirkstoffe vorzulegen.

- 3.8. *Verfahren für die Vernichtung oder Entgiftung*

- 3.8.1. *Kontrollierte Verbrennung*

Die kontrollierte Verbrennung in einer geeigneten Verbrennungsanlage ist in vielen Fällen das beste bzw. einzige Verfahren für eine sichere Beseitigung von Wirkstoffen, kontaminierten Materialien oder kontaminierten Verpackungen.

Wenn der Wirkstoff mehr als 60 % Halogene enthält, müssen das pyrolytische Verhalten des Wirkstoffs unter kontrollierten Bedingungen (sofern relevant, einschließlich Sauerstoffzufuhr und definierter Verweildauer) bei 800 °C und der Gehalt an polyhalogenierten Dibenzo-p-dioxinen und Dibenzo-furanen in den Verbrennungsprodukten angegeben werden. Der Antragsteller muss genaue Anweisungen für eine sichere Entsorgung geben.

- 3.8.2. *Sonstiges*

Wenn sonstige Verfahren zur Entsorgung von Wirkstoffen, kontaminierten Verpackungen und Materialien vorgeschlagen werden, sind sie ausführlich zu beschreiben. Für diese Verfahren sind Angaben vorzulegen, damit ihre Effektivität und Sicherheit geprüft werden kann.

- 3.9. *Notfallmaßnahmen für den Fall eines Unfalls*

Verfahren zur Dekontaminierung von Wasser für den Fall eines Unfalls sind anzugeben.

4. **Analyseverfahren**

Einleitung

Die Bestimmungen dieses Abschnitts betreffen lediglich die Analysemethoden, die bei Kontrollen nach der Zulassung und zu Überwachungszwecken erforderlich sind.

Bezüglich der Analysemethoden, die zur Gewinnung der Daten gemäß dieser Verordnung oder für andere Zwecke eingesetzt werden, muss der Antragsteller die verwendete Methode begründen; gegebenenfalls werden für solche Methoden gesonderte Leitlinien auf der Grundlage der gleichen Anforderungen ausgearbeitet, die für Methoden zur Kontrolle nach der Zulassung und für Überwachungszwecke gelten.

Es müssen Beschreibungen der Methoden einschließlich der Einzelheiten über verwendete Geräte und Reagenzien sowie über die Bedingungen vorgelegt werden.

Soweit praktisch möglich, sollten diese Methoden einfach sein, möglichst wenig Kosten verursachen und mit allgemein verfügbaren Geräten durchzuführen sein.

⁽¹⁾ ABl. L 396 vom 30.12.2006, S. 1.

Für die Zwecke dieses Abschnitts gilt Folgendes:

Verunreinigungen, Metaboliten, relevante Metaboliten	gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009
Relevante Verunreinigungen	Verunreinigungen von toxischologischer und/oder ökotoxikologischer oder ökologischer Bedeutung.
Signifikante Verunreinigungen	Verunreinigungen von mehr als 1 g/kg im technischen Wirkstoff.

Auf Anforderung müssen folgende Proben zur Verfügung gestellt werden:

- i) Analysenstandards des reinen Wirkstoffs,
- ii) Proben des technischen Wirkstoffs,
- iii) Analysestandards relevanter Metaboliten und aller unter die Rückstandsdefinition fallenden Bestandteile,
- iv) falls verfügbar, Proben von Referenzsubstanzen der relevanten Verunreinigungen.

4.1. Methode zur Analyse des technischen Wirkstoffs

Im Sinne dieses Unterpunkts gelten folgende Definitionen:

i) Spezifität

Spezifität ist die Fähigkeit einer Methode, zwischen dem zu analysierenden Stoff und anderen Stoffen zu unterscheiden.

ii) Linearität

Linearität ist die Fähigkeit einer Methode, innerhalb eines gegebenen Bereichs eine annehmbare lineare Korrelation zwischen den Ergebnissen und der Konzentration des zu analysierenden Stoffs in der Probe zu liefern.

iii) Genauigkeit

Die Genauigkeit einer Methode ist als der Grad definiert, mit dem der für eine Probe bestimmte Wert des zu analysierenden Stoffs den anerkannten Referenzwerten entspricht (vgl. ISO 5725).

iv) Präzision

Die Präzision ist definiert als der Grad der Übereinstimmung zwischen unabhängig unter vorgeschriebenen Testbedingungen erzielten Ergebnissen.

Wiederholbarkeit ist die Präzision unter wiederholbaren Bedingungen, d. h. unter Bedingungen, unter denen unabhängige Untersuchungsergebnisse mit derselben Methode im selben Labor von denselben Personen mit denselben Geräten kurz nacheinander erzielt werden.

Die Vergleichbarkeit muss nicht angegeben werden für den technischen Wirkstoff (zur Definition der Vergleichbarkeit vgl. ISO 5725).

4.1.1. Die vollständig beschriebenen Methoden müssen für die Bestimmung des reinen Wirkstoffs im technischen Wirkstoff gemäß den Unterlagen zum Antrag auf Genehmigung geliefert werden. Die Anwendbarkeit von bestehenden CIPAC-Methoden ist anzugeben.

4.1.2. Weiterhin sind Methoden zur Bestimmung der signifikanten und/oder relevanten Verunreinigungen und Zusatzstoffe (z. B. Stabilisatoren) im technischen Wirkstoff zu liefern.

4.1.3. Spezifität, Linearität, Genauigkeit und Wiederholbarkeit

4.1.3.1. Die Spezifität der vorgelegten Methoden ist nachzuweisen und anzugeben. Darüber hinaus sind Interferenzen durch andere im technischen Wirkstoff enthaltene Substanzen (z. B. Isomere, Verunreinigungen oder Zusatzstoffe) zu bestimmen.

Zwar können die durch andere Bestandteile verursachten Interferenzen bei der Bewertung der Genauigkeit der vorgeschlagenen Methode zur Bestimmung des reinen Wirkstoffs im industriell Wirkstoff als systematische Fehler bezeichnet werden, jegliche Interferenz, die mehr als $\pm 3\%$ der bestimmten Gesamtmenge ausmacht, muss jedoch erklärt werden. Der Grad der Interferenzen der Methoden zur Bestimmung der Verunreinigungen ist ebenfalls zu belegen.

- 4.1.3.2. Die Linearität der vorgeschlagenen Methode muss über einen angemessenen Bereich ermittelt und angegeben werden. Bei der Bestimmung des reinen Wirkstoffs muss der Kalibrierbereich den höchsten und den niedrigsten Nenngehalt des zu bestimmenden Stoffes in der jeweiligen Analysenlösung um mindestens 20 % überschreiten. Zur Kalibrierung ist eine Doppelbestimmung bei 3 oder mehr Konzentrationen durchzuführen. Als Alternative dazu sind jedoch auch 5 Einzelbestimmungen zulässig. Die vorgelegten Berichte müssen die Gleichung für die Eichkurve, den Korrelationskoeffizienten sowie repräsentative und ordnungsgemäß gekennzeichnete Beschreibungen der Analysenunterlagen, z. B. Chromatogramme, einschließen.
- 4.1.3.3. Die Genauigkeit ist für Methoden zur Bestimmung des reinen Wirkstoffs und der signifikanten und/oder relevanten Verunreinigungen im technischen Wirkstoff erforderlich.
- 4.1.3.4. Bei der Bestimmung des reinen Wirkstoffs sind für die Wiederholbarkeit grundsätzlich mindestens 5 Bestimmungen durchzuführen. Die relative Standardabweichung (% RSD) muss berichtet werden. Ausreißer, die mit einer geeigneten Methode ermittelt wurden (z. B. Dixons- oder Grubbs-Test), können verworfen werden. Ist dies geschehen, so muss es angegeben werden. Es muss versucht werden, den Grund für das Auftreten von Ausreißern zu erklären.

4.2. Methoden zur Bestimmung von Rückständen

Die Methoden müssen die Bestimmung des reinen Wirkstoffs und/oder der relevanten Metaboliten ermöglichen. Für jede Methode und jede relevante repräsentative Matrix müssen die Spezifität, die Präzision, die Wiederfindungsraten und die Bestimmungsgrenze experimentell ermittelt und angegeben werden.

Grundsätzlich muss es sich bei den vorgeschlagenen Methoden um Multimethoden handeln; eine Standard-Multimethode muss geprüft und ihre Eignung zur Rückstandsbestimmung angegeben werden. In den Fällen, wo es sich bei den vorgeschlagenen Methoden nicht um Multimethoden handelt oder eine Bestimmung mit einer Standard-Multimethode nicht möglich ist, ist eine alternative Methode vorzuschlagen. Sollte diese Anforderung zu einer übermäßigen Anzahl an Einzelmethoden führen, kann auch eine Methode, die eine gemeinsame Bestimmung der einzelnen Verbindungen über ein Produkt erlaubt („common moiety method“), zugelassen werden.

Im Sinne dieses Abschnittes gelten folgende Definitionen:

i) Spezifität

Spezifität ist die Fähigkeit einer Methode, zwischen dem zu analysierenden Stoff und anderen Stoffen zu unterscheiden.

ii) Präzision

Die Präzision ist definiert als der Grad der Übereinstimmung zwischen unabhängig unter vorgeschriebenen Testbedingungen erzielten Ergebnissen.

Wiederholbarkeit: Präzision unter wiederholbaren Bedingungen, d. h. unter Bedingungen, unter denen unabhängige Untersuchungsergebnisse mit derselben Methode im selben Labor von denselben Personen mit denselben Geräten kurz nacheinander erzielt werden.

Vergleichbarkeit: Da die in den entsprechenden Veröffentlichungen (z. B. ISO 5725) gegebenen Definitionen der Vergleichbarkeit im Allgemeinen nicht auf die Analyse von Rückständen angewandt werden können, wird die Vergleichbarkeit für die Zwecke dieser Verordnung als Validierung definiert, bei der die Methode durch wiederholte Versuche zur Ermittlung der Wiederfindungsraten mit repräsentativen Matrices und bei repräsentativen Konzentrationen von mindestens einem weiteren Laboratorium validiert wird, das unabhängig von demjenigen ist, das ursprünglich die Methode ausgearbeitet hat. (Dieses unabhängige Labor kann zu derselben Firma gehören.) (Validierung durch unabhängige Laboratorien).

iii) Wiederfindungsrate

Der Prozentsatz der Menge des Wirkstoffs oder des relevanten Metaboliten, der einer Probe der geeigneten Matrix, die keine nachweisbaren Mengen des zu analysierenden Stoffes enthält, ursprünglich zugegeben wurde.

iv) Bestimmungsgrenze

Die Bestimmungsgrenze (oft auch Quantifizierungsgrenze genannt) ist definiert als die geringste untersuchte Konzentration, bei der eine annehmbare mittlere Wiederfindungsrate erzielt wird (normalerweise 70-110 % bei einer relativen Standardabweichung von vorzugsweise ≤ 20 %; in bestimmten begründeten Ausnahmefällen können niedrigere oder höhere durchschnittliche Wiederfindungsraten sowie höhere relative Standardabweichungen zugelassen werden).

4.2.1. Rückstände in Pflanzen und/oder pflanzlichen Erzeugnissen, Lebensmitteln (pflanzlichen und tierischen Ursprungs), Futtermitteln

Die vorgeschlagenen Methoden müssen zur Bestimmung aller Bestandteile der Rückstandsdefinition, die gemäß den Nummern 6.1 und 6.2 vorgelegt wurde, geeignet sein, um es den Mitgliedstaaten zu ermöglichen, die Einhaltung festgelegter MRL-Werte zu überprüfen oder um abstreifbare Rückstände zu bestimmen.

Die Methode muss ausreichend spezifisch sein, um alle Bestandteile der Rückstandsdefinition zu bestimmen, und gegebenenfalls Angaben über ein zusätzliches Absicherungsverfahren enthalten.

Die Wiederholbarkeit ist zu bestimmen und anzugeben. Die identischen Testproben können aus einer üblichen Feldprobe, die gewachsene Rückstände enthält, zubereitet werden. Alternativ dazu können die identischen Testproben aus Teilen einer üblichen unbehandelten Probe hergestellt werden, denen definierte Mengen des zu analysierenden Stoffes zugesetzt wurden.

Die Ergebnisse einer Validierung durch unabhängige Laboratorien müssen angegeben werden.

Die Bestimmungsgrenze einschließlich der einzelnen und der durchschnittlichen Wiederfindungsraten müssen ermittelt und angegeben werden. Die relative Standardabweichung der Wiederfindungsraten ist sowohl für jede einzelne Konzentrationsstufe als auch für die Gesamtzahl der Konzentrationsstufen experimentell zu bestimmen und anzugeben.

4.2.2. Bodenrückstände

Es sind Methoden zur Analyse des Bodens auf Rückstände des Wirkstoffs und/oder der relevanten Metaboliten vorzulegen.

Die Methode muss ausreichend spezifisch sein, um die Rückstände des Wirkstoffs und/oder die relevanten Metaboliten zu bestimmen, und gegebenenfalls Angaben über ein zusätzliches Absicherungsverfahren enthalten.

Die Wiederholbarkeit, die Wiederfindungsrate und die Bestimmungsgrenze, einschließlich der einzelnen und durchschnittlichen Wiederfindungsraten, sind zu ermitteln und anzugeben. Die relative Standardabweichung der Wiederfindungsraten ist sowohl für jede einzelne Konzentrationsstufe als auch für die Gesamtzahl der Konzentrationsstufen experimentell zu bestimmen und anzugeben.

Die vorgeschlagene Bestimmungsgrenze darf eine Konzentration nicht überschreiten, die angesichts der Exposition der nicht zu den Zielgruppen gehörenden Organismen oder aufgrund von phytotoxischen Auswirkungen bedenklich ist. Normalerweise sollte die vorgeschlagene Bestimmungsgrenze 0,05 mg/kg nicht überschreiten.

4.2.3. Rückstände im Wasser (einschließlich Trinkwasser, Grund- und Oberflächenwasser)

Es sind Methoden zur Analyse des Wassers auf Rückstände des Wirkstoffs und/oder der relevanten Metaboliten vorzulegen.

Die Methode muss ausreichend spezifisch sein, um alle Bestandteile der Rückstandsdefinition zu bestimmen, und gegebenenfalls Angaben über ein zusätzliches Absicherungsverfahren enthalten.

Die Wiederholbarkeit, die Wiederfindungsrate und die Bestimmungsgrenze, einschließlich der einzelnen und durchschnittlichen Wiederfindungsraten, sind zu ermitteln und anzugeben. Die relative Standardabweichung der Wiederfindungsraten ist sowohl für jede einzelne Konzentrationsstufe als auch für die Gesamtzahl der Konzentrationsstufen experimentell zu bestimmen und anzugeben.

Bei Trinkwasser darf die vorgeschlagene Bestimmungsgrenze 0,1 µg/l nicht überschreiten. Bei Oberflächenwasser darf die vorgeschlagene Bestimmungsgrenze eine Konzentration nicht überschreiten, deren Auswirkung auf die nicht zu den Zielgruppen gehörenden Organismen als unannehmbar gemäß den Anforderungen des Anhangs der Verordnung (EU) Nr. 546/2011 der Kommission ⁽¹⁾ angesehen wird.

⁽¹⁾ Siehe Seite 127 dieses Amtsblatts.

4.2.4. Rückstände in der Luft

Es sind Methoden zur Bestimmung in der Luft für den Wirkstoff und/oder die relevanten Metaboliten, die während oder kurz nach der Anwendung gebildet werden, vorzulegen, es sei denn, es kann gerechtfertigt werden, dass eine Exposition der Anwender, des Betriebspersonals oder von Umstehenden unwahrscheinlich ist.

Die Methode muss ausreichend spezifisch sein, um alle Bestandteile der Rückstandsdefinition zu bestimmen, und gegebenenfalls Angaben über ein zusätzliches Absicherungsverfahren enthalten.

Die Wiederholbarkeit, die Wiederfindungsrate und die Bestimmungsgrenze, einschließlich der einzelnen und durchschnittlichen Wiederfindungsraten sind zu ermitteln und anzugeben. Die relative Standardabweichung der Wiederfindungsraten ist sowohl für jede einzelne Konzentrationsstufe als auch für die Gesamtzahl der Konzentrationsstufen experimentell zu bestimmen und anzugeben.

Die vorgeschlagene Bestimmungsgrenze muss relevante gesundheitlich begründete Grenzwerte oder relevante Expositionswerte berücksichtigen.

4.2.5. Rückstände in Körperflüssigkeiten und Geweben

Wenn der Wirkstoff als toxisch oder sehr toxisch eingestuft wurde, müssen geeignete Analysemethoden vorgelegt werden.

Die Methode muss ausreichend spezifisch sein, um alle Bestandteile der Rückstandsdefinition zu bestimmen, und gegebenenfalls Angaben über ein zusätzliches Absicherungsverfahren enthalten.

Die Wiederholbarkeit, die Wiederfindungsrate und die Bestimmungsgrenze, einschließlich der einzelnen und durchschnittlichen Wiederfindungsraten, sind zu ermitteln und anzugeben. Die relative Standardabweichung der Wiederfindungsraten ist sowohl für jede einzelne Konzentrationsstufe als auch für die Gesamtzahl der Konzentrationsstufen experimentell zu bestimmen und anzugeben.

5. Toxikologische und Metabolismus-Untersuchungen des Wirkstoffs

Einleitung

- i) Die vorgelegten Angaben zusammen mit den Angaben, die eine oder mehrere wirkstoffhaltige Zubereitungen betreffen, müssen hinreichend sein, um eine Bewertung des Risikos von Personen, die das betreffende wirkstoffhaltige Pflanzenschutzmittel verwenden oder damit umgehen, sowie über das Risiko für den Menschen durch Rückstände in Nahrung und Wasser zu ermöglichen. Darüber hinaus müssen die Angaben ausreichen, um

- zu entscheiden, ob der Wirkstoff genehmigt werden kann oder nicht;
- geeignete Bedingungen oder Beschränkungen hinsichtlich einer Genehmigung festzulegen;
- den Wirkstoff hinsichtlich der Gefahr einzustufen;
- einen entsprechenden ADI (Acceptable Daily Intake) für den Menschen festzusetzen;
- AOEL-Werte (Acceptable Operator Exposure Level) festzusetzen;
- die auf Verpackungen (Behältnissen) zu verwendenden Gefahrensymbole und Gefahrenbezeichnungen sowie die entsprechenden Gefahren- und Sicherheitshinweise zum Schutz von Mensch, Tier und Umwelt festzulegen;
- geeignete Erste-Hilfe-Maßnahmen sowie diagnostische und therapeutische Maßnahmen festzulegen, die nach einer Vergiftung von Menschen durchzuführen sind, und
- Art und Ausmaß des Risikos für Menschen und Tiere (normalerweise vom Menschen gefütterte, gehaltene oder verzehrte Tierarten) sowie für andere Wirbeltierarten, die keine Zielarten sind, bewerten zu können.

- ii) Es ist notwendig, sämtliche bei den routinemäßigen toxikologischen Prüfungen festgestellten potenziellen Schadwirkungen (auch auf Organe und spezielle Systeme, wie im Fall der Immuntoxizität und Neurotoxizität) zu untersuchen und zu berichten und solche zusätzlichen Untersuchungen durchzuführen und zu berichten, die notwendig sein können, um die möglichen Mechanismen zu erforschen, NOAEL-Werte (No Observed Adverse Effect Level) festzusetzen und die Bedeutung dieser Schadwirkungen zu bewerten. Sämtliche verfügbaren biologischen Daten und Angaben, die für die Bewertung des Toxizitätsprofils des untersuchten Stoffs von Belang sind, müssen angegeben werden.

- iii) Da sich Verunreinigungen auf das toxikologische Verhalten auswirken können, muss für jede vorgelegte Studie eine genaue Beschreibung (Spezifikation) des verwendeten Materials gemäß Teil A Nummer 1.11 vorgelegt werden. Die Prüfungen sind mit den Wirkstoffen entsprechend der Spezifikation für die Herstellung der zuzulassenden Zubereitung durchzuführen, es sei denn, es sind radioaktiv markierte Stoffe vorgeschrieben oder gestattet.
- iv) Prüfungen unter Verwendung eines im Labor oder in einer Pilotanlage erzeugten Wirkstoffs müssen mit dem fabrikmäßig hergestellten Wirkstoff wiederholt werden, es sei denn, es kann gerechtfertigt werden, dass für die Zwecke der toxikologischen Prüfung und Bewertung das verwendete Prüfungsmaterial im Wesentlichen das gleiche ist. Bei Zweifeln müssen geeignete Zusatzstudien vorgelegt werden, damit darüber befunden werden kann, ob eine Wiederholung der Prüfungen erforderlich ist.
- v) Im Fall von Prüfungen, bei denen die Wirkstoffapplikation über einen gewissen Zeitraum erfolgt, ist vorzugsweise Wirkstoff ein- und derselben Charge zu verwenden, sofern dessen Stabilität dies gestattet.
- vi) Bei allen Untersuchungen ist die tatsächlich erreichte Dosis in mg/kg Körpergewicht bzw. in anderen geeigneten Einheiten anzugeben. Erfolgt die Verabreichung mit dem Futter, so ist die Prüfsubstanz gleichmäßig im Futter zu verteilen.
- vii) Enthält der Endrückstand (dem der Verbraucher oder das Betriebspersonal gemäß Teil A Nummer 7.2.3 des Anhangs der Verordnung (EU) Nr. 545/2011 ausgesetzt ist) als Ergebnis des Stoffwechsels oder eines anderen Prozesses in oder auf behandelten Pflanzen oder als Ergebnis der Verarbeitung der behandelten Erzeugnisse einen Stoff, der weder Wirkstoff ist, noch als Metabolit in Säugetieren gefunden wurde, so ist es notwendig, die Toxizität dieser Bestandteile des Endrückstands zu untersuchen, solange nicht nachgewiesen werden kann, dass die Exposition des Verbrauchers oder des Betriebspersonals keine nennenswerte Gesundheitsgefahr birgt. Toxikokinetische und Metabolismus-Prüfungen der Metaboliten und Abbauprodukte sollten nur dann durchgeführt werden, wenn die toxikologischen Befunde zu den Metaboliten nicht mit Hilfe der zum Wirkstoff vorliegenden Ergebnisse bewertet werden können.
- viii) Die Art der Verabreichung der Prüfsubstanz hängt von den Hauptexpositionswegen ab. Erfolgt die Exposition hauptsächlich über die Gasphase, so kann es zweckmäßiger sein, Inhalationsversuche anstelle oraler Versuche durchzuführen.

5.1. *Untersuchungen von Absorption, Verteilung, Ausscheidung und Metabolismus bei Säugetieren*

Auf diesem Gebiet können bereits einige wenige, nachstehend beschriebene, auf eine Tierart (normalerweise die Ratte) beschränkte Daten genügen. Diese Daten können nützliche Hinweise für die Planung und Auswertung der nachfolgenden Toxizitätsprüfungen geben. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass für die Übertragung der Tierdaten auf den Menschen Informationen über die Unterschiede zwischen den Arten von entscheidender Bedeutung sein können und dass Angaben zur dermalen Penetration, Absorption, Verteilung, Ausscheidung und zum Stoffwechsel für die Bewertung des Anwenderrisikos nützlich sein können. Es ist nicht möglich, detaillierte Anforderungen für alle Bereiche festzulegen, da die exakten Angaben von den Befunden für jede einzelne Prüfsubstanz abhängig sind.

Zweck der Prüfungen

Die Prüfungen sollen hinreichend Daten liefern, die

- eine Bewertung der Absorptionsrate und -menge,
- eine Bewertung der Verteilung im Gewebe und der Ausscheidungsrate und -menge der Prüfsubstanz und ihrer relevanten Metaboliten,
- die Identifizierung der Metaboliten und den Stoffwechselverlauf erlauben.

Die Auswirkungen der Dosis auf diese Parameter sowie die Frage, ob bei einfacher Substanzverabreichung gegenüber der mehrfachen Substanzverabreichung Unterschiede auftreten, ist ebenfalls zu untersuchen.

Veranlassung

Eine toxikokinetische Prüfung an der Ratte mit einmaliger Gabe (orale Verabreichung) in mindestens zwei verschiedenen Dosierungen sowie eine toxikokinetische Prüfung an der Ratte mit wiederholter Gabe (orale Verabreichung) in einer Dosisgruppe sind ebenfalls durchzuführen und zu berichten. In einzelnen Fällen kann es erforderlich sein, zusätzliche Prüfungen an anderen Arten (wie Ziegen oder Hühnern) durchzuführen.

Prüfrichtlinien

Verordnung (EG) Nr. 440/2008, Methode B 36, Toxikokinetik.

5.2. *Akute Toxizität*

Die vorzulegenden und zu beurteilenden Untersuchungen, Daten und Angaben müssen ausreichend sein, die Identifizierung der Auswirkungen einer einmaligen Wirkstoffexposition abzuschätzen, insbesondere über folgende Aspekte:

- die Toxizität des Wirkstoffs;
- den zeitlichen Verlauf und Besonderheiten der Auswirkungen der Vergiftung mit allen Einzelheiten von Verhaltensänderungen und der möglichen makroskopisch-pathologischen Befunde;
- wenn möglich den Mechanismus der toxischen Wirkung;
- die relative Gefahr entsprechend den verschiedenen Expositionswegen.

Auch wenn es in erster Linie auf die Bestimmung des toxischen Bereichs ankommt, müssen die Angaben darüber hinaus auch eine Klassifizierung gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 gestatten. Die Angaben der Prüfung auf akute Toxizität sind besonders wichtig für die Beurteilung der Gefahren bei Unfällen.

5.2.1. *Oral**Veranlassung*

Die akute orale Toxizität des Wirkstoffs ist stets anzugeben.

Prüfrichtlinien

Die Prüfung ist nach den Methoden B 1 bis bzw. B 1 tris gemäß dem Anhang der Verordnung (EG) Nr. 440/2008 durchzuführen.

5.2.2. *Dermal**Veranlassung*

Die akute dermale Toxizität des Wirkstoffs ist stets anzugeben.

Prüfrichtlinien

Sowohl lokale als auch systematische Wirkungen sind zu untersuchen. Die Prüfung ist nach Methode B 3 gemäß dem Anhang der Verordnung (EG) Nr. 440/2008 durchzuführen.

5.2.3. *Inhalation**Veranlassung*

Die inhalatorische Toxizität des Wirkstoffs ist zu untersuchen, sofern der Wirkstoff

- ein Gas oder ein verflüssigtes Gas ist;
- als Begasungsmittel verwendet werden soll;
- in einer raucherzeugenden, aerosol- oder dampffreisetzenden Zubereitung ausgebracht werden soll;
- mit einem Nebelgerät ausgebracht werden soll;
- einen Dampfdruck von $> 1 \times 10^{-2}$ Pa aufweist und in Zubereitungen verwendet werden soll, die dazu bestimmt sind, in geschlossenen Räumen wie Lagern oder Gewächshäusern ausgebracht zu werden;
- in pulverförmigen Zubereitungen verwendet werden soll, die einen nennenswerten Anteil an Teilchen mit einem Durchmesser von $< 50 \mu\text{m}$ (> 1 % Gewichtsanteil) aufweisen oder
- in Zubereitungen verwendet werden soll, bei deren Anwendung ein beträchtlicher Anteil an Teilchen oder Tröpfchen mit einem Durchmesser von $< 50 \mu\text{m}$ (> 1 % Gewichtsanteil) freigesetzt wird.

Prüfrichtlinien

Die Prüfung ist nach Methode B 2 gemäß dem Anhang der Verordnung (EG) Nr. 440/2008 durchzuführen.

5.2.4. *Hautreizung**Zweck der Prüfung*

Die Prüfung soll hinreichend Aufschluss über das Hautreizungspotenzial des Wirkstoffs einschließlich der potenziellen Reversibilität der beobachteten Auswirkungen geben.

Veranlassung

Die Hautreizung des Wirkstoffs ist zu bestimmen, außer in den Fällen, in denen es entsprechend der Prüfrichtlinie wahrscheinlich ist, dass der Wirkstoff eine starke Hautreizung hervorruft oder solche Wirkungen ausgeschlossen werden können.

Prüfrichtlinien

Die Prüfung auf akute Hautreizung ist nach Methode B 4 gemäß dem Anhang der Verordnung (EG) Nr. 440/2008 durchzuführen.

5.2.5. *Augenreizung**Zweck der Prüfung*

Die Prüfung soll hinreichend Aufschluss über das Augenreizungspotenzial des Wirkstoffs einschließlich der potenziellen Reversibilität der beobachteten Auswirkungen geben.

Veranlassung

Der Augenreizungstest ist durchzuführen, außer in den Fällen, in denen es entsprechend der Prüfrichtlinie wahrscheinlich ist, dass der Wirkstoff eine starke Augenreizung hervorruft.

Prüfrichtlinien

Die akute Augenreizung ist nach Methode B 5 gemäß dem Anhang der Verordnung (EG) Nr. 440/2008 zu untersuchen.

5.2.6. *Hautsensibilisierung**Zweck der Prüfung*

Die Prüfung soll hinreichend Angaben liefern, um das Hautsensibilisierungspotenzial des Wirkstoffs zu bewerten.

Veranlassung

Diese Prüfung ist stets durchzuführen, sofern der Wirkstoff nicht ohnehin bereits als Stoff mit sensibilisierender Wirkung bekannt ist.

Prüfrichtlinien

Die Prüfung ist nach Methode B 6 gemäß dem Anhang der Verordnung (EG) Nr. 440/2008 durchzuführen.

5.3. *Kurzzeittoxizität*

Die Prüfungen der Kurzzeittoxizität müssen Aufschluss über die Wirkstoffmenge geben, die unter Versuchsbedingungen ohne toxische Wirkung toleriert werden kann. Solche Untersuchungen lassen Rückschlüsse auf das Risiko für Personen zu, die wirkstoffhaltige Zubereitungen anwenden oder damit umgehen. Kurzzeitversuche lassen insbesondere mögliche kumulative Wirkungen des Wirkstoffs und die Gefährdung des stark exponierten Betriebspersonals erkennen. Darüber hinaus liefern Kurzzeitversuche nützliche Erkenntnisse für die Durchführung von Untersuchungen der chronischen Toxizität.

Die vorzulegenden und zu beurteilenden Untersuchungen, Daten und Angaben müssen ausreichend sein, die Identifizierung der Auswirkungen einer wiederholten Wirkstoffexposition zu ermöglichen, insbesondere zu ermitteln:

— den Zusammenhang zwischen Dosis und Schädigung;

— die Wirkstofftoxizität einschließlich, falls möglich, den NOAEL;

- gegebenenfalls Zielorgane;
- den zeitlichen Verlauf und Symptome der Vergiftung mit genauer Angabe der Verhaltensauffälligkeiten und möglichen pathologischen Autopsiebefunden;
- besondere toxische Wirkungen und pathologische Veränderungen;
- gegebenenfalls Persistenz und Reversibilität bestimmter Vergiftungserscheinungen nach Absetzen der Verabreichung;
- falls möglich, Beschreibung der Wirkungsweise der Vergiftung und
- das relative Risiko entsprechend den verschiedenen Expositionswegen.

5.3.1. Orale Studie über 28 Tage

Veranlassung

Kurzzeitversuche über 28 Tage sind zwar nicht vorgeschrieben, können jedoch nützlich zur Dosisfindung sein. Sofern sie durchgeführt werden, sind Berichte darüber vorzulegen, da die Befunde besonders nützlich sind für die Ermittlung von Anpassungsreaktionen, die bei der Prüfung auf chronische Toxizität maskiert sein können.

Prüfrichtlinien

Die Prüfung ist nach Methode B 7 gemäß dem Anhang der Verordnung (EG) Nr. 440/2008 durchzuführen.

5.3.2. Orale Studie über 90 Tage

Veranlassung

Die orale Kurzzeittoxizität (90 Tage) des Wirkstoffs bei Ratte und Hund muss stets angegeben werden. Gibt es Indizien dafür, dass der Hund deutlich empfindlicher ist, und sind diese Daten höchstwahrscheinlich von Bedeutung für die Übertragung der Befunde auf den Menschen, so ist eine 12-monatige Toxizitätsstudie am Hund durchzuführen und zu berichten.

Prüfrichtlinien

Die Prüfung ist nach den Methoden B 26 und B 27 gemäß dem Anhang der Verordnung (EG) Nr. 440/2008 (Prüfung auf sub-chronische orale Toxizität über 90 Tage bei wiederholter Verabreichung) durchzuführen.

5.3.3. Andere Expositionswegen

Veranlassung

Zur Bewertung der Anwenderexposition können dermale Prüfungen nützlich sein.

Bei flüchtigen Stoffen (Dampfdruck $> 10^{-2}$ Pascal) ist Expertenwissen einzuholen, um zu entscheiden, ob die Kurzzeitprüfung oral oder inhalatorisch erfolgen soll.

Prüfrichtlinien

- dermal 28 Tage: Methode B 9 gemäß dem Anhang der Verordnung (EG) Nr. 440/2008, Toxizität nach mehrfacher Gabe (dermal);
- dermal 90 Tage: Methode B 28 gemäß dem Anhang der Verordnung (EG) Nr. 440/2008, sub-chronische Toxizität (dermal);
- inhalatorisch 28 Tage: Methode B 8 gemäß dem Anhang der Verordnung (EG) Nr. 440/2008, Toxizität nach mehrfacher Gabe (Inhalation);
- inhalatorisch 90 Tage: Methode B 29 gemäß dem Anhang der Verordnung (EG) Nr. 440/2008, sub-chronische Toxizität (Inhalation).

5.4. Genotoxizität

Zweck der Prüfung

Diese Prüfungen sind wichtig für

- die Abschätzung der Genotoxizität;

- die Früherkennung gentoxischer Kanzerogene;
- die Ermittlung der Wirkungsweise einzelner Kanzerogene.

Um Reaktionen zu vermeiden, bei denen es sich um Artefakte des Testsystems handelt, dürfen bei der Mutagenitätprüfung weder *in vitro* noch *in vivo* exzessiv toxische Dosen verwendet werden. Dieses Konzept ist als allgemeine Richtschnur zu verstehen. Das Konzept muss genügend Spielraum und die Möglichkeit bieten, weitere Prüfungen vorzunehmen, je nachdem, wie die Befunde auf den einzelnen Stufen ausfallen.

5.4.1. *In-vitro*-Untersuchungen

Veranlassung

Mutagenitätstests (bakterielle Prüfung auf Genmutation, Chromosomenaberrationstest mit Säugetierzellen und Genmutationsprüfung mit Säugetierzellen) sind stets durchzuführen.

Prüfrichtlinien

Zulässige Prüfrichtlinien sind:

- Methode B 13/14 gemäß dem Anhang der Verordnung (EG) Nr. 440/2008 — Rückmutationstest unter Verwendung von Bakterien
- Methode B 10 gemäß dem Anhang der Verordnung (EG) Nr. 440/2008 — *In-vitro*-Test auf Chromosomenaberrationen in Säugetierzellen
- Methode B 17 gemäß dem Anhang der Verordnung (EG) Nr. 440/2008 — *In-vitro*-Genmutationstest an Säugetierzellen

5.4.2. *In-vivo*-Untersuchungen mit somatischen Zellen

Veranlassung

Falls alle Ergebnisse der *In-vitro*-Untersuchungen negativ ausfallen, so müssen weitere Untersuchungen unter Berücksichtigung anderer relevanter verfügbarer Angaben (einschließlich toxikokinetischer, toxikodynamischer und physikalisch-chemischer Daten und Daten für analoge Substanzen) durchgeführt werden. Der Test kann eine *In-vivo*- oder eine *In-vitro*-Untersuchung mit einem anderen als dem/den zuvor verwendeten Metabolismus-System(en) sein.

Fällt der cytogenetische *In-vitro*-Test positiv aus, so ist ein *In-vivo*-Test mit somatischen Zellen (Metaphasenanalyse im Knochenmark von Nagern oder Mikronucleustest bei Nagern) durchzuführen.

Fällt einer der *In-vitro*-Genmutationstests positiv aus, so ist ein *In-vivo*-Test zur Prüfung auf eine unplanmäßige DNS-Synthese oder ein Felfleckentest an der Maus durchzuführen.

Prüfrichtlinien

Die folgenden Prüfrichtlinien sind zulässig:

- Methode B 12 gemäß dem Anhang der Verordnung (EG) Nr. 440/2008 — *In-Vivo*-Erythrozyten-Mikrokerneltest bei Säugern,
- Methode B 24 gemäß dem Anhang der Verordnung (EG) Nr. 440/2008 — *In-vivo*-Säuger-Felfleckentest der Maus,
- Methode B 11 gemäß dem Anhang der Verordnung (EG) Nr. 440/2008 — *In-vivo*-Test auf Chromosomenaberrationen in Säugetierknochenmarkzellen.

5.4.3. *In-vivo*-Untersuchungen mit Keimzellen

Veranlassung

Fallen die Ergebnisse einer *In-vivo*-Untersuchung mit somatischen Zellen positiv aus, so können *In-vivo*-Prüfungen auf Keimzellschädigungen gerechtfertigt sein. Die Notwendigkeit der Durchführung dieser Prüfungen ist von Fall zu Fall abzuwägen, wobei den toxikokinetischen Daten, der Verwendung und der zu erwartenden Exposition Rechnung zu tragen ist. Mit geeigneten Testverfahren sind die DNS-Interaktion (z. B. Prüfung auf dominant-letale Mutationen) und das Potenzial erblicher Wirkungen zu untersuchen und die erblichen Wirkungen nach Möglichkeit quantitativ zu bestimmen. Es wird darauf hingewiesen, dass aufgrund ihrer Komplexiertheit die Durchführung quantitativer Untersuchungen einer besonderen Rechtfertigung bedarf.

5.5. *Langzeittoxizität und Kanzerogenität*

Zweck der Prüfungen

Die durchgeführten und berichteten Langzeituntersuchungen zusammen mit anderen relevanten Daten über den Wirkstoff müssen ausreichend sein, die Identifizierung der Auswirkungen einer wiederholten Wirkstoffexposition abzuschätzen und insbesondere ausreichend sein, um

- die schädlichen Folgen der Wirkstoffexposition zu bestimmen;
- gegebenenfalls Zielorgane zu ermitteln;
- die Dosis-Wirkungsbeziehung zu ermitteln;
- die Veränderungen der beobachteten Vergiftungserscheinungen und -befunde zu ermitteln und
- den NOAEL festzusetzen.

Auch müssen die Kanzerogenitätsuntersuchungen zusammen mit anderen einschlägigen Daten und Angaben über den Wirkstoff ausreichend sein, die Gefahren für den Menschen durch wiederholte Wirkstoffexposition abzuschätzen und insbesondere ausreichen, um

- die kanzerogene Wirkung der Wirkstoffexposition zu bestimmen;
- festzustellen, welche Tumore art- oder organspezifisch auftreten;
- die Dosis-Wirkungsbeziehung zu ermitteln und
- bei nicht gentoxischen Kanzerogenen herauszufinden, welche Höchstdosis keinerlei schädliche Auswirkungen hat (Schwellendosis).

Veranlassung

Für alle Wirkstoffe ist die Langzeit-Toxizität und -Kanzerogenität zu bestimmen. Wird in Ausnahmefällen geltend gemacht, dass auf diese Prüfungen verzichtet werden könne, so ist dies stichhaltig zu begründen, beispielsweise in Fällen, in denen toxikokinetisch belegt ist, dass die Aufnahme des Wirkstoffs weder über den Darm noch über die Haut oder die Lunge erfolgt.

Versuchsbedingungen

Orale Langzeit-Toxizitäts- und -Kanzerogenitätsuntersuchungen (2 Jahre) des Wirkstoffs an der Ratte müssen durchgeführt werden; diese Untersuchungen können miteinander kombiniert werden.

Auch eine Kanzerogenitätsuntersuchung des Wirkstoffs an der Maus muss durchgeführt werden.

Wird ein nicht gentoxischer Mechanismus für die Kanzerogenität vermutet, so ist ein stichhaltig begründeter Fall nebst relevanten Versuchsdaten vorzuweisen, die auch die Daten umfassen müssen, mit denen der angenommene Wirkungsmechanismus nachgewiesen wird.

Während die Standard-Bezugsdaten für die Beurteilung der behandlungsbedingten Reaktionen die gleichzeitig (im selben Versuch) erhobenen Kontrolldaten sind, können historische Kontrolldaten bei der Interpretation von bestimmten Kanzerogenitätsuntersuchungen hilfreich sein. Werden historische Kontrolldaten vorgelegt, so müssen sie von derselben Art und demselben Stamm unter gleichen Haltungsbedingungen sein und aus zeitgemäßen Untersuchungen stammen. Die Angaben zu den historischen Kontrolldaten müssen Folgendes umfassen:

- Identifikation von Art und Stamm, Name des Lieferanten und Identifikation der besonderen Kolonie, sofern der Lieferant über mehr als eine Niederlassung verfügt;
- Name des Labors und Zeitpunkt der Durchführung der Untersuchung;
- Beschreibung der allgemeinen Haltungsbedingungen der Tiere, einschließlich der Angabe der Futtermittelart oder -marke und nach Möglichkeit Angabe der aufgenommenen Nahrungsmenge;
- ungefähres Alter der Kontrolltiere in Tagen zu Versuchsbeginn und zum Zeitpunkt der Tötung bzw. des Todes;

- Beschreibung der Mortalität der Kontrollgruppe, die während oder am Ende der Untersuchung zu beobachten war, sowie andere sachdienliche Beobachtungen (z. B. Krankheiten, Infektionen);
- Name des Labors und der Wissenschaftler, die für die Ermittlung und Auswertung der Daten der pathologischen Untersuchung verantwortlich sind, und
- eine Erklärung über die Art der Tumore, die zur Erstellung der Inzidenzdaten zusammengefasst wurden.

Die Testdosierungen, einschließlich der Höchstdosis, sind aufgrund der Befunde der Kurzzeitprüfungen sowie der toxikokinetischen und Metabolismus-Befunde, sofern diese zum Zeitpunkt der Planung der betreffenden Prüfungen vorliegen, auszuwählen. Die für die Kanzerogenitätsuntersuchung verwendete Höchstdosis ist so zu wählen, dass sie minimale Toxizitätssymptome hervorruft, wie einen leichten Rückgang der Körpergewichtszunahme (weniger als 10 %), ohne jedoch Gewebnekrosen oder Stoffwechselsättigung zu verursachen und ohne die normale Lebenserwartung durch andere als tumorbedingte Folgen wesentlich zu senken. Wird die Langzeit-Toxizitätsprüfung separat durchgeführt, so ist die dafür verwendete Höchstdosis so zu wählen, dass sie eindeutige Toxizitätssymptome hervorruft, ohne jedoch übermäßig letal zu wirken. Höhere, übermäßig toxische Dosen gelten für die durchzuführenden Bewertungen als irrelevant.

Bei der Erfassung der Daten und der Erstellung der Berichte darf die Inzidenz der gefundenen gutartigen und bösartigen Tumore nicht miteinander verquickt werden, sofern nicht eindeutig feststeht, dass die gutartigen Tumore mit der Zeit bösartig werden. Ebenso dürfen ungleiche, nicht assoziierte Tumore im selben Organ, ob gutartig oder bösartig, bei der Berichterstattung nicht miteinander verquickt werden. Zur Vermeidung von Missverständnissen ist für die Bezeichnung und Beschreibung von Tumoren eine Terminologie zu verwenden, wie sie von der Amerikanischen Gesellschaft für toxikologische Pathologie ⁽¹⁾ oder dem Hannoverschen Tumoregister (RENI) entwickelt worden ist. Dabei ist anzugeben, welche Terminologie verwendet wird.

Für die histopathologische Untersuchung ausgewähltes Gewebsmaterial muss auch Material umfassen, mit dem weiterer Aufschluss über die makroskopisch-pathologischen Läsionen gewonnen werden kann. Soweit für die Aufdeckung der Wirkungsweise von Belang bzw. soweit verfügbar, sind auch histologische Spezialtechniken (Färben), histochemische Techniken und Untersuchungen unter dem Elektronenmikroskop durchzuführen und zu berichten.

Prüfrichtlinien

Die Untersuchungen sind nach Methode B 30 (Prüfung auf chronische Toxizität), Methode B 32 (Prüfung auf Kanzerogenität) bzw. Methode B 33 (kombinierte Studie zur Prüfung auf Kanzerogenität und chronische Toxizität) gemäß dem Anhang der Verordnung (EG) Nr. 440/2008 durchzuführen.

5.6. Reproduktionstoxizität

Die schädlichen Auswirkungen auf die Reproduktion lassen sich in zwei große Gruppen unterteilen:

- Störungen der männlichen bzw. weiblichen Fruchtbarkeit und
- Störungen der normalen Entwicklung der Nachkommenschaft (Entwicklungstoxizität).

Prüfungs- und berichterstattungspflichtig sind alle möglichen Auswirkungen auf die Reproduktionsphysiologie männlicher und weiblicher Individuen, sowie mögliche Auswirkungen auf die vor- und nachgeburtliche Entwicklung. Wird in außergewöhnlichen Fällen geltend gemacht, dass auf diese Prüfungen verzichtet werden könne, so ist dies stichhaltig zu begründen.

Während die Standard-Bezugsdaten für die Beurteilung der behandlungsbedingten Reaktionen die gleichzeitig (im selben Versuch) erhobenen Kontrolldaten sind, können historische Kontrolldaten bei der Interpretation bestimmter Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität hilfreich sein. Werden historische Kontrolldaten vorgelegt, so müssen sie von derselben Art und demselben Stamm unter gleichen Haltungsbedingungen sein und aus zeitgemäßen Untersuchungen stammen. Die Angaben zu den historischen Kontrolldaten müssen Folgendes umfassen:

- Identifikation von Art und Stamm, Name des Lieferanten und Identifikation der besonderen Kolonie, sofern der Lieferant über mehr als eine Niederlassung verfügt;
- Name des Labors und Zeitpunkt der Durchführung der Untersuchung;

⁽¹⁾ Standardised System of Nomenclature and Diagnostic Criteria — Guides for Toxicologic Pathology.

- Beschreibung der allgemeinen Haltungsbedingungen der Tiere, einschließlich der Angabe der Futtermittelart oder -marke und nach Möglichkeit Angabe der aufgenommenen Nahrungsmenge;
- ungefähres Alter der Kontrolltiere in Tagen zu Versuchsbeginn und zum Zeitpunkt der Tötung bzw. des Todes;
- Beschreibung der Mortalität der Kontrollgruppe, die während oder am Ende der Untersuchung zu beobachten war, sowie andere sachdienliche Beobachtungen (z. B. Krankheiten, Infektionen);
- Name des Labors und der Wissenschaftler, die für die Ermittlung und Auswertung der Daten der toxikologischen Prüfung verantwortlich sind.

5.6.1. Mehrgenerationenuntersuchungen

Zweck der Prüfung

Die angegebenen Untersuchungen zusammen mit anderen relevanten Daten und Angaben über den Wirkstoff müssen ausreichend sein, die Identifizierung der Auswirkungen einer wiederholten Wirkstoffexposition für die Reproduktion abzuschätzen und insbesondere ausreichend sein, um

- die direkten und indirekten Folgen der Wirkstoffexposition auf die Reproduktion zu bestimmen;
- eine etwaige Steigerung allgemeiner (bei den Prüfungen auf Kurzzeittoxizität und chronische Toxizität festgestellter) toxischer Wirkungen zu ermitteln;
- die Dosis-Wirkungsbeziehungen zu ermitteln,
- die Veränderungen der beobachteten Vergiftungserscheinungen und -befunde zu ermitteln und
- den NOAEL festzusetzen.

Veranlassung

Eine Reproduktionstoxizitätsprüfung an der Ratte über mindestens zwei Generationen ist stets durchzuführen.

Prüfrichtlinien

Die Prüfungen sind nach Methode B 35 (Zweigenerationenstudie zur Prüfung auf Reproduktionstoxizität) gemäß dem Anhang der Verordnung (EG) Nr. 440/2008 durchzuführen. Das Organgewicht der Reproduktionsorgane ist ebenfalls anzugeben.

Weitere Studien

Falls für eine bessere Abschätzung der Auswirkungen auf die Reproduktion noch Angaben erforderlich sind und diese Angaben noch nicht verfügbar sind, kann es erforderlich sein, ergänzende Untersuchungen durchzuführen, um folgende Angaben zu erstellen:

- getrennte Untersuchungen mit Männchen und Weibchen;
- Drei-Segment-Anordnung;
- Dominant-letal-Versuch zur Beurteilung der Wirkungen auf die männliche Fertilität;
- kreuzweise Verpaarung behandelter Männchen mit unbehandelten Weibchen und umgekehrt;
- Auswirkungen auf die Spermatogenese;
- Auswirkungen auf die Oogenese;
- Motilität, Mobilität und Morphologie der Spermien;
- Prüfung der Hormonaktivität.

5.6.2. Prüfung auf Entwicklungstoxizität

Zweck der Prüfungen

Die angegebenen Untersuchungen zusammen mit anderen relevanten Daten über den Wirkstoff müssen ausreichend sein, die Auswirkungen der wiederholten Wirkstoffexposition für die Embryonal- und Fötalentwicklung abzuschätzen und insbesondere ausreichend sein, um

- die direkten und indirekten Auswirkungen der Wirkstoffexposition auf die Embryonal- und Fötalentwicklung zu bestimmen;
- jedwede maternale Toxizität zu bestimmen;
- die Dosis-Wirkungsbeziehung bei Muttertier und Nachkommenschaft zu ermitteln;
- die Veränderungen der beobachteten Vergiftungssymptome und -befunde festzustellen und
- den NOAEL festzusetzen.

Ferner sollen die Prüfungen weiteren Aufschluss über die Zunahme der allgemeinen toxischen Wirkungen bei trächtigen Weibchen geben.

Veranlassung

Die Prüfungen sind stets durchzuführen.

Versuchsbedingungen

Die Bestimmung der Entwicklungstoxizität muss sowohl bei der Ratte als auch beim Kaninchen oral erfolgen. Fehlbildungen und Variationen sind getrennt zu dokumentieren. Der Bericht muss ein Glossar der Terminologie und der Diagnosegrundsätze für alle Fehlbildungen und Variationen enthalten.

Prüfrichtlinien

Die Prüfungen sind nach Methode B 31 (Studie zur Prüfung auf pränatale Entwicklungstoxizität) gemäß dem Anhang der Verordnung (EG) Nr. 440/2008 durchzuführen.

5.7. Prüfungen auf verzögerte Neurotoxizität

Zweck der Prüfung

Die Prüfung soll hinreichend Daten liefern, um zu bewerten, ob der Wirkstoff nach akuter Exposition verzögert neurotoxisch wirken kann.

Veranlassung

Bei Stoffen mit ähnlicher oder verwandter Struktur wie der von verzögert neurotoxisch wirkenden Stoffen, wie Organophosphatverbindungen, sind diese Prüfungen stets durchzuführen.

Prüfrichtlinien

Die Prüfungen sind nach der OECD-Richtlinie 418 durchzuführen.

5.8. Andere toxikologische Prüfungen

5.8.1. Toxikologische Prüfungen an Metaboliten gemäß Ziffer vii der Einleitung

Für Stoffe, die keine Wirkstoffe sind, stellen ergänzende Untersuchungen keine routinemäßigen Prüfungen dar.

Ob zusätzliche Prüfungen erforderlich sind, muss von Fall zu Fall entschieden werden.

5.8.2. Zusätzliche Wirkstoffprüfungen

Zur Klärung beobachteter Auswirkungen können in bestimmten Fällen zusätzliche Prüfungen erforderlich sein. Diese Prüfungen können umfassen:

- Untersuchung der Absorption, Verteilung, Ausscheidung und des Stoffwechsels;
- Untersuchung des neurotoxischen Potenzials;
- Untersuchung des immuntoxischen Potenzials;
- Untersuchung sonstiger Verabreichungswege.

Ob zusätzliche Untersuchungen erforderlich sind, muss von Fall zu Fall entschieden werden; dabei ist den verfügbaren Ergebnissen der toxikologischen und Stoffwechseluntersuchungen sowie den wichtigsten Expositionswegen Rechnung zu tragen.

Die erforderlichen Untersuchungen sind anhand der zu untersuchenden Parameter und der gesteckten Ziele individuell zu gestalten.

5.9. Medizinische Daten

Soweit verfügbar und unbeschadet der Bestimmungen des Artikels 10 der Richtlinie 98/24/EG des Rates⁽¹⁾ sind auch praktische Daten und Angaben über das Erkennen von Vergiftungssymptomen, die Wirksamkeit der Ersten Hilfe und therapeutische Maßnahmen zu übermitteln. Weitere spezifische Angaben zur Entwicklung von Gegengiften oder Behandlungsmedikamenten mit Tierversuchen sind ebenfalls zu übermitteln. Soweit von Belang, muss auch die Wirksamkeit potenzieller Gegengifte ermittelt und darüber berichtet werden.

Daten und Angaben zur Wirkung der Exposition von Menschen sind, soweit sie in entsprechender Qualität verfügbar sind, besonders von Nutzen, um die Zulässigkeit der Übertragung und der Schlussfolgerungen in Bezug auf besonders betroffene Organe, die Dosis-Wirkungsbeziehung sowie die Umkehrbarkeit toxischer Wirkungen bestätigen zu können. Solche Daten können aufgrund zufälliger oder beruflich bedingter Exposition gewonnen werden.

5.9.1. Ärztliche Überwachung des Betriebspersonals

Berichte über Programme zur Gesundheitsüberwachung des Personals nebst genauen Angaben zur Art des Programms, zur Wirkstoffexposition und zur Exposition mit anderen Stoffen sind vorzulegen. Diese Berichte müssen nach Möglichkeit Daten zum Wirkungsmechanismus des Wirkstoffs enthalten. Diese Berichte sollen falls verfügbar Daten zu Personen enthalten, die bei der Herstellung oder nach der Anwendung des Wirkstoffs exponiert sind (z. B. im Rahmen von Wirksamkeitsversuchen).

Auch sind verfügbare Angaben zur Sensibilisierung und zu allergischen Reaktionen des Betriebspersonals und anderer wirkstoffexponierter Personen zu übermitteln, gegebenenfalls mit Einzelheiten über eine etwaige Überempfindlichkeit. Die vorzulegenden Daten müssen Einzelheiten zur Häufigkeit, Höhe und Dauer der Exposition und der Symptome sowie anderer klinischer Informationen von Belang umfassen.

5.9.2. Direkte Beobachtungen, z. B. klinische Fälle und unfallbedingte Vergiftungen

Verfügbare Berichte aus der offen zugänglichen Literatur über klinische Fälle und unfallbedingte Vergiftungen, sei es aus Fachzeitschriften oder offiziellen Berichten, sind zusammen mit den Berichten durchgeführter Folgeuntersuchungen einzureichen. Diese Berichte sollen ausführliche Beschreibungen der Art, Höhe und Dauer der Exposition, der klinischen Symptome, der Ersten Hilfe, der therapeutischen Maßnahmen sowie der durchgeführten Messungen und Beobachtungen enthalten. Zusammenfassungen und Kurzberichte reichen nicht aus.

Solche Dokumentationen sind, soweit sie detailliert genug sind, besonders von Nutzen, um die Zulässigkeit der Übertragung vom Tier auf den Menschen zu bestätigen und unerwartete schädliche Auswirkungen beim Menschen festzustellen.

⁽¹⁾ ABl. L 131 vom 5.5.1998, S. 11.

5.9.3. Beobachtungen zur Exposition der Bevölkerung im Allgemeinen und gegebenenfalls epidemiologische Prüfungen

Falls verfügbar, sind epidemiologische Untersuchungen, die nach anerkannten Regeln⁽¹⁾ durchgeführt wurden, mit Angaben zur Höhe und Dauer der Exposition von besonderem Wert und müssen vorgelegt werden.

5.9.4. Vergiftungsdiagnose (Bestimmung des Wirkstoffs und der Metaboliten), spezifische Vergiftungssymptome, klinische Prüfungen

Soweit verfügbar, muss eine eingehende Beschreibung der klinischen Anzeichen und Vergiftungssymptome, einschließlich der frühen Anzeichen und Symptome und allen für die Diagnose wichtigen Einzelheiten zu klinischen Prüfungen, vorgelegt werden; sie muss genaue Einzelheiten zum zeitlichen Verlauf der Ingestion, dermalen Exposition oder Inhalation verschiedener Wirkstoffmengen enthalten.

5.9.5. Vorgeschlagene Behandlung: Erste Hilfe, Gegengifte, ärztliche Behandlung

Die Erste-Hilfe-Maßnahmen im Fall einer (tatsächlichen bzw. vermuteten) Vergiftung sowie einer Augenkontamination sind anzugeben.

Die Art der therapeutischen Behandlung für den Fall der Vergiftung oder Augenkontamination einschließlich des Einsatzes von Gegengiften, soweit verfügbar, sind vollständig zu beschreiben. Soweit vorhanden und verfügbar, sind Angaben zur praktischen Erfahrung, andernfalls aber die theoretischen Erkenntnisse zur Wirksamkeit alternativer Behandlungsmethoden, soweit sie von Belang sind, mitzuteilen. Durch Behandlungsvorschriften bedingte Kontraindikationen, insbesondere bezüglich „allgemeiner Gesundheitsprobleme“ und Bedingungen, sind zu beschreiben.

5.9.6. Zu erwartende Vergiftungserscheinungen

Soweit bekannt, sind Art und Dauer der zu erwartenden Auswirkungen nach einer Vergiftung unter Berücksichtigung folgender Aspekte zu beschreiben:

- Art, Höhe und Dauer der Exposition oder Ingestion und
- verschiedene Zeitabstände zwischen Exposition oder Ingestion und dem Beginn der Behandlung.

5.10. Zusammenfassung der Toxizität bei Säugetieren und generelle Bewertung

Eine Zusammenfassung sämtlicher Daten und Angaben gemäß den Nummern 5.1 bis 5.10 einschließlich einer eingehenden, kritischen Bewertung dieser Daten im Rahmen der relevanten Bewertungs- und Entscheidungskriterien und Leitlinien, insbesondere hinsichtlich der bestehenden oder zu befürchtenden Risiken für Mensch und Tier sowie Umfang, Qualität und Zuverlässigkeit des Datenbestands ist vorzulegen.

Gegebenenfalls ist die Bedeutung der Daten für die Beurteilung des Toxizitätsprofils des fabrikfertigen Wirkstoffs anhand der Analysebefunde der Wirkstoffchargen (Randnummer 1.11) und der durchgeführten Zusatzstudien (Nummer 5 Ziffer iv der Einleitung) zu diskutieren.

Aufgrund der Bewertung des Datenbestands und der relevanten Entscheidungskriterien und Leitlinien sind die vorgeschlagenen NOAEL-Werte für jede relevante Untersuchung zu begründen.

Auf der Grundlage dieser Daten sind wissenschaftlich untermauerte Vorschläge für die Festsetzung des ADI und der AOEL-Werte für den Wirkstoff vorzulegen.

6. Rückstände in oder auf behandelten Erzeugnissen, Lebensmitteln und Futtermitteln

Einleitung

- i) Die vorgelegten Angaben zusammen mit den Angaben über eine oder mehrere wirkstoffhaltige Zubereitungen müssen ausreichen, um eine Bewertung des Risikos für den Menschen durch Rückstände des Wirkstoffs, seiner relevanten Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte in der Nahrung zu ermöglichen. Darüber hinaus müssen die Angaben ausreichen, um

- zu entscheiden, ob der Wirkstoff genehmigt werden kann oder nicht;
- geeignete Bedingungen oder Beschränkungen hinsichtlich einer Genehmigung zu nennen.

⁽¹⁾ Guidelines for Good Epidemiology Practices for Occupational and Environmental Research, developed by the Chemical Manufacturers Association's Epidemiology Task Group, as part of the Epidemiology Resource and Information Centre (ERIC), Pilot Project, 1991.

- ii) Es muss eine eingehende Beschreibung (Spezifikation) des verwendeten Materials gemäß Abschnitt 1 Nummer 11 vorgelegt werden.
- iii) Die Untersuchungen sind gemäß den EU-Leitlinien für die Ermittlung von Rückstandsdaten⁽¹⁾ durchzuführen.
- iv) Gegebenenfalls sind die Daten mit Hilfe von geeigneten statistischen Verfahren zu analysieren. Alle Einzelheiten der statistischen Analyse sind anzugeben.
- v) Stabilität der Rückstände während der Lagerung:

Es kann erforderlich sein, Untersuchungen über die Stabilität der Rückstände während der Lagerung durchzuführen. Sofern die Proben in der Regel innerhalb von 24 Stunden nach der Probenahme eingefroren werden und eine Verbindung nicht bekanntermaßen flüchtig oder instabil ist, werden normalerweise keine Angaben über die Proben gefordert, wenn diese innerhalb von 30 Tagen (bei radioaktiv markiertem Material 6 Monaten) nach der Probenahme extrahiert und analysiert werden.

Untersuchungen mit nicht radioaktiv markierten Stoffen sind mit repräsentativen Substraten und vorzugsweise an Proben von behandelten Kulturen oder von Tieren mit gewachsenen Rückständen durchzuführen. Ist dies nicht möglich, so sind Aliquote vorbereiteter Kontrollproben mit einer bekannten Menge an Wirkstoff zu versetzen, bevor sie unter normalen Bedingungen gelagert werden.

Falls während der Lagerung ein signifikanter Abbau erfolgt (mehr als 30 %), kann es erforderlich sein, die Lagerungsbedingungen zu ändern oder die Proben vor der Analyse nicht zu lagern und jede Untersuchung zu wiederholen, bei der die Lagerungsbedingungen unbefriedigend waren.

Es sind genaue Angaben über die Zubereitung der Proben und die Lagerungsbedingungen (Temperatur und Dauer) von Proben und Extrakten vorzulegen. Weiterhin sind Angaben über die Lagerungsstabilität der Probenextrakte zu machen, sofern die Proben nicht innerhalb von 24 Stunden nach der Extraktion analysiert werden.

6.1. *Metabolismus, Verteilung und Berechnung der Rückstände in Pflanzen*

Zweck der Prüfung

Die Ziele dieser Untersuchungen sind:

- Abschätzung der Gesamtrückstände in dem relevanten Teil der Kulturen zum Erntezeitpunkt nach der vorgesehenen Behandlung;
- Feststellung der Hauptbestandteile der Gesamtrückstände;
- Angabe der Verteilung der Rückstände in den relevanten Teilen der Kultur;
- Quantifizierung der Hauptbestandteile des Rückstands und Ermittlung der Leistungsfähigkeit der Extraktionsverfahren für diese Bestandteile;
- Entscheidung über Definition und Berechnung eines Rückstands.

Veranlassung

Diese Untersuchungen sind stets durchzuführen, es sei denn, es kann begründet werden, dass auf den Pflanzen/Pflanzenerzeugnissen, die als Lebens- oder Futtermittel verwendet werden, keine Rückstände verbleiben.

Versuchsbedingungen

Untersuchungen zum Metabolismus müssen Kulturen oder Kategorien von Kulturen einschließen, in denen Pflanzenschutzmittel, die den fraglichen Wirkstoff enthalten, angewandt werden sollen. Falls eine breite Anwendung des Pflanzenschutzmittels in verschiedenen Kategorien von Kulturen oder in der Kategorie Früchte beabsichtigt ist, so sind Untersuchungen an mindestens drei Kulturen durchzuführen, es sei denn, es kann begründet werden, dass das Auftreten eines unterschiedlichen Metabolismus unwahrscheinlich ist. Soll das Pflanzenschutzmittel bei verschiedenen Kategorien von Kulturen angewandt werden, so sind Untersuchungen an für diese Kategorien repräsentativen Kulturen durchzuführen. Zu diesem Zweck werden die Kulturen einer der folgenden Kategorien zugeordnet: Wurzelgemüse, Blattgemüse, Früchte, Hülsenfrüchte und Ölsaaten, Getreide. Sind Untersuchungen für Kulturen aus drei dieser Kategorien vorhanden und lassen die Ergebnisse auf einen für alle drei Kategorien ähnlichen Abbauweg schließen, so sind wahrscheinlich keine weiteren Untersuchungen erforderlich, es sei denn, ein unterschiedlicher Metabolismus ist zu erwarten. Die Metabolismusuntersuchungen müssen auch den unterschiedlichen Eigenschaften der Wirkstoffe und den vorgesehenen Anwendungsverfahren Rechnung tragen.

⁽¹⁾ http://ec.europa.eu/food/plant/protection/resources/publications_en.htm#residues.

Es ist eine Bewertung der Ergebnisse verschiedener Untersuchungen über Aufnahmeort und -weg (z. B. über Blätter oder Wurzeln) und über die Verteilung der Rückstände zwischen den relevanten Teilen der Kultur bei der Ernte (unter besonderer Berücksichtigung der zum Verzehr oder zur Verfütterung geeigneten Teile) vorzulegen. Werden der Wirkstoff oder die relevanten Metaboliten nicht von der Pflanze aufgenommen, so ist dies zu erklären. Angaben über die Wirkungsweise und die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffs können bei der Bewertung der Versuchsdaten hilfreich sein.

6.2. *Metabolismus, Verteilung und Berechnung der Rückstände bei landwirtschaftlichen Nutztieren*

Zweck der Prüfung

Die Ziele dieser Untersuchungen sind:

- Feststellung der Hauptbestandteile der Gesamtrückstände in zum Verzehr bestimmten tierischen Erzeugnissen;
- Quantifizierung der Abbaugeschwindigkeit und der Ausscheidung der Gesamtrückstände in bestimmten tierischen Erzeugnissen (Milch oder Eier) und Ausscheidungen;
- Angabe der Verteilung von Rückständen in den relevanten verzehrbaren tierischen Erzeugnissen;
- Quantifizierung der Hauptbestandteile des Rückstands und Ermittlung der Leistungsfähigkeit der Extraktionsverfahren für diese Bestandteile;
- Gewinnung von Daten, anhand deren entschieden werden kann, ob Fütterungsversuche an landwirtschaftlichen Nutztieren gemäß Nummer 6.4 erforderlich sind;
- Entscheidung über Definition und Berechnung eines Rückstands.

Veranlassung

Metabolismusuntersuchungen an Tieren, wie laktierenden Wiederkäuern (z. B. Ziege oder Kuh) oder Legehennen werden nur gefordert, wenn die Verwendung des Pflanzenschutzmittels zu signifikanten Rückständen in Futtermitteln führen kann ($\geq 0,1$ mg/kg im aufgenommenen Futter, außer in Sonderfällen, z. B. wenn der Wirkstoff akkumuliert). Sollte festgestellt werden, dass sich die Stoffwechselwege bei Ratten und Wiederkäuern deutlich unterscheiden, so ist eine Untersuchung am Schwein durchzuführen, es sei denn, die erwartete Aufnahme durch Schweine ist unbedeutend.

6.3. *Rückstandsuntersuchungen*

Zweck der Prüfung

Die Ziele dieser Untersuchungen sind:

- Quantifizierung der höchstmöglichen Rückstandsgehalte in behandelten Kulturen zum Zeitpunkt der Ernte oder der Entnahme aus dem Lager bei Einhaltung der vorgesehenen guten landwirtschaftlichen Praxis (GAP) und
- gegebenenfalls Bestimmung der Abbauraten von Rückständen des Pflanzenschutzmittels.

Veranlassung

Diese Untersuchungen sind stets durchzuführen, wenn das Pflanzenschutzmittel bei Pflanzen/Pflanzenenerzeugnissen angewandt wird, die als Lebens- oder Futtermittel verwendet werden, oder wenn Rückstände aus dem Boden oder aus anderen Substraten von diesen Pflanzen aufgenommen werden können, es sei denn, eine Extrapolation entsprechender Daten von einer anderen Kultur ist möglich.

Daten von Rückstandsuntersuchungen müssen den Unterlagen für diejenigen Verwendungszwecke von Pflanzenschutzmitteln beigelegt sein, für die eine Zulassung zu dem Zeitpunkt beantragt wird, wenn das Dossier zur Genehmigung des Wirkstoffs eingereicht wird.

Versuchsbedingungen

Die überwachten Versuche müssen mit der vorgeschlagenen kritischen GAP in Einklang stehen. Die Versuchsbedingungen müssen den höchsten möglicherweise auftretenden Rückstandsmengen (z. B. höchste vorgesehene Anzahl von Anwendungen, Verwendung der höchsten vorgesehenen Menge, kürzeste Wartezeiten bis zur Ernte, Rückhaltezeiten oder Lagerfristen) Rechnung tragen, dabei aber die realistischen Bedingungen des ungünstigsten Falls darstellen, unter denen der Wirkstoff verwendet werden könnte.

Es müssen ausreichende Daten gewonnen und vorgelegt werden, die bestätigen, dass die ermittelten Bedingungen für die Regionen und alle dort voraussichtlich auftretenden Situationen, für die der Einsatz des Mittels empfohlen werden soll, Gültigkeit haben.

Bei der Planung der überwachten Versuche sind normalerweise Faktoren wie klimatische Unterschiede zwischen den Erzeugungsgebieten, unterschiedliche Erzeugungsmethoden (z. B. Freiland oder Gewächshaus), Vegetationszeiten, Art der Formulierung usw. zu berücksichtigen.

Im Allgemeinen sind die Versuche, um vergleichen zu können, mindestens über zwei Vegetationszeiten hinweg durchzuführen. Alle Ausnahmen sind umfassend zu begründen.

Die genaue Anzahl der erforderlichen Versuche ist vor einer ersten Bewertung der Versuchsergebnisse schwer festzulegen. Die Mindestanforderungen an die Daten gelten nur, wenn die Erzeugungsgebiete vergleichbar sind, beispielsweise hinsichtlich Klima, Verfahren und Vegetationszeiten usw. Unter der Voraussetzung, dass alle sonstigen Variablen (Klima usw.) vergleichbar sind, werden für die Hauptkulturen mindestens acht Versuche gefordert, die für die vorgesehene Anbauregion repräsentativ sind. Bei weniger bedeutenden Kulturen (minor crops) werden normalerweise vier Versuche gefordert, die für die vorgeschlagene Anbauregion repräsentativ sind.

Aufgrund des höheren Homogenitätsgrades von Rückständen aus Behandlungen nach der Ernte oder bei geschützten Kulturen sind Versuche aus einer Vegetationsperiode akzeptabel. Bei Behandlung nach der Ernte werden grundsätzlich mindestens vier Versuche gefordert, die vorzugsweise an verschiedenen Orten mit unterschiedlichen Sorten durchgeführt werden. Für jedes Anwendungsverfahren und jede Lagerart ist ein Satz von Versuchen durchzuführen, sofern nicht die ungünstigste Rückstandssituation eindeutig bestimmt werden kann.

Es können weniger Untersuchungen je Vegetationsperiode durchgeführt werden, wenn gerechtfertigt werden kann, dass die Rückstandsgehalte in Pflanzen/Pflanzenerzeugnissen unterhalb der Bestimmungsgrenze liegen.

Ist zum Zeitpunkt der Anwendung ein bedeutender Teil der zum Verzehr bestimmten Kultur vorhanden, so müssen bei der Hälfte der überwachten Versuche Daten über die Auswirkungen der Zeit auf die vorhandenen Rückstände enthalten sein (Abbaureihen), es sei denn, es kann gerechtfertigt werden, dass die zum Verzehr bestimmte Kultur durch die Anwendung des Pflanzenschutzmittels unter den vorgeschlagenen Verwendungsbedingungen nicht beeinflusst wird.

6.4. *Fütterungsversuche an landwirtschaftlichen Nutztieren*

Zweck der Prüfung

Das Ziel dieser Untersuchungen ist die Bestimmung von Rückständen in Erzeugnissen tierischen Ursprungs, die von Rückständen in Futtermitteln oder Futterpflanzen herrühren.

Veranlassung

Fütterungsversuche sind nur erforderlich, wenn

- signifikante Rückstände ($\geq 0,1$ mg/kg im aufgenommenen Futter, außer in Sonderfällen, beispielsweise bei Wirkstoffakkumulation) in Kulturen oder in Teilen von Kulturen (wie Schnittgut und Bearbeitungsabfälle) auftreten, die an Tiere verfüttert werden, und
- Metabolismusuntersuchungen darauf hindeuten, dass signifikante Rückstände (d. h. $0,01$ mg/kg oder über der Bestimmungsgrenze, wenn diese oberhalb von $0,01$ mg/kg liegt) in verzehrbaren Tiergeweben auftreten können, wobei die bei der einfachen Dosierung auftretenden Rückstandsgehalte in potenziellen Futtermitteln zu berücksichtigen sind.

Gegebenenfalls sind für laktierende Wiederkäuer und/oder Legehennen gesonderte Untersuchungen vorzulegen. Ergibt sich aus den gemäß Nummer 6.2 vorgelegten Metabolismusuntersuchungen, dass sich die Stoffwechselwege beim Schwein deutlich von denen bei Wiederkäuern unterscheiden, so ist ein Fütterungsversuch am Schwein durchzuführen, es sei denn, die erwartete Aufnahme durch Schweine ist unbedeutend.

Versuchsbedingungen

Im Allgemeinen wird das Futter in drei Dosierungen gegeben (erwarteter Rückstandsgehalt, 3-5fache Dosis und 10fach höhere Dosis als der erwartete Rückstandsgehalt). Bei der Festlegung der einfachen Dosierung muss eine theoretische Futtermenge zusammengestellt werden.

6.5. *Auswirkungen der industriellen Verarbeitung und/oder der Zubereitung im Haushalt*

Veranlassung

Die Entscheidung darüber, ob Untersuchungen zur Verarbeitung notwendig sind oder nicht, hängt von folgenden Faktoren ab:

- der Bedeutung des Verarbeitungserzeugnisses für die menschliche oder tierische Ernährung,
- der Höhe der Rückstände in den zu verarbeitenden Pflanzen oder Pflanzenerzeugnissen,

- den physikalisch-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffs oder der relevanten Metaboliten und
- der Möglichkeit, dass nach der Verarbeitung der Pflanze oder des Pflanzenerzeugnisses Abbauprodukte mit toxikologischer Bedeutung gefunden werden können.

Verarbeitungsstudien sind normalerweise nicht erforderlich, wenn in den zu verarbeitenden Pflanzen oder Pflanzenerzeugnissen keine signifikanten oder analytisch bestimmbar Rückstände auftreten, oder wenn der TMDI-Wert weniger als 10 % des ADI-Wertes beträgt. Außerdem sind Verarbeitungsstudien normalerweise nicht erforderlich, wenn die Pflanzen oder Pflanzenerzeugnisse meist roh verzehrt werden, ausgenommen diejenigen mit ungenießbaren Teilen wie Zitrusfrüchte, Bananen oder Kiwifrüchte, bei denen Daten über die Verteilung des Rückstands in Schale und Fruchtfleisch erforderlich sein können.

Unter „signifikanten Rückständen“ ist im Allgemeinen ein Rückstand von mehr als 0,1 mg/kg zu verstehen. Besitzt das betreffende Pflanzenschutzmittel eine hohe akute toxische Wirkung und/oder einen niedrigen ADI-Wert, so ist in Erwägung zu ziehen, Verarbeitungsstudien mit bestimmbar Rückständen von weniger als 0,1 mg/kg durchzuführen.

Untersuchungen über die Auswirkungen auf die Art des Rückstands sind normalerweise nicht erforderlich, wenn nur einfache mechanische Vorgänge wie Waschen, Schneiden oder Auspressen ohne Temperaturveränderung bei den Pflanzen oder Pflanzenerzeugnissen vorgenommen werden.

6.5.1. Auswirkungen auf die Art des Rückstands

Zweck der Prüfung

Mit diesen Untersuchungen soll festgestellt werden, ob sich aus den Rückständen in den Roherzeugnissen während der Verarbeitung Abbau- oder Reaktionsprodukte bilden, für die gegebenenfalls eine gesonderte Risikobewertung erforderlich ist.

Versuchsbedingungen

Je nach Gehalt und chemischen Eigenschaften des Rückstands im Roherzeugnis ist, falls zutreffend, eine Reihe von repräsentativen Hydrolysebedingungen (die die wichtigen Verarbeitungssituationen simulieren) zu untersuchen. Es kann notwendig sein, auch die Auswirkungen anderer Verfahren als der Hydrolyse zu untersuchen, sofern die Eigenschaften des Wirkstoffs oder der Metaboliten zeigen, dass toxikologisch relevante Abbauprodukte aufgrund dieser Verfahren auftreten können. Die Untersuchungen werden normalerweise mit radioaktiv markiertem Wirkstoff durchgeführt.

6.5.2. Auswirkungen auf die Höhe des Rückstands

Zweck der Prüfung

Die wichtigsten Ziele dieser Untersuchung sind:

- Bestimmung der quantitativen Verteilung von Rückständen in unterschiedlichen Zwischen- und Endprodukten sowie Abschätzung der Übergangsfaktoren;
- Ermöglichung einer realistischeren Abschätzung der Aufnahme von Rückständen mit der Nahrung.

Versuchsbedingungen

Verarbeitungsstudien müssen die Verarbeitungsverfahren im Haushalt und/oder die aktuellen industriellen Verarbeitungsverfahren repräsentieren.

Zunächst ist es normalerweise nur notwendig, einen Kernsatz von Basisuntersuchungen zur Bilanzierung („balance studies“) durchzuführen, die für die allgemeinen Verarbeitungsverfahren von Pflanzen oder Pflanzenerzeugnissen mit signifikanten Rückstandsgehalten repräsentativ sind. Dabei ist die Wahl dieser repräsentativen Verarbeitungsverfahren zu begründen. Die in den Verarbeitungsstudien angewandten Verfahren sind stets so genau wie möglich den in der Praxis herrschenden Bedingungen anzupassen. Es ist eine Bilanz aufzustellen, die die Massenbilanz aller Rückstände in allen Zwischen- und Endprodukten ausweist. Bei der Aufstellung einer derartigen Bilanz kann jede Konzentration oder Verringerung der Höhe des Rückstandsgehalts in einzelnen Erzeugnissen erkannt werden, und die entsprechenden Übergangsfaktoren können bestimmt werden.

Wenn die verarbeiteten Pflanzenerzeugnisse einen wichtigen Bestandteil der Ernährung bilden und aus den Basisuntersuchungen zur Bilanzierung hervorgeht, dass ein erheblicher Übergang an Rückständen auf die Verarbeitungserzeugnisse auftreten könnte, müssen drei Aufbaustudien zur Bestimmung der Konzentrationsfaktoren oder der Verdünnungsfaktoren durchgeführt werden.

6.6. Rückstände in Nachbaukulturen

Zweck der Prüfung

Das Ziel dieser Untersuchungen ist die Bewertung etwaiger Rückstände in den Nachbaukulturen.

Veranlassung

Ergeben die gemäß Nummer 7.1 des vorliegenden Anhangs oder gemäß Nummer 9.1 des Anhangs der Verordnung (EU) Nr. 545/2011 gewonnenen Daten, dass signifikante Rückstände ($> 10\%$ des angewendeten Wirkstoffs als Gesamtsumme des unveränderten Wirkstoffs und seiner Metaboliten oder Reaktionsprodukte) im Boden oder in Pflanzenmaterial wie Stroh oder organischem Material bis zur Aussaat oder zum Auspflanzen der Nachbaukulturen verbleiben und bei diesen Nachbaukulturen bei der Ernte zu Rückständen führen können, die die Bestimmungsgrenze überschreiten, so ist die Rückstandssituation zu berücksichtigen. Dies muss eine Betrachtung der Art des Rückstands in den Nachbaukulturen und zumindest eine theoretische Abschätzung der Rückstandshöhe einschließen. Kann die Wahrscheinlichkeit von Rückständen in Nachbaukulturen nicht ausgeschlossen werden, so sind Metabolismus- und Verteilungsuntersuchungen durchzuführen, gegebenenfalls anschließend Feldversuche.

Versuchsbedingungen

Wird eine theoretische Abschätzung der Rückstände in den Nachbaukulturen durchgeführt, so müssen vollständige Einzelheiten und eine Begründung vorgelegt werden.

Soweit Untersuchungen zum Metabolismus und zur Verteilung sowie Feldversuche erforderlich sind, sind diese an repräsentativen Kulturen durchzuführen, die ausgewählt werden, um die normale landwirtschaftliche Praxis darzustellen.

6.7. *Vorgeschlagene Höchstrückstandsgehalte (MRLs) und Rückstandsdefinition*

Die vorgeschlagenen MRL-Werte müssen ausführlich begründet werden, einschließlich, wo erforderlich, mit einer ausführlichen Beschreibung der angewandten statistischen Analyseverfahren.

Bei der Entscheidung, welche Verbindungen in die Rückstandsdefinition einbezogen werden, sind die toxikologische Bedeutung der Verbindungen, die wahrscheinlich vorhandenen Gehalte und die Anwendbarkeit der für das Nachzulassungsmonitoring und für Überwachungszwecke vorgeschlagenen Analysemethoden zu berücksichtigen.

6.8. *Vorgeschlagene Wartezeiten bis zur Ernte für die vorgesehenen Verwendungszwecke oder Rückhaltezeiten oder Lagerfristen bei Verwendung nach der Ernte*

Die Vorschläge sind ausführlich zu begründen.

6.9. *Abschätzung der möglichen und tatsächlichen Exposition über die Nahrung und andere Aufnahmen*

Von Bedeutung ist die Berechnung einer realistischen Vorhersage der Aufnahme über die Nahrung. Dies kann schrittweise geschehen, wobei die vorhergesagte Aufnahme immer realistischer wird. Gegebenenfalls müssen auch andere Expositionswege wie Rückstände, die aus der Anwendung von Arzneimitteln oder von Tierarzneimitteln resultieren, berücksichtigt werden.

6.10. *Zusammenfassung und Bewertung des Rückstandsverhaltens*

Die in diesem Abschnitt vorgelegten Daten müssen nach den Leitlinien der zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten bezüglich des Formats zusammengefasst und bewertet werden. Dies muss eine ausführliche und kritische Bewertung der Daten einschließen, in Zusammenhang mit den jeweiligen Kriterien und Leitlinien der Bewertung und Entscheidungsfindung, unter besonderer Berücksichtigung der für Mensch und Tier möglicherweise oder tatsächlich auftretenden Risiken, sowie den Umfang, die Qualität und die Verlässlichkeit der Datengrundlage.

Insbesondere muss die toxikologische Bedeutung von Metaboliten, die nicht im Säugetier auftreten, angesprochen werden.

Es ist eine schematische Darstellung der Stoffwechselwege in Pflanzen und Tieren mit einer kurzen Erklärung der Verteilung und den jeweiligen chemischen Veränderungen vorzulegen.

7. **Verbleib und Verhalten in der Umwelt**

Einleitung

- i) Die vorgelegten Daten zusammen mit den Angaben über eine oder mehrere wirkstoffhaltige Zubereitungen müssen ausreichen, um eine Beurteilung von Verbleib und Verhalten des Wirkstoffs in der Umwelt und des Risikos für die nicht zu den Zielgruppen gehörenden Arten zu erlauben, die dem Wirkstoff, seinen Metaboliten sowie seinen Abbau- und Reaktionsprodukten wahrscheinlich ausgesetzt werden, sofern diese toxikologisch oder für die Umwelt von Bedeutung sind.

- ii) Insbesondere müssen die Daten über den Wirkstoff, die übrigen maßgeblichen Angaben und die Angaben über eine oder mehrere wirkstoffhaltige Zubereitungen ausreichen, um
- entscheiden zu können, ob der Wirkstoff genehmigt werden kann;
 - geeignete Bedingungen oder Beschränkungen für eine Genehmigung festzulegen;
 - den Wirkstoff hinsichtlich seines Gefährdungspotenzials einzustufen;
 - die auf Verpackungen (Behältnissen) zu verwendenden Gefahrensymbole und Gefahrenbezeichnungen sowie die entsprechenden Gefahren- und Sicherheitshinweise zum Schutz der Umwelt festzulegen;
 - Verteilung, Verbleib und Verhalten des Wirkstoffs und der relevanten Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte in der Umwelt sowie die entsprechenden Zeitabläufe vorherzusagen;
 - die nicht zu den Zielgruppen gehörenden Arten und Populationen zu ermitteln, die aufgrund möglicher Exposition gefährdet sind, und
 - Maßnahmen festzulegen, um die Kontaminierung der Umwelt und die Auswirkungen auf die nicht zu den Zielgruppen gehörenden Arten möglichst gering zu halten.
- iii) Jeder vorgelegten Untersuchung zur Ermittlung von Verbleib und Verhalten in der Umwelt ist eine ausführliche Beschreibung (Spezifikation) des verwendeten Materials gemäß Nummer 1.11 beizufügen. Werden Untersuchungen mit dem Wirkstoff durchgeführt, so muss das verwendete Material der Spezifikation entsprechen, die zur Herstellung der zuzulassenden Zubereitungen verwendet wird, außer wenn radioaktiv markiertes Material verwendet wird.
- Werden Untersuchungen mit einem im Labor oder in einer Versuchsanlage produzierten Wirkstoff durchgeführt, so müssen sie mit dem fabrikmäßig hergestellten Wirkstoff wiederholt werden, sofern nicht gerechtfertigt werden kann, dass das verwendete Testmaterial für die Zwecke der Umweltprüfung und -bewertung im Wesentlichen das gleiche ist.
- iv) Wenn radioaktiv markiertes Testmaterial verwendet wird, hat die Markierung (eine oder erforderlichenfalls mehrere) so zu erfolgen, dass die Aufklärung des Metabolismus und der Abbauewege sowie die Untersuchung der Verteilung des Wirkstoffs und seiner Metaboliten sowie der Reaktions- und Abbauprodukte in der Umwelt ermöglicht werden.
- v) Gegebenenfalls müssen spezielle Untersuchungen über Metaboliten und Abbau- oder Reaktionsprodukte durchgeführt werden, wenn diese Stoffe ein relevantes Risiko für die nicht zu den Zielgruppen gehörenden Arten und die Wasser-, Boden- und Luftqualität darstellen und ihre Auswirkungen nicht aufgrund der zum Wirkstoff vorliegenden Ergebnisse bewertet werden können. Vor der Durchführung dieser Untersuchungen müssen die Angaben der Nummern 5 und 6 berücksichtigt werden.
- vi) Gegebenenfalls sind bei der Versuchsplanung und Datenanalyse geeignete statistische Verfahren zu verwenden.

Alle Einzelheiten der statistischen Analyse müssen gemeldet werden (z. B. sind alle Punktschätzungen mit Konfidenzbereich und vorzugsweise genaue p-Werte anstelle der Aussage signifikant/nicht signifikant anzugeben).

7.1. *Verbleib und Verhalten im Boden*

Alle maßgeblichen Angaben über Art und Eigenschaften der in den Untersuchungen verwendeten Böden, einschließlich pH-Wert, Gehalt an organischem Kohlenstoff, Kationenaustauschkapazität, Korngrößenverteilung und Wasserhaltevermögen bei $pF = 0$ und $pF = 2,5$ sind gemäß den entsprechenden ISO-Normen oder anderen internationalen Normen anzugeben.

Die mikrobielle Biomasse der für die Abbauntersuchungen im Labor genommenen Bodenproben muss direkt vor und nach Ende der Untersuchung bestimmt werden.

Es wird empfohlen, bei allen im Labor durchgeführten Bodenuntersuchungen möglichst die gleichen Böden zu verwenden.

Die für die Abbau- oder Mobilitätsuntersuchungen verwendeten Böden sind so auszuwählen, dass sie einen repräsentativen Querschnitt der verschiedenen Böden in den Regionen der Europäischen Union, in denen der Wirkstoff verwendet wird oder werden soll, darstellen und dass

- ein Bereich von Kohlenstoff- und Tongehalten, von Korngrößenverteilungen sowie von pH-Werten umfasst wird und

— folgende pH-Bereiche abgedeckt sind, falls aufgrund anderer Angaben zu erwarten ist, dass der Abbau und die Mobilität vom pH-Wert abhängig sind (z. B. Löslichkeit und Hydrolysegeschwindigkeit, Nummern 2.7 und 2.8):

— 4,5 bis 5,5

— 6 bis 7 und

— 8 (ungefähr).

Die verwendeten Böden müssen möglichst immer feldfrisch sein. Ist die Verwendung von gelagertem Boden jedoch unvermeidlich, so muss er ordnungsgemäß für eine begrenzte Zeit unter bestimmten anzugebenden Bedingungen gelagert werden. Böden, die über längere Zeit gelagert wurden, dürfen nur noch für Adsorptions- oder Desorptionsstudien verwendet werden.

Der zu Beginn der Untersuchung ausgewählte Boden darf bezüglich der Parameter Korngrößenverteilung, Gehalt an organischem Kohlenstoff und pH-Wert keine extremen Eigenschaften aufweisen.

Die Bodenproben müssen gemäß ISO 10381-6 (Bodenqualität — Probenahme — Leitfaden für Probenahme, Handhabung und Lagerung von Böden für die Bewertung von mikrobiellen Prozessen im Labor) genommen und behandelt werden. Jegliche Abweichung ist anzugeben und zu begründen.

Felduntersuchungen sind unter Bedingungen durchzuführen, die der üblichen landwirtschaftlichen Praxis möglichst nahe kommen, wobei eine Reihe von Bodentypen und Klimabedingungen zu berücksichtigen sind, die repräsentativ für die Verwendungsregion(en) sind. Bei Felduntersuchungen müssen die Witterungsbedingungen angegeben werden.

7.1.1. Abbauweg und Abbaugeschwindigkeit

7.1.1.1. Abbauweg

Zweck der Prüfung

Die vorgelegten Daten und Informationen sowie alle sonstigen maßgeblichen Daten und Informationen müssen ausreichen, um

- gegebenenfalls die anteilmäßige Bedeutung der jeweiligen Abbauewege (Verhältnis von chemischem zu biologischem Abbau) zu ermitteln;
- die einzelnen Bestandteile zu ermitteln, die zu irgendeinem Zeitpunkt mit mehr als 10 % der aufgebrachten Wirkstoffmenge auftreten, und nach Möglichkeit die nicht extrahierbaren Rückstände festzustellen;
- gegebenenfalls auch die vorhandenen einzelnen Bestandteile festzustellen, die weniger als 10 % der aufgebrachten Wirkstoffmenge ausmachen;
- das relative Verhältnis der vorhandenen Bestandteile (Massenbilanz) zu ermitteln, und
- den betreffenden Bodenrückstand zu bestimmen und festzustellen, welche nicht zu den Zielgruppen gehörende Art ihm möglicherweise ausgesetzt ist oder wird.

Unter nicht extrahierbaren Rückständen sind chemische Stoffe zu verstehen, die aus der Verwendung eines Pflanzenschutzmittels gemäß guter landwirtschaftlicher Praxis stammen und durch Verfahren, welche die chemische Natur dieser Rückstände nicht bedeutend verändern, nicht extrahiert werden können. Durch Stoffwechselprozesse entstandene Bruchstücke, die zu natürlichen Produkten führen, gelten nicht als nicht extrahierbare Rückstände.

7.1.1.1.1. Aerober Abbau

Veranlassung

Der (die) Abbauweg(e) ist (sind) stets anzugeben, außer wenn die Art und Weise, in der wirkstoffhaltige Zubereitungen verwendet werden, eine Bodenkontaminierung ausschließen, beispielsweise bei Verwendung im Vorratsschutz oder bei Wundbehandlungen von Bäumen.

Versuchsbedingungen

Der (die) Abbauweg(e) muss (müssen) für einen Boden angegeben werden.

Die Ergebnisse sind in Form schematischer Zeichnungen mit den jeweiligen Abbauwegen (Abbauschema) und in Form einer Bilanz darzustellen, die die Verteilung der radioaktiven Markierung in Abhängigkeit von der Zeit für folgende Stoffe zeigt:

- Wirkstoff;
- CO₂;
- flüchtige Verbindungen außer CO₂;
- einzelne identifizierte Umwandlungsprodukte;
- nicht identifizierte, extrahierbare Verbindungen und
- nicht extrahierbare Bodenrückstände.

Die Untersuchung der Abbauwege muss alle möglichen Schritte einschließen, um die nach 100 Tagen entstandenen nicht extrahierbaren Bodenrückstände zu charakterisieren und quantifizieren, sofern 70 % der angewandten Wirkstoffmenge überschritten werden. Die anzuwendenden Verfahren und Methoden werden am besten von Fall zu Fall ausgewählt. Sollten die betreffenden Verbindungen nicht beschrieben werden, so ist dies zu rechtfertigen.

Normalerweise beträgt die Untersuchungsdauer 120 Tage, sofern die Gehalte an nicht extrahierbaren Rückständen und CO₂ nicht bereits nach einem kürzeren Zeitraum Werte annehmen, die eine verlässliche Extrapolation auf 100 Tage zulassen.

Testleitlinie

SETAC — Verfahren zur Beurteilung des Verbleibs in der Umwelt und der Umwelttoxizität von Pflanzenschutzmitteln ⁽¹⁾.

7.1.1.1.2. Ergänzende Untersuchungen

— Anaerober Abbau

Veranlassung

Es ist über eine Untersuchung zum Abbau unter anaeroben Bedingungen zu berichten, es sei denn, es kann gerechtfertigt werden, dass die wirkstoffhaltigen Pflanzenschutzmittel wahrscheinlich nicht unter anaeroben Bedingungen verwendet werden.

Versuchsbedingungen und -richtlinie

Es gelten die gleichen Vorschriften wie für die entsprechenden Abschnitte von Nummer 7.1.1.1.1.

— Photolyse im Boden

Veranlassung

Über eine Untersuchung zur Photolyse im Boden ist zu berichten, sofern nicht gerechtfertigt werden kann, dass der Wirkstoff wahrscheinlich nicht an der Bodenoberfläche abgelagert wird.

Testleitlinie

SETAC — Verfahren zur Beurteilung des Verbleibs in der Umwelt und der Umwelttoxizität von Pflanzenschutzmitteln.

7.1.1.2. Abbaugeschwindigkeit

7.1.1.2.1. Laboruntersuchungen

Zweck der Prüfung

Die Untersuchungen über den Abbau im Boden müssen eine bestmögliche Abschätzung der Zeit zulassen, in der unter Laborbedingungen 50 % und 90 % des Wirkstoffs (DT_{50lab} und DT_{90lab}), der relevanten Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte abgebaut werden.

⁽¹⁾ SETAC = Society of Environmental Toxicology and Chemistry, 1995: Procedures for Assessing the Environmental Fate and Ecotoxicology of Pesticides, ISBN 90-5607- 002-9.

— *Aerober Abbau*

Veranlassung

Über die Abbaugeschwindigkeit im Boden ist stets zu berichten, außer wenn die Art und Weise, in der wirkstoffhaltige Pflanzenschutzmittel verwendet werden, eine Bodenkontamination ausschließen, beispielsweise bei Verwendung im Vorratsschutz oder bei Wundbehandlungen von Bäumen.

Versuchsbedingungen

Die Geschwindigkeit des aeroben Abbaus des Wirkstoffs muss zusätzlich zu dem in Nummer 7.1.1.1.1 genannten Bodentyp für drei Bodentypen angegeben werden.

Um den Temperatureinfluss auf den Abbau zu bestimmen, ist ein ergänzender Versuch bei 10 °C an einem Bodentyp durchzuführen, der auch für die Abbauuntersuchung bei 20 °C verwendet wurde, bis ein validiertes Berechnungsmodell der Europäischen Union zur Extrapolierung der Abbaugeschwindigkeit bei niedrigen Temperaturen verfügbar ist.

Normalerweise dauert die Untersuchung 120 Tage, sofern nicht mehr als 90 % des Wirkstoffs vor Ablauf dieses Zeitraums abgebaut sind.

Über vergleichbare Untersuchungen an drei Bodentypen ist für alle relevanten Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte zu berichten, die im Boden vorkommen und die zu irgendeinem Zeitpunkt mit mehr als 10 % der aufgewendeten Wirkstoffmenge auftreten, es sei denn, ihre DT_{50} -Werte konnten aus den Ergebnissen der Abbauuntersuchungen mit dem Wirkstoff abgeleitet werden.

Testleitlinie

SETAC — Verfahren zur Beurteilung des Verbleibs in der Umwelt und der Umwelttoxizität von Pflanzenschutzmitteln.

— *Anaerober Abbau*

Veranlassung

Über die Geschwindigkeit des anaeroben Abbaus des Wirkstoffs ist zu berichten, wenn eine Untersuchung über den anaeroben Abbau gemäß Nummer 7.1.1.1.2 vorgelegt werden muss.

Versuchsbedingungen

Die Geschwindigkeit des anaeroben Abbaus des Wirkstoffs ist in dem Bodentyp durchzuführen, der in der Untersuchung zum aeroben Abbau gemäß Nummer 7.1.1.1.2 verwendet wurde.

Normalerweise dauert die Untersuchung 120 Tage, sofern nicht mehr als 90 % des Wirkstoffs vor Ablauf dieses Zeitraums abgebaut sind.

Über vergleichbare Untersuchungen an einem Bodentyp ist für alle relevanten Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte, die im Boden vorkommen und die zu irgendeinem Zeitpunkt während der Untersuchung mit mehr als 10 % der angewendeten Wirkstoffmenge auftreten, zu berichten, es sei denn, ihre DT_{50} -Werte konnten aus den Ergebnissen der Abbauuntersuchungen mit dem Wirkstoff abgeleitet werden.

Testleitlinie

SETAC — Verfahren zur Beurteilung des Verbleibs in der Umwelt und der Umwelttoxizität von Pflanzenschutzmitteln.

7.1.1.2.2. Felduntersuchungen

— *Untersuchungen zum Bodenabbau*

Zweck der Prüfung

Die Untersuchungen zum Bodenabbau müssen eine bestmögliche Abschätzung der Zeit erlauben, nach der unter Feldbedingungen 50 % und 90 % des Wirkstoffs (DT_{50f} und DT_{90f}) abgebaut sind. Gegebenenfalls sind Angaben zu den relevanten Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukten zu machen.

Veranlassung

Die Untersuchungen müssen immer durchgeführt werden, wenn der bei 20 °C und bei einer Bodenfeuchte entsprechend einem pF-Wert von 2-2,5 (Saugspannung) ermittelte DT_{50lab} -Wert größer als 60 Tage ist.

Sollen die wirkstoffhaltigen Pflanzenschutzmittel in kalten Klimaten verwendet werden, so sind die Untersuchungen durchzuführen, falls der bei 10 °C und bei einer Bodenfeuchte entsprechend einem pF-Wert von 2-2,5 (Saugspannung) ermittelte DT_{50lab} -Wert größer als 90 Tage ist.

Versuchsbedingungen

Es müssen Einzeluntersuchungen an einer Reihe von repräsentativen Böden (normalerweise vier unterschiedliche Bodentypen) fortgeführt werden, bis mehr als 90 % der Aufwandmenge abgebaut sind. Diese Untersuchungen dauern höchstens 24 Monate.

Testleitlinie

SETAC — Verfahren zur Beurteilung des Verbleibs in der Umwelt und der Umwelttoxizität von Pflanzenschutzmitteln.

— Untersuchung über Bodenrückstände

Zweck der Prüfung

Die Untersuchungen über Bodenrückstände müssen eine Abschätzung der Rückstandsgehalte ermöglichen, die im Boden bei der Ernte oder zum Zeitpunkt der Aussaat oder des Auspflanzens der Folgekultur vorhanden sind.

Veranlassung

Untersuchungen über die Bodenrückstände sind zu berichten, wenn der DT_{50lab} -Wert größer als ein Drittel des Zeitraums zwischen Anwendung und Ernte beträgt und wenn eine Aufnahme durch die Folgekultur möglich ist, es sei denn, die Bodenrückstände bei der Aussaat oder bei der Auspflanzung der Folgekultur können zuverlässig aus den Daten der Untersuchungen zum Bodenabbau abgeschätzt werden, oder es kann gerechtfertigt werden, dass diese Rückstände weder phytotoxisch sind noch unannehmbare Rückstände in Folgekulturen hinterlassen.

Versuchsbedingungen

Es sind Einzeluntersuchungen bis zur Ernte oder bis zur Aussaat oder zum Auspflanzen der Folgekultur fortzuführen, bis mehr als 90 % der Aufwandmenge abgebaut sind.

Testleitlinie

SETAC — Verfahren zur Beurteilung des Verbleibs in der Umwelt und der Umwelttoxizität von Pflanzenschutzmitteln.

— Untersuchungen zur Akkumulation im Boden

Zweck der Prüfung

Die Untersuchungen müssen ausreichend Daten zur Beurteilung der Möglichkeit einer Akkumulation der Rückstände des Wirkstoffs und relevanten Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte liefern.

Veranlassung

Wird aufgrund der Untersuchungen zum Abbau im Boden festgestellt, dass der DT_{90} -Wert größer als 1 Jahr ist und ist eine wiederholte Anwendung entweder in der gleichen Wachstumsperiode oder in den darauf folgenden Jahren vorgesehen, so muss die Möglichkeit einer Akkumulierung von Rückständen im Boden sowie die Höhe, bei der ein Konzentrationsplateau erreicht ist, untersucht werden, sofern nicht durch eine Modellberechnung oder eine andere geeignete Bewertungsmethode verlässliche Informationen vorgelegt werden können.

Versuchsbedingungen

Es sind Langzeit-Felduntersuchungen an zwei relevanten Böden unter Einbeziehung von Mehrfachanwendungen durchzuführen.

Bevor diese Untersuchungen durchgeführt werden, muss der Antragsteller bei den zuständigen Behörden eine Zustimmung über die Art der durchzuführenden Untersuchungen einholen.

7.1.2. Adsorption und Desorption

Zweck der Prüfung

Die vorgelegten und alle weiteren maßgeblichen Daten und Angaben müssen ausreichen, um den Adsorptionskoeffizienten des Wirkstoffs sowie der relevanten Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte zu ermitteln.

Veranlassung

Über die Untersuchung ist stets zu berichten, außer wenn die Art und Weise, in der wirkstoffhaltige Zubereitungen verwendet werden, eine Bodenkontaminierung ausschließen, beispielsweise bei Verwendung im Vorratsschutz oder bei Wundbehandlungen von Bäumen.

Versuchsbedingungen

Die Untersuchungen über den Wirkstoff müssen für vier Bodentypen berichtet werden.

Über vergleichbare Untersuchungen zu mindestens drei Bodentypen ist für alle relevanten Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte zu berichten, die zu irgendeinem Zeitpunkt in Untersuchungen zum Abbau im Boden mit mehr als 10 % der aufgewendeten Wirkstoffmenge auftreten.

Versuchsleitlinie

OECD-Prüfrichtlinie 106.

7.1.3. *Mobilität im Boden*7.1.3.1. *Säulenversickerungsuntersuchungen**Zweck der Prüfungen*

Die Untersuchung muss ausreichend Daten liefern, um die Mobilität und die Versickerungsneigung des Wirkstoffs sowie gegebenenfalls der relevanten Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte abzuschätzen.

Veranlassung

Es sind Untersuchungen an vier Böden durchzuführen, wenn die Adsorptions- und Desorptionsuntersuchungen gemäß Nummer 7.1.2 keinen verlässlichen Adsorptionskoeffizienten ergeben.

Testleitlinie

SETAC — Verfahren zur Beurteilung des Verbleibs in der Umwelt und der Umwelttoxizität von Pflanzenschutzmitteln.

7.1.3.2. *Säulenversickerung mit gealterten Rückständen**Zweck der Prüfung*

Die Untersuchung muss ausreichend Daten liefern, um die Mobilität und die Versickerungsneigung der relevanten Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte abzuschätzen.

Veranlassung

Die Untersuchung ist stets durchzuführen, außer wenn

- die Art und Weise, in der wirkstoffhaltige Zubereitungen verwendet werden, eine Bodenkontaminierung ausschließen, beispielsweise bei Verwendung im Vorratsschutz oder bei Wundbehandlungen von Bäumen, oder wenn
- besondere Untersuchungen über die Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte gemäß Nummer 7.1.2 oder 7.1.3.1 durchgeführt wurden.

Versuchsbedingungen

Der oder die Alterungszeiträume müssen unter Beachtung der Abbauege des Wirkstoffs und seiner Metaboliten bestimmt werden, um sicherzustellen, dass zum Zeitpunkt der Versickerung ein entsprechendes Spektrum der Metaboliten vorhanden ist.

Testleitlinie

SETAC — Verfahren zur Beurteilung des Verbleibs in der Umwelt und der Umwelttoxizität von Pflanzenschutzmitteln.

7.1.3.3. *Lysimeteruntersuchungen oder Felduntersuchungen zur Versickerung**Zweck der Prüfungen*

Die Untersuchungen müssen Daten liefern über:

- die Mobilität im Boden;

- das Potenzial zur Versickerung in das Grundwasser;
- die potenzielle Verteilung im Boden.

Veranlassung

Es muss durch Sachverständige entschieden werden, ob Lysimeteruntersuchungen oder Felduntersuchungen zur Versickerung durchzuführen sind, wobei die Ergebnisse der Untersuchungen zum Abbau und der sonstigen Mobilitätsuntersuchungen sowie die voraussichtlichen Umweltkonzentrationen im Grundwasser (PEC_{GW} -Wert), die gemäß Abschnitt 9 des Anhangs der Verordnung (EU) Nr. 545/2011 ermittelt wurden, zu berücksichtigen sind. Die Art und die Bedingungen der durchzuführenden Untersuchung sind mit den zuständigen Behörden zu erörtern.

Versuchsbedingungen

Die Planung der Versuchsanlage und der Einzeluntersuchungen ist sorgfältig durchzuführen, damit die gewonnenen Ergebnisse für Abschätzungszwecke verwendet werden können. Die Untersuchungen müssen den realistisch ungünstigsten Fall abdecken, wobei Bodentyp, Klimabedingungen, Aufwandmenge sowie Häufigkeit und Zeitraum der Anwendung zu berücksichtigen sind.

Das Wasser, das aus der Bodensäule austritt, muss in geeigneten Abständen analysiert werden, während die Rückstände im Pflanzenmaterial bei der Ernte zu bestimmen sind. Bei Versuchsende müssen die Rückstände im Bodenprofil in mindestens 5 Schichten bestimmt werden. Zwischenzeitliche Probenahmen sind zu vermeiden, da das Entfernen von Pflanzen (außer bei der Ernte gemäß der üblichen landwirtschaftlichen Praxis) und Bodenkernen den Versickerungsprozess beeinflusst.

Niederschläge, Boden- und Lufttemperaturen müssen regelmäßig (mindestens wöchentlich) aufgezeichnet werden.

— *Lysimeteruntersuchungen*

Versuchsbedingungen

Die Lysimeter müssen mindestens 100 cm, höchstens aber 130 cm tief sein. Der Bodenmonolith muss ungestört sein und die Bodentemperaturen müssen denen im Feld ähneln. Gegebenenfalls ist zusätzlich zu bewässern, um ein optimales Pflanzenwachstum sicherzustellen und zu gewährleisten, dass die Infiltrationsmenge den Regionen ähneln, für die eine Zulassung beantragt wird. Muss der Boden während der Untersuchung aus ackerbaulichen Gründen bearbeitet werden, so darf die Bearbeitungsgrenze nicht tiefer als 25 cm liegen.

— *Feldversuche zur Versickerung*

Versuchsbedingungen

Der Grundwasserstand der Versuchsfelder ist anzugeben. Falls im Boden während der Untersuchung Risse beobachtet werden, so ist dies ausführlich zu beschreiben.

Die Anzahl und Lage der Vorrichtungen für die Wasserprobenahme ist besonders sorgfältig zu planen. Die Anordnung dieser Vorrichtungen im Boden darf nicht zur Bildung eines präferenziellen Flusses führen.

Testleitlinie

SETAC — Verfahren zur Beurteilung des Verbleibs in der Umwelt und der Umwelttoxizität von Pflanzenschutzmitteln.

7.2. *Verbleib und Verhalten im Wasser und in der Luft*

Zweck der Prüfungen

Die vorgelegten und die weiteren maßgeblichen Daten und Angaben über eine oder mehrere wirkstoffhaltige Zubereitungen müssen ausreichen, um Folgendes festzustellen oder abzuschätzen:

- Persistenz in Wassersystemen (Bodensediment und Wasser einschließlich suspendierter Teilchen);
- das Ausmaß der Gefährdung von Wasser, Sedimentlebewesen und Luft;
- Potenzial für eine Kontaminierung des Oberflächenwassers und des Grundwassers.

7.2.1. *Abbauweg und -geschwindigkeit in aquatischen Systemen (sofern nicht unter Nummer 2.9 erfasst)*

Zweck der Prüfungen

Die vorgelegten und die weiteren maßgeblichen Daten und Angaben müssen ausreichen, um

- die anteilmäßige Bedeutung der jeweiligen Abbauwege (Verhältnis von chemischem zu biologischem Abbau) zu ermitteln;
- gegebenenfalls die einzelnen vorhandenen Bestandteile zu ermitteln;
- das relative Verhältnis der vorhandenen Bestandteile und ihre Verteilung zwischen Wasser, einschließlich suspendierter Teilchen, und Sediment zu ermitteln, und
- den betreffenden Bodenrückstand zu bestimmen und festzustellen, welche nicht zu den Zielgruppen gehörende Art ihm möglicherweise ausgesetzt ist oder sein könnte.

7.2.1.1. *Hydrolytischer Abbau*

Veranlassung

Die Untersuchung ist stets für alle relevanten Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte durchzuführen, die zu irgendeinem Zeitpunkt mit mehr als 10 % der angewendeten Wirkstoffmenge auftreten, sofern die Untersuchung gemäß Nummer 2.9.1 keine ausreichenden Daten über ihren Abbau liefert.

Versuchsbedingungen und -leitlinie

Es gelten die gleichen Bedingungen wie in den entsprechenden Abschnitten unter Nummer 2.9.1.

7.2.1.2. *Photochemischer Abbau*

Veranlassung

Die Untersuchung ist stets für alle relevanten Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte durchzuführen, die zu irgendeinem Zeitpunkt mit mehr als 10 % der aufgewendeten Wirkstoffmenge auftreten, sofern die Untersuchungen gemäß Nummer 2.9.2 und Nummer 2.9.3 keine ausreichenden Daten über ihren Abbau liefern.

Versuchsbedingungen

Es gelten die gleichen Bedingungen wie in den entsprechenden Abschnitten unter Nummer 2.9.2 und Nummer 2.9.3.

7.2.1.3. *Biologischer Abbau*

7.2.1.3.1. *Leichte biologische Abbaubarkeit*

Veranlassung

Diese Untersuchung muss stets durchgeführt werden, es sei denn, sie wird gemäß Teil 4 des Anhangs I der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 nicht verlangt.

Versuchsleitlinie

Methode C 4 gemäß der Verordnung (EG) Nr. 440/2008.

7.2.1.3.2. *Wasser-/Sedimentuntersuchung*

Veranlassung

Über die Untersuchung muss berichtet werden, sofern nicht gerechtfertigt werden kann, dass das Oberflächenwasser keinesfalls kontaminiert werden kann.

Testleitlinie

SETAC — Verfahren zur Beurteilung des Verbleibs in der Umwelt und der Umwelttoxizität von Pflanzenschutzmitteln.

7.2.1.4. *Abbau in der gesättigten Zone*

Veranlassung

Die Abbauraten in der gesättigten Zone für die Wirkstoffe, ihre relevanten Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte können nützliche Angaben über den Verbleib dieser Stoffe im Grundwasser liefern.

Versuchsbedingungen

Es muss durch Sachverständige entschieden werden, ob diese Angaben notwendig sind. Vor Durchführung dieser Untersuchungen muss der Antragsteller bei den zuständigen Behörden die Zustimmung über die Art der durchzuführenden Untersuchungen einholen.

7.2.2. Abbauweg und -geschwindigkeit in der Luft (sofern nicht unter Nummer 2.10 erfasst)

Zweckdienliche Leitlinien sind im Bericht der FOCUS ⁽¹⁾ -Arbeitsgruppe zu Pestiziden in der Luft mit dem Titel „Pesticides in Air: Considerations for Exposure Assessment“ (2008) („Pestizide in der Luft: Überlegungen zur Bewertung der Exposition“) enthalten.

7.3. Definition des Rückstands

In Kenntnis der chemischen Zusammensetzung von Rückständen, die aufgrund der Verwendung oder der vorgeschlagenen Verwendung eines wirkstoffhaltigen Pflanzenschutzmittels im Boden, im Wasser oder in der Luft vorkommen, ist ein Vorschlag für die Definition des Rückstands unter Berücksichtigung sowohl der gefundenen Gehalte als auch ihrer toxikologischen und ihrer Bedeutung für die Umwelt vorzulegen.

7.4. Überwachungsdaten (Monitoring-Daten)

Die verfügbaren Daten zur Überwachung über den Verbleib und das Verhalten des Wirkstoffs und der relevanten Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte sind zu berichten.

8. Ökotoxikologische Untersuchungen

Einleitung

- i) Die vorgelegten Daten zusammen mit den Angaben über eine oder mehrere wirkstoffhaltige Zubereitungen müssen ausreichen, um eine Beurteilung der Auswirkungen auf die nicht zu den Zielgruppen gehörenden Arten (Flora und Fauna) zu erlauben, die dem Wirkstoff, seinen Metaboliten Abbau- und Reaktionsprodukten bei vorgesehener Verwendung wahrscheinlich ausgesetzt sind, sofern diese für die Umwelt von Bedeutung sind. Die Auswirkungen können aufgrund einmaliger, andauernder oder wiederholter Exposition eintreten und reversibel oder irreversibel sein.
- ii) Insbesondere müssen die Daten über den Wirkstoff, die übrigen maßgeblichen Angaben und die Angaben über eine oder mehrere wirkstoffhaltige Zubereitungen ausreichen, um
 - entscheiden zu können, ob der Wirkstoff genehmigt werden kann;
 - geeignete Bedingungen oder Beschränkungen für eine Genehmigung festzulegen;
 - eine Bewertung der Kurz- und Langzeitgefährdung der nicht zu den Zielgruppen gehörenden Arten, Populationen, Lebensgemeinschaften bzw. der beteiligten Prozesse zu ermöglichen;
 - den Wirkstoff hinsichtlich des Gefährdungspotenzials einzustufen;
 - die Vorkehrungen zum Schutz der nicht zu den Zielgruppen gehörenden Arten anzugeben;
 - die auf Verpackungen (Behältnissen) anzugebenden Gefahrensymbole und Gefahrenbezeichnungen sowie die entsprechenden Gefahren- und Sicherheitshinweise zum Schutz der Umwelt festzulegen.
- iii) Alle möglicherweise nachteiligen Auswirkungen, die während den routinemäßigen ökotoxikologischen Untersuchungen auftreten, sind anzugeben; ferner müssen — falls dies von den zuständigen Behörden verlangt wird — ergänzende Untersuchungen durchgeführt und beschrieben werden, mit deren Hilfe gegebenenfalls die wahrscheinlich beteiligten Wirkungsmechanismen und die Bedeutung dieser Auswirkungen aufgedeckt werden können. Sämtliche verfügbaren biologischen Daten und Angaben, die für die Bewertung des ökotoxikologischen Profils des Wirkstoffs von Bedeutung sind, müssen ebenfalls angegeben werden.
- iv) Die Angaben über Verbleib und Verhalten in der Umwelt, die gemäß Abschnitt 7 Nummern 7.1 bis 7.4 zu ermitteln und vorzulegen sind, sowie die gemäß Abschnitt 6 gewonnenen und vorgelegten Angaben zu Rückstandsgehalten in Pflanzen, haben für die Bewertung der Auswirkungen auf die nicht zu den Zielgruppen gehörenden Arten eine zentrale Bedeutung, da sie zusammen mit den Angaben über die Zubereitung und ihre Verwendung Auskunft über die Art und das Ausmaß einer möglichen Exposition geben. Die gemäß Abschnitt 5 Nummern 5.1 bis 5.8 vorgelegten toxikokinetischen und toxikologischen Untersuchungen und Angaben liefern wichtige Informationen über die Toxizität für Wirbeltiere und die daran beteiligten Prozesse.

⁽¹⁾ Forum for the Co-ordination of pesticide fate models and their Use (Forum für die Koordinierung von Modellen zum Verbleib von Pestiziden und zu ihrer Anwendung)

- v) Gegebenenfalls sind bei der Versuchsplanung und Datenanalyse geeignete statistische Verfahren zu verwenden. Alle Einzelheiten der statistischen Analyse müssen berichtet werden (z. B. sind alle Punktschätzungen mit Konfidenzbereichen und vorzugsweise genaue p-Werte anstelle der Aussage signifikant/nicht signifikant anzugeben).

Testsubstanz

- vi) Es muss eine genaue Beschreibung (Spezifikation) der verwendeten Substanz gemäß Abschnitt 1 Nummer 11 beigefügt werden. Werden Untersuchungen mit dem Wirkstoff durchgeführt, so muss die verwendete Substanz der Spezifikation entsprechen, die zur Herstellung der zuzulassenden Zubereitungen verwendet wird, außer wenn radioaktiv markiertes Material verwendet wird.
- vii) Werden Untersuchungen mit einem im Labor oder in einer Versuchsanlage hergestellten Wirkstoff durchgeführt, so müssen sie mit dem Wirkstoff in seiner später hergestellten Form wiederholt werden, sofern nicht nachgewiesen werden kann, dass die verwendete Testsubstanz für die Zwecke der Umweltprüfung und -bewertung im Wesentlichen gleich beschaffen ist. In Zweifelsfällen sind geeignete Zusatzstudien durchzuführen, die als Grundlage für die Entscheidung dienen, ob die Untersuchungen wiederholt werden müssen.
- viii) Bei Untersuchungen, in denen die Wirkstoffapplikation über einen bestimmten Zeitraum erfolgt, ist vorzugsweise eine einzelne Wirkstoffpartie zu verwenden, sofern die Wirkstoffstabilität dies erlaubt.

Werden für eine Untersuchung unterschiedliche Dosierungen benötigt, so ist die Beziehung zwischen Dosis und nachteiliger Auswirkung anzugeben.

- ix) Bei Fütterungsversuchen muss die durchschnittlich erreichte Gesamtdosis, wenn möglich auch die Dosis in mg/kg Körpergewicht angegeben werden. Bei Verabreichung mit dem Futter muss die Testsubstanz gleichmäßig im Futter verteilt sein.
- x) Es kann erforderlich werden, die Metaboliten, Abbau- oder Reaktionsprodukte getrennt zu untersuchen, wenn diese Produkte ein signifikantes Risiko für die nicht zu den Zielgruppen gehörenden Organismen darstellen und wenn ihre Auswirkungen anhand der verfügbaren Ergebnisse der Untersuchungen mit dem Wirkstoff nicht beurteilt werden können. Vor Durchführung dieser Untersuchungen müssen die Angaben der Abschnitte 5, 6 und 7 berücksichtigt werden.

Testorganismen

- xi) Damit die Signifikanz der erhaltenen Versuchsergebnisse, einschließlich der intrinsischen Toxizität und der die Toxizität beeinflussenden Faktoren beurteilt werden kann, ist in den unterschiedlichen Toxizitätsversuchen, sofern möglich, stets der gleiche Stamm (oder aufgezeichnete Ursprung) der jeweiligen Arten zu verwenden.

8.1. Auswirkungen auf Vögel

8.1.1. Akute orale Toxizität

Zweck der Prüfung

Der Versuch muss gegebenenfalls die LD₅₀-Werte, die tödliche Schwellendosis, Ansprech- und Erholungszeiten und einen NOEL-Wert ergeben sowie die relevanten pathologischen Gesamtbefunde einbeziehen.

Veranlassung

Die möglichen Auswirkungen des Wirkstoffs auf Vögel müssen stets untersucht werden, es sei denn, der Wirkstoff wird nur in Zubereitungen für die ausschließliche Verwendung in geschlossenen Räumen (z. B. Gewächshaus oder Lebensmittellager) verwendet.

Versuchsbedingungen

Die akute orale Toxizität des Wirkstoffs muss an einer Wachtelart (Japanische Wachtel — *Coturnix coturnix japonica* — oder Bobwhite — *Colinus virginianus* —) oder an Wildenten (*Anas platyrhynchos*) festgestellt werden. Die höchste Versuchsdosis sollte nicht über 2 000 mg/kg Körpergewicht liegen.

Testleitlinie

SETAC — Verfahren zur Beurteilung des Verbleibs in der Umwelt und der Umwelttoxizität von Pflanzenschutzmitteln.

8.1.2. Kurzzeittoxizität bei Aufnahme mit dem Futter

Zweck der Prüfung

Die Untersuchung muss gegebenenfalls die Kurzzeittoxizität bei Aufnahme mit dem Futter (LC_{50} -Werte, geringste tödliche Dosis (LLC), gegebenenfalls wirkungsfreie Konzentrationen (NOEC), Ansprech- und Erholungszeiten) beschreiben und die relevanten pathologischen Gesamtbefunde einbeziehen.

Veranlassung

Die Toxizität bei Aufnahme (5 Tage) des Wirkstoffs mit dem Futter muss stets an einer Vogelart ermittelt werden, sofern nicht eine Untersuchung gemäß Nummer 8.1.3 durchgeführt wird. Beträgt der akute NOEL-Wert weniger als 500 mg/kg Körpergewicht oder liegt der Kurzzeit-NOEC-Wert bei weniger als 500 mg/kg Futter, so ist der Versuch an einer zweiten Art durchzuführen.

Versuchsbedingungen

Die erste untersuchte Art muss entweder eine Wachtelart oder eine Wildente sein. Wenn eine zweite Art untersucht werden muss, so darf sie nicht mit der ersten verwandt sein.

Testleitlinie

Die Untersuchung muss gemäß dem OECD-Verfahren 205 durchgeführt werden.

8.1.3. Subchronische Toxizität und Reproduktion

Zweck der Prüfung

Durch die Untersuchung müssen die subchronische Toxizität und die Reproduktionstoxizität des Wirkstoffs an Vögeln ermittelt werden.

Veranlassung

Die subchronische und die Reproduktionstoxizität des Wirkstoffs muss an Vögeln untersucht werden, sofern nicht nachgewiesen werden kann, dass eine andauernde oder wiederholte Exposition von adulten Tieren oder Nistplätzen während der Brutzeit unwahrscheinlich ist.

Testleitlinie

Die Untersuchung muss gemäß dem OECD-Verfahren 206 durchgeführt werden.

8.2. Auswirkungen auf Wasserlebewesen

Die Daten der Untersuchungen gemäß den Nummern 8.2.1, 8.2.4 und 8.2.6 müssen für jeden Wirkstoff selbst dann vorgelegt werden, wenn nicht zu erwarten ist, dass das Pflanzenschutzmittel mit diesem Wirkstoff bei bestimmungsgemäßer Verwendung in das Oberflächenwasser gelangen kann. Diese Daten sind gemäß Anhang I Teil 4 der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 erforderlich.

Die vorgelegten Informationen müssen durch Analysedaten zur Konzentration der Testsubstanz im Testmedium gestützt werden.

8.2.1. Akute Toxizität für Fische

Zweck der Prüfung

Die Untersuchung muss die akute Toxizität (LC_{50}) und Einzelheiten zu den beobachteten Auswirkungen liefern.

Veranlassung

Diese Untersuchung ist stets durchzuführen.

Versuchsbedingungen

Die akute Toxizität des Wirkstoffs muss für die Regenbogenforelle (*Oncorhynchus mykiss*) und für eine Warmwasserschicht bestimmt werden. Müssen die Untersuchungen mit Metaboliten, Abbau- oder Reaktionsprodukten durchgeführt werden, so muss die verwendete Art empfindlicher als die beiden mit dem Wirkstoff getesteten Arten sein.

Testleitlinie

Die Untersuchung muss gemäß dem Anhang der Verordnung (EG) Nr. 440/2008, Verfahren C 1, durchgeführt werden.

8.2.2. Chronische Toxizität bei Fischen

Veranlassung

Eine Untersuchung zur chronischen Toxizität muss stets durchgeführt werden, sofern nicht gerechtfertigt werden kann, dass eine andauernde oder wiederholte Exposition von Fischen unwahrscheinlich ist, oder sofern keine geeignete Mikro- oder Mesokosmosuntersuchung verfügbar ist.

Es muss durch Sachverständige entschieden werden, welche Untersuchung durchzuführen ist. Insbesondere bei Wirkstoffen, die Anlass zu besonderer Besorgnis geben (hinsichtlich der Toxizität des Wirkstoffs für Fische oder bezüglich der möglichen Exposition) muss der Antragsteller die Genehmigung der zuständigen Behörden zu der Art der durchzuführenden Untersuchung einholen.

Eine Toxizitätsuntersuchung an Jungstadien von Fischen könnte angezeigt sein, wenn der Biokonzentrationsfaktor zwischen 100 und 1 000 liegt oder wenn der EC₅₀-Wert des Wirkstoffs kleiner als 0,1 mg/l ist.

Eine Lebenszyklusuntersuchung an Fischen könnte angemessen sein, wenn

- der Biokonzentrationsfaktor größer als 1 000 ist und die Elimination des Wirkstoffs bei einer 14-tägigen Ausscheidungsphase weniger als 95 % beträgt oder
- wenn die Substanz in Wasser oder im Sediment stabil ist (DT₉₀ > 100 Tage).

Die Untersuchung zur chronischen Toxizität an Jungfischen ist nicht erforderlich, wenn eine Toxizitätsuntersuchung an den Jungstadien von Fischen oder eine Lebenszyklusuntersuchung an Fischen durchgeführt wurde. Weiterhin ist eine Untersuchung an den Jungstadien von Fischen nicht erforderlich, wenn eine Lebenszyklusuntersuchung an Fischen durchgeführt wurde.

8.2.2.1. Toxizität bei Jungfischen

Zweck der Prüfung

Die Untersuchung muss Angaben über die Auswirkungen auf das Wachstum, die Schwellenwerte für tödliche und beobachtete Auswirkungen, den NOEC-Wert sowie alle Einzelheiten zu den beobachteten Auswirkungen liefern.

Versuchsbedingungen

Bei dieser Untersuchung sind junge Regenbogenforellen dem Wirkstoff über einen längeren Zeitraum (28 Tage) auszusetzen. Es sind Angaben über die Auswirkungen auf das Wachstum und das Verhalten der Tiere vorzulegen.

8.2.2.2. Toxizität bei Jungstadien von Fischen

Zweck der Prüfung

Die Untersuchung muss Angaben über die Auswirkungen auf die Entwicklung, das Wachstum und das Verhalten, den NOEC-Wert sowie Einzelheiten zu den beobachteten Auswirkungen auf die Jungstadien von Fischen liefern.

Testleitlinie

Die Untersuchung muss gemäß dem OECD-Verfahren 210 durchgeführt werden.

8.2.2.3. Lebenszyklusuntersuchungen an Fischen

Zweck der Prüfung

Die Untersuchung liefert Angaben über die Reproduktion der Elterngeneration und die Lebensfähigkeit der Nachkommengeneration.

Versuchsbedingungen

Vor Durchführung dieser Untersuchungen muss der Antragsteller die Zustimmung der zuständigen Behörden zur Art und zu den Bedingungen der durchzuführenden Untersuchungen einholen.

8.2.3. Biokonzentration bei Fischen

Zweck der Prüfung

Anhand dieser Untersuchung sind der für jede Testsubstanz berechnete Biokonzentrationsfaktor (BCF), die Aufnahmekonstante und die Ausscheidungskonstante sowie die jeweiligen Konfidenzbereiche zu ermitteln.

Veranlassung

Das Biokonzentrationspotenzial des Wirkstoffs, von Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukten, die sich im Fettgewebe verteilen können ($\log P_{ow}$ größer/gleich 3, vgl. Abschnitt 2 Nummer 2.8 oder andere bedeutsame Anzeichen einer Biokonzentration), muss untersucht und berichtet werden, sofern nicht gerechtfertigt werden kann, dass eine Exposition, die zur Biokonzentration führt, wahrscheinlich nicht stattfindet.

Testleitlinie

Die Untersuchung muss gemäß dem OECD-Verfahren 305E durchgeführt werden.

8.2.4. Akute Toxizität bei wirbellosen Wasserlebewesen

Zweck der Prüfung

Diese Untersuchung muss die akute Toxizität des Wirkstoffs nach 24 und 48 Stunden liefern, ausgedrückt als mittlere effektive Konzentration (EC_{50}) der Immobilisation, und gegebenenfalls die höchste Konzentration, bei der noch keine Immobilisation eintritt.

Veranlassung

Die akute Toxizität muss stets an *Daphnia* (vorzugsweise *Daphnia magna*) bestimmt werden. Sollen wirkstoffhaltige Pflanzenschutzmittel direkt in/an Oberflächengewässern verwendet werden, so sind zusätzliche Angaben für mindestens eine repräsentative Art jeder der folgenden Gruppen vorzulegen: Wasserinsekten, wasserbewohnende Krebstiere (eine nicht mit *Daphnia* verwandte Art) und wasserbewohnende Schnecken.

Testleitlinie

Die Untersuchung muss gemäß dem Anhang der Verordnung (EG) Nr. 440/2008, Verfahren C 2 durchgeführt werden.

8.2.5. Chronische Toxizität bei wirbellosen Wasserlebewesen

Zweck der Prüfung

Sofern möglich, muss die Untersuchung die EC_{50} -Werte für die Auswirkungen, z. B. auf die Immobilisation, die Reproduktion und die höchste Konzentration ergeben, bei der noch keine Auswirkungen auf die Mortalität und die Reproduktion eintreten (NOEC), sowie Einzelheiten der beobachteten Auswirkungen liefern.

Veranlassung

Es ist eine 21-tägige Untersuchung an *Daphnia* durchzuführen.

Versuchsbedingungen

Die Untersuchung an *Daphnia* muss sich über 21 Tage erstrecken.

Testleitlinie

Die Untersuchung muss gemäß dem OECD-Verfahren 202 Teil II durchgeführt werden.

8.2.6. Auswirkungen auf das Algenwachstum

Zweck der Prüfung

Die Untersuchung muss die EC_{50} -Werte für das Wachstum und die Wachstumsrate, NOEC-Werte und die Einzelheiten der beobachteten Auswirkungen ergeben.

Veranlassung

Mögliche Auswirkungen der Wirkstoffe auf das Algenwachstum sind stets zu berichten.

Bei Herbiziden ist eine Untersuchung an einer zweiten Art einer anderen taxonomischen Gruppe durchzuführen.

Testleitlinie

Die Untersuchung muss gemäß dem Anhang der Verordnung (EG) Nr. 440/2008, Verfahren C 3 durchgeführt werden.

8.2.7. Auswirkungen auf Sedimentlebewesen

Zweck der Prüfung

Mit dieser Untersuchung werden die Auswirkungen auf das Überleben und die Entwicklung (einschließlich der Auswirkungen auf das Auftreten der adulten Formen von *Chironomus*), die jeweiligen EC₅₀-Werte und die NOEC-Werte gemessen.

Veranlassung

Wenn aus den Angaben zu Verhalten und Verbleib in der Umwelt gemäß Abschnitt 7 hervorgeht, dass ein Wirkstoff wahrscheinlich ins Grundwassersediment übergeht und dort verbleibt, muss durch Sachverständige beurteilt werden, ob eine Untersuchung der akuten oder chronischen Toxizität für Sedimentlebewesen erforderlich ist. Dieses Sachverständigengutachten muss berücksichtigen, ob aufgrund eines Vergleichs des EC₅₀-Wertes gemäß den Nummern 8.2.4 und 8.2.5 mit den für wasserbewohnende Wirbellose gemäß Abschnitt 9 des Anhangs der Verordnung (EU) Nr. 545/2011 vorhergesagten Wirkstoffkonzentrationen im Sediment auch Auswirkungen auf sedimentbewohnende Wirbellose zu erwarten sind.

Versuchsbedingungen

Vor Durchführung dieser Untersuchungen muss der Antragsteller die Zustimmung der zuständigen Behörden zur Art und zu den Bedingungen der durchzuführenden Untersuchungen einholen.

8.2.8. Wasserpflanzen

Bei Herbiziden muss eine Untersuchung an Wasserpflanzen durchgeführt werden.

Vor Durchführung dieser Untersuchungen muss der Antragsteller die Zustimmung der zuständigen Behörden zur Art und zu den Bedingungen der durchzuführenden Untersuchungen einholen.

8.3. Auswirkungen auf Arthropoden

8.3.1. Bienen

8.3.1.1. Akute Toxizität

Zweck der Prüfung

Die Untersuchung muss die LD₅₀-Werte für die akute orale und die Kontaktexposition des Wirkstoffs liefern.

Veranlassung

Die möglichen Auswirkungen auf Bienen müssen untersucht werden, sofern die wirkstoffhaltigen Zubereitungen nicht ausschließlich dann verwendet werden, wenn Bienen wahrscheinlich nicht exponiert sind, beispielsweise:

- geschlossene Lebensmittellager;
- nicht-systemische Saatgutbehandlung;
- nicht-systemische Zubereitungen zur Bodenbehandlung;
- nicht-systemische Tauchbehandlung für Pflanzenmaterial und Zwiebeln;
- Wundbehandlung;
- Köder für Nager;
- Verwendung im Gewächshaus ohne Bestäubungsgerät.

Testleitlinie

Die Untersuchung muss gemäß der EPPO-Leitlinie 170 durchgeführt werden.

8.3.1.2. Fütterungsversuch mit Bienenlarven

Zweck der Prüfung

Diese Untersuchung muss ausreichende Daten zur Bewertung möglicher Risiken des Pflanzenschutzmittels für die Larven der Honigbiene erbringen.

Veranlassung

Die Untersuchung ist durchzuführen, wenn der Wirkstoff als Wachstumsförderer wirken könnte, sofern nicht gerechtfertigt werden kann, dass Bienenlarven wahrscheinlich nicht exponiert werden.

Testleitlinie

Die Untersuchung ist gemäß dem ICPBR-Verfahren durchzuführen (z. B. P.A. Oomen, A. de Ruijter und J. van der Steen: Method for honeybee brood feeding tests with insect growth-regulating insecticides. EPPO-Bulletin, Band 22, 613-616, 1992).

8.3.2. Andere Arthropoden

Zweck der Prüfung

Die Untersuchung muss ausreichende Daten ergeben, um die Toxizität (Mortalität und subletale Auswirkungen) des Wirkstoffs auf ausgewählte Arthropodenarten beurteilen zu können.

Veranlassung

Die Auswirkungen auf die nicht zu den Zielgruppen gehörenden Landarthropoden (z. B. Räuber oder Parasitoide von Schadorganismen) müssen untersucht werden. Die für diese Arten gewonnenen Informationen können auch dazu genutzt werden, um die potenzielle Toxizität für andere nicht zu den Zielgruppen gehörende Arten zu bestimmen, die das gleiche Umweltsegment bewohnen. Diese Angaben werden für alle Wirkstoffe verlangt, sofern die wirkstoffhaltigen Zubereitungen nicht ausschließlich in Situationen verwendet werden, in denen zu den Zielgruppen gehörende Arthropoden nicht exponiert werden, beispielsweise:

- geschlossene Lebensmittellager;
- Wundbehandlung;
- Köder für Nager.

Versuchsbedingungen

Die Untersuchung muss zunächst im Labor oder an einem künstlichen Substrat (z. B. Glasplatte bzw. Quarzsand) durchgeführt werden, es sei denn, nachteilige Auswirkungen können eindeutig aus anderen Untersuchungen vorhergesagt werden. In diesem Fall dürfen praxisgerechtere Substrate verwendet werden.

Es sind zwei empfindliche Standardarten, ein Parasitoid und eine Raubmilbe (z. B. *Aphidius rhopalosiphii* und *Typhlodromus pyri*), zu untersuchen. Zusätzlich müssen zwei weitere Arten, die für die vorgesehene Verwendung des Wirkstoffs relevant sein müssen, untersucht werden. Gegebenenfalls müssen sie die beiden anderen funktionalen Hauptgruppen, boden- und blattbewohnende Räuber, repräsentieren. Werden an Arten, die für die vorgesehene Verwendung des Wirkstoffs relevant sind, Auswirkungen festgestellt, so können weitere Untersuchungen im erweiterten Laborversuch/im Halbfreiland durchgeführt werden. Die entsprechenden Testarten sind anhand der Vorschläge auszuwählen, die im Dokument der SETAC — Guidance document on regulatory testing procedures for pesticides with non-target arthropods⁽¹⁾, aufgeführt sind. Die Untersuchungen sind mit einer Aufwandmenge durchzuführen, die der höchsten unter Freilandbedingungen empfohlenen Menge entspricht.

Testleitlinie

Gegebenenfalls sind die Untersuchungen nach geeigneten Leitlinien, die zumindest denjenigen im Dokument der SETAC — Guidance document on regulatory testing procedures for pesticides with non-target arthropods — entsprechen, durchzuführen.

8.4. Auswirkungen auf Regenwürmer

8.4.1. Akute Toxizität

Zweck der Prüfung

Mit dieser Untersuchung muss der LC₅₀-Wert des Wirkstoffs für Regenwürmer, sowie gegebenenfalls die höchste Konzentration, bei der noch keine Mortalität auftritt, und die geringste Konzentration, die 100 % Mortalität bewirkt, festgestellt werden. Sie muss daneben alle beobachteten morphologischen Auswirkungen und Auswirkungen auf das Verhalten einbeziehen.

⁽¹⁾ Aus dem Seminar ESCORT (European Standard Characteristics of beneficials Regulatory Testing), 28.-30. März 1994, ISBN 0-9522535-2-6.

Veranlassung

Die Auswirkungen auf Regenwürmer sind zu untersuchen, wenn wirkstoffhaltige Zubereitungen auf den Boden eingebracht werden oder ihn kontaminieren können.

Versuchsbedingungen

Die Untersuchung ist gemäß dem Anhang der Verordnung (EG) Nr. 440/2008, Verfahren C 8 (Toxizität für Regenwürmer: Prüfung in künstlichem Boden) durchzuführen.

8.4.2. Subletale Auswirkungen

Zweck der Prüfung

Die Untersuchung muss den NOEC-Wert und die Auswirkungen auf Wachstum, Reproduktion und Verhalten liefern.

Veranlassung

Wenn erwartet werden kann, dass Regenwürmer aufgrund der beabsichtigten Verwendungsweise der wirkstoffhaltigen Zubereitungen oder aufgrund ihres Verbleibs und Verhaltens im Boden ($DT_{90} > 100$ Tage) dem Wirkstoff oder größeren Mengen der Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte ständig oder wiederholt ausgesetzt werden, so ist durch Sachverständige zu beurteilen, ob ein sublethaler Test sinnvoll ist.

Versuchsbedingungen

Die Untersuchung ist an *Eisenia foetida* durchzuführen.

8.5. Auswirkungen auf nicht zu den Zielgruppen gehörende Bodenmikroorganismen

Zweck der Prüfung

Die Untersuchung muss ausreichend Daten liefern, um die Auswirkungen des Wirkstoffs auf die Aktivität der Bodenmikroorganismen bezüglich der Stickstoffumwandlung und der Kohlenstoffmineralisierung bewerten zu können.

Veranlassung

Die Untersuchung ist durchzuführen, wenn wirkstoffhaltige Zubereitungen auf den Boden ausgebracht werden oder den Boden bei der praktischen Anwendung kontaminieren können. Sind die Wirkstoffe in Zubereitungen zur Bodensterilisation enthalten, müssen die Untersuchungen so angelegt sein, dass die Wiederfindungsraten nach der Behandlung ermittelt werden können.

Versuchsbedingungen

Die Proben müssen aus Ackerboden frisch genommen werden. Der Boden darf in den vorangegangenen zwei Jahren nicht mit irgendwelchen Stoffen behandelt worden sein, die die Vielfalt und Menge der vorhandenen mikrobiellen Population dauerhaft nennenswert verändert haben könnten.

Testleitlinie

SETAC — Verfahren zur Beurteilung des Verbleibs in der Umwelt und der Umwelttoxizität von Pflanzenschutzmitteln.

8.6. Auswirkungen auf andere wahrscheinlich gefährdete, nicht zu den Zielgruppen gehörende Organismen (Flora und Fauna)

Es muss eine Zusammenfassung der verfügbaren Daten aus den vorangegangenen Untersuchungen geliefert werden, die zur Abschätzung der biologischen Aktivität und zur Bestimmung des Dosisbereichs (gleichgültig ob positiv oder negativ) verwendet wurden und die Angaben über andere nicht zu den Zielgruppen gehörende Tier- und Pflanzenarten liefern könnten. Ferner muss kritisch abgeschätzt werden, welche Bedeutung die Daten möglicherweise für die Auswirkungen auf die nicht zu den Zielgruppen gehörenden Arten haben.

8.7. Auswirkungen auf die biologische Abwasseraufbereitung

Die nachteiligen Auswirkungen auf die biologische Abwasseraufbereitung sind anzugeben, wenn Klärwerke durch die Verwendung wirkstoffhaltiger Pflanzenschutzmittel kontaminiert werden können.

9. Zusammenfassung und Bewertung der Abschnitte 7 und 8

10. Vorschläge mit entsprechender Begründung für die Einstufung und Kennzeichnung des Wirkstoffes gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008

— Gefahrensymbol(e),

— Gefahrenbezeichnungen,

— Gefahrenhinweise,

— Sicherheitshinweise.

11. **Unterlagen im Sinne von Teil A des Anhangs der Verordnung (EU) Nr. 545/2011 für ein repräsentatives Pflanzenschutzmittel**

TEIL B

MIKROORGANISMEN EINSCHLIEßLICH VIREN

Einleitung

- i) Wirkstoffe sind in Artikel 2 Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 definiert als chemische Stoffe und Mikroorganismen, einschließlich Viren.

Dieser Teil regelt, welche Daten im Einzelnen zu Wirkstoffen aus Mikroorganismen, einschließlich Viren, mitzuteilen sind.

Der Begriff „Mikroorganismus“ im Sinne des Artikels 3 der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 gilt, jedoch ohne sich darauf zu beschränken, für Bakterien, Pilze, Protozoen, Viren und Viroide.

- ii) Angaben zu Mikroorganismen, für die ein Antrag auf Genehmigung gestellt wird, sollten durch einschlägige Sachkenntnisse und fachliterarische Hinweise begründet werden.

Die wichtigsten und nützlichsten Angaben ergeben sich aus der Charakterisierung und Identifizierung des Mikroorganismus. Sie sind festgelegt in den Abschnitten 1 bis 3 (Identität, biologische Eigenschaften und weitere Informationen), die die Grundlage für eine Beurteilung der Auswirkungen des Mikroorganismus auf die menschliche Gesundheit und die Umwelt bilden.

In der Regel wird verlangt, dass aktuelle Daten aus konventionellen toxikologischen und/oder pathologischen Experimenten mit Versuchstieren vorgelegt werden, es sei denn, der Antragsteller kann anhand früherer Informationen nachweisen, dass sich der betreffende Mikroorganismus unter den vorgeschlagenen Verwendungsbedingungen weder auf die Gesundheit von Mensch und Tier noch auf das Grundwasser noch auf die Umwelt nachteilig auswirkt.

- iii) Bis auf internationaler Ebene spezifische Leitlinien anerkannt sind, sind die verlangten Angaben nach verfügbaren Testleitlinien zu ermitteln, die von der zuständigen Behörde anerkannt wurden (z. B. nach den USEPA-Leitlinien⁽¹⁾). Die in Teil A dieses Anhangs beschriebenen Testleitlinien sollten gegebenenfalls dahingehend angepasst werden, dass sie auch für Mikroorganismen geeignet sind. Die Tests sind an lebensfähigen und gegebenenfalls an nicht lebensfähigen Mikroorganismen vorzunehmen und müssen eine Blindkontrolle umfassen.

- iv) Werden Tests durchgeführt, so ist gemäß Nummer 1.4 eine ausführliche Beschreibung (Spezifikation) des Testmaterials und seiner Verunreinigungen vorzulegen. Die Spezifikation des Testmaterials muss der Spezifikation entsprechen, nach der die zuzulassenden Zubereitungen hergestellt werden.

Werden Untersuchungen an im Labor oder in einer Pilotanlage produzierten Mikroorganismen durchgeführt, so müssen sie mit industriell hergestellten Mikroorganismen wiederholt werden, es sei denn, es kann nachgewiesen werden, dass für Test und Beurteilung im Wesentlichen dasselbe Testmaterial verwendet wird.

- v) Soweit der Mikroorganismus genetisch verändert wurde, ist eine Kopie der ausgewerteten Daten der Bewertung des Umweltrisikos gemäß Artikel 48 der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 vorzulegen.

- vi) Gegebenenfalls sind die Daten nach geeigneten statistischen Methoden zu analysieren. Alle Einzelheiten der statistischen Analyse müssen mitgeteilt werden (so sind beispielsweise alle Punktschätzungen mit Konfidenzbereichen und anstelle der Aussage signifikant/nicht vorzugsweise genaue p-Werte anzugeben).

⁽¹⁾ USEPA Microbial Pesticide Test Guidelines, OPPTS Series 885, Februar 1996.

- vii) Bei Untersuchungen, in denen über einen bestimmten Zeitraum dosiert wird, ist vorzugsweise, und soweit die Stabilität dies erlaubt, eine einzelne Charge des Mikroorganismus zu verwenden.

Wird die Untersuchung nicht mit einer einzelnen Mikroorganismuscharge durchgeführt, so muss die Ähnlichkeit der verschiedenen Chargen bestätigt werden.

Setzt eine Untersuchung unterschiedliche Dosierungen voraus, so ist das Verhältnis Dosis und Schadwirkung anzugeben.

- viii) Ist die Pflanzenschutzwirkung bekanntermaßen das Ergebnis der Restwirkung eines Toxins/Metaboliten oder ist mit erheblichen Rückständen von Toxinen/Metaboliten zu rechnen, die nicht mit der Wirkstoffwirkung in Zusammenhang stehen, so ist gemäß Teil A dieses Anhangs für dieses/diesen Toxin/Metaboliten ein Dossier einzureichen.

1. Identität des Mikroorganismus

Identifizierung und Charakterisierung liefern die wichtigsten Angaben zum Mikroorganismus und sind ein Schlüsselement der Beschlussfassung.

1.1. Antragsteller

Anzugeben sind Namen und Anschrift des Antragstellers sowie Namen, Stellung, Telefon- und Telefaxnummer der zuständigen Kontaktperson.

Verfügt der Antragsteller außerdem über ein Büro, eine Agentur oder Vertretung in dem Mitgliedstaat, in dem der Antrag auf Genehmigung gestellt wird, und, falls abweichend, in dem von der Kommission benannten Berichtserstattemitgliedstaat, so sind auch Namen und Anschrift des örtlichen Büros, Agenten oder Vertreters sowie Namen, Stellung, Telefon- und Telefaxnummer der zuständigen Kontaktperson anzugeben.

1.2. Hersteller

Anzugeben sind Namen und Anschrift des (der) Hersteller des betreffenden Mikroorganismus ebenso wie Namen und Anschriften der einzelnen Herstellungsbetriebe. Darüber hinaus sind Namen, Telefon und Telefax einer Kontaktstelle (vorzugsweise eine zentrale Stelle) mitzuteilen, die aktuelle Informationen weitergeben und Anfragen zu Herstellungstechniken und Herstellungsverfahren sowie zur Qualität des Produktes (ggf. auch zu einzelnen Chargen) beantworten kann. Ändern sich nach Genehmigung des Mikroorganismus Standort oder Zahl der Hersteller, so müssen die verlangten Angaben der Kommission und den Mitgliedstaaten erneut mitgeteilt werden.

1.3. Bezeichnung und Beschreibung der Art, Charakterisierung des Stamms

- i) Der Mikroorganismus sollte in einer international anerkannten Stammsammlung hinterlegt werden und über eine Aufnahmeummer verfügen; die jeweiligen Einzelheiten sind mitzuteilen.
- ii) Jeder Mikroorganismus, für den ein Antrag auf Genehmigung gestellt wird, sollte auf Artenebene identifiziert und benannt werden, d. h. sein wissenschaftlicher Name und seine taxonomische Einstufung (nach Familie, Geschlecht, Art, Stamm, Serotyp, Pathovar) oder eine andere maßgebliche Bezeichnung sind mitzuteilen.

Ferner ist anzugeben, ob der Mikroorganismus

— auf Artenebene in dem voraussichtlichen Anwendungsgebiet heimisch ist oder nicht,

— ein Wildtyp ist,

— eine natürliche oder künstliche Mutante ist,

— nach den in Anhang I A Teil 2 und Anhang I B der Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates ⁽¹⁾ vorgesehenen Verfahren modifiziert wurde.

⁽¹⁾ ABl. L 106 vom 17.4.2001, S. 1.

In den beiden letztgenannten Fällen sind alle bekannten Unterschiede zwischen dem modifizierten Mikroorganismus und dem Elternwildstamm anzugeben.

- iii) Zur Identifizierung und Charakterisierung des Mikroorganismus auf Stammebene sollten die am besten geeigneten Verfahren angewandt werden. Es ist anzugeben, welche Testverfahren und Kriterien für die Identifizierung zugrunde gelegt wurden (z. B. Morphologie, Biochemie, Serologie, molekulare Identifizierung).
- iv) Es sind alle gebräuchlichen oder alternativen und überholten Bezeichnungen und, soweit sie existieren, während des Entwicklungsprozesses verwendete Code-Bezeichnungen anzugeben.
- v) Verwandtschaftsverhältnisse zu bekannten Pathogenen sind ebenfalls anzugeben.

1.4. Angabe des zur Herstellung des formulierten Produkts verwendeten Materials

1.4.1. Mikroorganismusgehalt

Ausgedrückt in angemessenen Einheiten, z. B. als Anzahl Wirkstoffeinheiten pro Volumen oder Gewicht oder in einer anderen geeigneten Maßeinheit, sind der Mikroorganismusmindest- und -höchstgehalt des zur Herstellung des formulierten Produkts verwendeten Materials anzugeben.

Beziehen sich die mitgeteilten Angaben auf ein Produkt aus einer Pilotanlage, so sind die Angaben der Kommission und den Mitgliedstaaten erneut vorzulegen, sobald sich die industrielle Großproduktion stabilisiert hat und wenn Änderungen im Produktionsablauf eine Änderung der Reinheitsspezifikation nach sich ziehen.

1.4.2. Identität und Gehalt an Verunreinigungen, Zusätzen und kontaminierenden Mikroorganismen

Pflanzenschutzmittel sollten möglichst keine Kontaminanten (einschließlich kontaminierende Mikroorganismen) enthalten. Gehalt und Art akzeptabler Kontaminanten sind auf der Grundlage einer Risikoanalyse von der zuständigen Behörde festzulegen.

Soweit möglich und zweckmäßig sind die Identität und, ausgedrückt in einer angemessenen Einheit, der Höchstgehalt an sämtlichen kontaminierenden Mikroorganismen anzugeben. Die Angaben zur Identität müssen nach Möglichkeit den Vorgaben von Teil B Nummer 1.3 dieses Anhangs entsprechen.

Relevante Metaboliten (d. h. Metaboliten, bei denen davon ausgegangen wird, dass sie für die menschliche Gesundheit und/oder die Umwelt bedenklich sind), die bekanntermaßen vom Mikroorganismus produziert werden, sollten in unterschiedlichen Zuständen oder Wachstumsphasen des Mikroorganismus identifiziert und charakterisiert werden (vgl. Ziffer viii der Einleitung zu diesem Teil).

Gegebenenfalls sind genaue Angaben über alle Bestandteile (Kondensate, Nährmedien usw.) mitzuteilen.

Im Fall chemischer Verunreinigungen, die für die menschliche Gesundheit und/oder die Umwelt von Belang sind, sind die Identität und, ausgedrückt in einer angemessenen Einheit, der Höchstgehalt anzugeben.

Bei Zusätzen sind Identität und Gehalt in g/kg anzugeben.

Bei den Angaben zur Identität chemischer Stoffe wie Zusätze müssen die Vorgaben von Nummer 1.10 Teil A dieses Anhangs berücksichtigt werden.

1.4.3. Analytisches Profil von Chargen

Gegebenenfalls sind, ausgedrückt in einer angemessenen Einheit, dieselben Angaben zu übermitteln, wie sie unter Teil A Nummer 1.11 dieses Anhangs vorgesehen sind.

2. Biologische Eigenschaften des Mikroorganismus

2.1. Historischer Hintergrund des Mikroorganismus und seiner Verwendungszwecke. Natürliches Vorkommen und geografische Verbreitung

Die Bekanntheit des Mikroorganismus ist durch einschlägiges Sachwissen nachzuweisen.

2.1.1. Historischer Hintergrund

Der historische Hintergrund des Mikroorganismus und seiner Verwendung (in Tests/Forschungsvorhaben oder zu kommerziellen Zwecken) sind zu erläutern.

2.1.2. Ursprung und natürliches Vorkommen

Die geografische Ursprungsregion des Mikroorganismus und sein Platz im Ökosystem (z. B. Wirtspflanze, Wirtstier oder Boden, aus dem er isoliert wurde) sind anzugeben, ebenso wie die Isolierungsmethode. Die Angaben über das natürliche Vorkommen des Mikroorganismus in dem betreffenden Umfeld sind, wenn möglich, auf Stammebene anzugeben.

Bei Mutanten oder genetisch veränderten Mikroorganismen sollten genaue Angaben zur Produktion und Isolierung und zu den Verfahren ihrer Abgrenzung vom Elternwildstamm mitgeteilt werden.

2.2. Angaben zum Zielorganismus/zu den Zielorganismen

2.2.1. Beschreibung des Zielorganismus/der Zielorganismen

Gegebenenfalls sind genaue Angaben über die Schadorganismen mitzuteilen, gegen die ein Schutz erwirkt wird.

2.2.2. Wirkungsweise

Die Hauptwirkungsweise ist zu beschreiben. In diesem Zusammenhang ist auch anzugeben, ob der Mikroorganismus ein Toxin bildet, das auf den Zielorganismus einen Resteffekt ausübt. In diesem Fall ist auch die Wirkungsweise dieses Toxins zu beschreiben.

Gegebenenfalls sind Angaben zur Infektionsstelle, zur Art des Eindringens in den Zielorganismus und seinen empfindlichen Phasen mitzuteilen. Die Ergebnisse etwaiger experimenteller Untersuchungen sind ebenfalls mitzuteilen.

Es ist anzugeben, auf welche Weise der Mikroorganismus oder seine Metaboliten (insbesondere Toxine) aufgenommen werden können, z. B. äußerer Kontakt, Ingestion, Inhalation). Ferner ist anzugeben, ob der Mikroorganismus oder seine Metaboliten in Pflanzen systemisch wirken oder nicht und (gegebenenfalls) wie diese Translokation erfolgt.

Bei pathogener Wirkung auf den Zielorganismus sind nach Applikation unter den vorgeschlagenen Verwendungsbedingungen die Infektionsdosis (d. h. die Dosis mit der erwünschten infektionsinduzierenden Wirkung auf die Zielart) und die Übertragungsfähigkeit (d. h. die Möglichkeit der Ausbreitung des Mikroorganismus innerhalb der Zielpopulation, aber auch zwischen verschiedenen Zielarten) anzugeben.

2.3. Wirtsspektren und Auswirkungen auf andere Arten als den Zielschadorganismus

Es sind alle verfügbaren Informationen über die Auswirkungen auf nicht zu den Zielarten gehörende Organismen innerhalb des Gebiets, auf das der Mikroorganismus übergreifen kann, vorzulegen. Jedes Vorkommen von nicht zu den Zielarten gehörenden Organismen, die entweder eng mit der Zielart verwandt oder besonders exponiert sind, ist ebenfalls anzugeben.

Mitzuteilen sind alle Fälle toxischer Wirkung des Wirkstoffs oder seiner Metaboliten auf Menschen oder Tiere sowie Angaben zur Fähigkeit des Organismus, Menschen oder Tiere (einschließlich immungeschwächter Individuen) zu besiedeln oder in sie einzudringen, sowie Angaben zur Pathogenität. Ebenfalls mitzuteilen sind Fälle von durch den Wirkstoff oder seine Produkte verursachten Haut-, Augen- oder Atemorganreizungen bei Mensch und Tier sowie Angaben zur Allergieerzeugung bei Hautkontakt oder Inhalation.

2.4. Entwicklungsstadien/Lebenszyklus des Mikroorganismus

Mitzuteilen sind Angaben über den Lebenszyklus des Mikroorganismus, seine symbiotischen und parasitischen Beziehungen, seine Konkurrenten, Prädatoren usw., einschließlich Wirtsorganismen, sowie bei Viren über Vektoren.

Generationsdauer und Reproduktionsart des Mikroorganismus sind anzugeben.

Angaben über das Vorkommen von Überdauerungsstadien des Mikroorganismus, seine Überlebensdauer, Virulenz und Infektiosität sind ebenfalls vorzulegen.

Ferner sind Angaben vorzulegen zur Fähigkeit des Mikroorganismus, in den verschiedenen Entwicklungsstadien nach seiner Freisetzung Metaboliten (einschließlich Toxine) zu bilden, die für die menschliche Gesundheit und/oder die Umwelt bedenklich sind.

2.5. Infektiosität, Ausbreitung und Besiedlungsfähigkeit

Es sind Angaben zur Persistenz des Mikroorganismus und seines Lebenszyklus unter den für die Verwendung typischen Umweltbedingungen vorzulegen, ebenso wie Angaben über eine besondere Empfindlichkeit des Mikroorganismus gegenüber bestimmten Umweltbereichen (z. B. UV-Strahlen, Boden, Wasser).

Ebenfalls anzugeben sind die zum Überleben, zur Reproduktion, Besiedlung, Schädigung (einschließlich humaner Gewebe) und Wirkung des Mikroorganismus erforderlichen Umweltbedingungen (Temperatur, pH-Wert, Feuchtigkeit, Nährstoffe usw.) sowie das Vorliegen spezifischer Virulenzfaktoren.

Die Temperaturspanne, in der der Mikroorganismus wächst, muss bestimmt werden, einschließlich der Mindest-, Höchst- und Optimaltemperaturen. Diese Angaben sind für Untersuchungen der Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit (Abschnitt 5) besonders nützlich.

Ebenfalls anzugeben sind etwaige Auswirkungen von Faktoren wie Temperatur, UV-Strahlen, pH-Wert und Präsenz bestimmter Stoffe auf die Stabilität relevanter Toxine.

Darüber hinaus sind Angaben zu den möglichen Übertragungswegen des Mikroorganismus (aerogen in Form von Staubpartikeln oder Aerosolen, Vektorwirtsorganismen usw.) unter den für die Verwendung typischen Umweltbedingungen vorzulegen.

2.6. *Verwandschaft mit bekannten Phyto-, Tier- oder Humanpathogenen*

Es sind Angaben über die mögliche Existenz einer oder mehrerer zur Gattung der betreffenden aktiven und/oder kontaminierenden Mikroorganismen gehörenden Arten vorzulegen, von denen bekannt ist, dass sie für Menschen, Tiere, Kulturpflanzen oder andere nicht zu den Zielgruppen gehörende Arten krankheitserregend sind, sowie über die Art der jeweiligen Erkrankung. Ferner ist anzugeben, ob — und wenn ja, auf welche Weise — der aktive Mikroorganismus klar von den pathogenen Arten abgegrenzt werden kann.

2.7. *Genetische Stabilität und Einflussfaktoren*

Gegebenenfalls sind Angaben zur genetischen Stabilität (z. B. Mutationsrate von Eigenschaften betreffend die Wirkungsweise oder Aufnahme von exogenem genetischen Material) unter den für die vorgesehene Verwendung geltenden Umweltbedingungen vorzulegen.

Ebenfalls vorzulegen sind Angaben zur Fähigkeit des Mikroorganismus, genetisches Material auf andere Organismen zu übertragen, sowie zur Phyto-, Tier- und Humanpathogenität. Weist der Mikroorganismus zusätzliche genetische Eigenschaften auf, die ebenfalls von Belang sind, so ist die Stabilität der kodierten Eigenschaften anzugeben.

2.8. *Angaben zur Bildung von Metaboliten (insbesondere Toxinen)*

Wenn andere Stämme, die zu der gleichen Mikroorganismenart gehören wie der Stamm, dessen Genehmigung beantragt wird, nachweislich Metaboliten (insbesondere Toxine) bildet, die die menschliche Gesundheit und/oder die Umwelt während oder nach der Anwendung eindeutig nachteilig beeinflussen, so sind Angaben über die Art und Struktur dieses Stoffes, seine Präsenz innerhalb und außerhalb der Zelle sowie seine Stabilität, seine Wirkungsweise (einschließlich der für die Wirkung maßgeblichen externen und internen Faktoren des Mikroorganismus) sowie seine Auswirkungen auf Mensch, Tier und andere nicht zu den Zielgruppen gehörende Arten vorzulegen.

Die Bedingungen, unter denen der Mikroorganismus den (die) Metaboliten (und insbesondere das (die) Toxin(e)) produziert, sind zu beschreiben.

Alle verfügbaren Informationen über den Mechanismus, mit dem die Mikroorganismen ihre Metabolitenproduktion regulieren, sind mitzuteilen.

Ebenso sind alle verfügbaren Informationen über den Einfluss der gebildeten Metaboliten auf die Wirkungsweise des Mikroorganismus mitzuteilen.

2.9. *Antibiotika und andere antimikrobielle Stoffe*

Viele Mikroorganismen erzeugen antibiotisch wirkende Stoffe. Eine Interferenz mit Antibiotika, die zu human- oder veterinärmedizinischen Zwecken verabreicht werden, ist in jedem Stadium der Entwicklung eines mikrobiologischen Pflanzenschutzmittels zu vermeiden.

Es sind Angaben zur Resistenz oder Empfindlichkeit des Mikroorganismus gegenüber Antibiotika oder anderen antimikrobiell wirkenden Stoffen vorzulegen, insbesondere Angaben zur Stabilität der die Antibiotikaresistenz definierenden genetischen Codes, es sei denn, es kann nachgewiesen werden, dass der Mikroorganismus für Mensch bzw. Tier nicht gesundheitsschädlich ist oder dass er seine Resistenz gegen Antibiotika oder andere antimikrobielle Stoffe nicht übertragen kann.

3. **Weitere Informationen über den Mikroorganismus**

Einleitung

- i) Aus den vorgelegten Angaben muss hervorgehen, zu welchem Zweck, in welcher Dosierung und auf welche Art die den Mikroorganismus enthaltenden Zubereitungen verwendet werden oder verwendet werden sollen.

- ii) Aus den vorgelegten Angaben muss hervorgehen, nach welchen Methoden und mit welchen Sicherheitsvorkehrungen der Mikroorganismus in der Regel hantiert, gelagert und transportiert werden muss.
- iii) Aus den mitgeteilten Untersuchungen, Daten und Angaben muss hervorgehen, dass die vorgeschlagenen Maßnahmen auch zur Anwendung in Notfällen geeignet sind.
- iv) Sofern anderweitig nicht anders geregelt, sind die genannten Angaben und Daten für jeden einzelnen Mikroorganismus vorzulegen.

3.1. Wirkungsart

Die biologische Wirkungsart des Mikroorganismus ist anzugeben als

- Kontrolle von Bakterien,
- Kontrolle von Pilzen,
- Kontrolle von Insekten,
- Kontrolle von Milben,
- Kontrolle von Schnecken,
- Kontrolle von Nematoden,
- Kontrolle von Unkräutern,
- andere Wirkungsart (präzisieren).

3.2. Vorgesehener Verwendungsbereich

Es ist anzugeben, für welchen der folgenden (existierenden und vorgesehenen) Verwendungsbereiche mikroorganismushaltige Zubereitungen verwendet werden:

- Freilandkulturen, z. B. Ackerbau, Gartenbau, Forstwirtschaft, Weinbau,
- geschützter Anbau (z. B. im Gewächshaus),
- Grünanlagen,
- Unkrautbekämpfung auf nicht kultivierten Flächen,
- Haus- und Kleingärten,
- Zimmerpflanzen,
- Lagerung von pflanzlichen Produkten,
- anderer Verwendungsbereich (präzisieren).

3.3. Zu schützende oder zu behandelnde Kulturen oder Erzeugnisse

Es sind Angaben zu den existierenden und vorgesehenen Verwendungszwecken (zu schützende Einzelkulturen, Kulturkombinationen, Pflanzen oder pflanzliche Erzeugnisse) vorzulegen.

3.4. Produktionsmethode und Qualitätskontrolle

Es sind umfassende Angaben über die Art und Weise der Massenproduktion des Mikroorganismus vorzulegen.

Der Antragsteller muss sowohl Produktionsmethode/-prozess als auch Produkt kontinuierlichen Qualitätskontrollen unterziehen. Dabei ist vor allem auf spontane Veränderungen wesentlicher Eigenschaften des Mikroorganismus und das Fehlen/Vorhandensein maßgeblicher Kontaminanten zu achten. Die Kriterien der Qualitätssicherung der Produktion sind mitzuteilen.

Die zur Gewährleistung eines einheitlichen Produktes angewandten Techniken und die Testverfahren für die Standardisierung, Haltbarkeit und Reinheit des Mikroorganismus sind zu beschreiben und zu spezifizieren (z. B. HACCP-Konzept).

3.5. *Angaben über das Vorliegen oder die potenzielle Entwicklung einer Resistenz des Zielorganismus/der Zielorganismen*

Soweit verfügbar sind Angaben über die potenzielle Entwicklung einer Resistenz oder Kreuzresistenz des Zielorganismus/der Zielorganismen mitzuteilen. Wenn möglich sind geeignete Managementstrategien zu beschreiben.

3.6. *Methoden zur Verhinderung des Virulenzverlustes bei Stammkulturen des Mikroorganismus*

Es ist mitzuteilen, nach welchen Methoden der Virulenzverlust bei Starterkulturen verhindert wird.

Darüber hinaus sind, soweit verfügbar, auch Methoden mitzuteilen, mit denen sich verhindern lässt, dass der Mikroorganismus seine Wirkung auf die Zielart verliert.

3.7. *Empfohlene Maßnahmen und Sicherheitsvorkehrungen für die Handierung, Lagerung, Beförderung oder für den Brandfall*

Für jeden Mikroorganismus ist ein Sicherheitsdatenblatt gemäß Artikel 31 der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 vorzulegen.

3.8. *Vernichtungs- bzw. Dekontaminierungsverfahren*

Die kontrollierte Verbrennung in einer zugelassenen Verbrennungsanlage ist in vielen Fällen das beste bzw. einzige Verfahren für eine sichere Entsorgung von Mikroorganismen, kontaminierten Materialien oder kontaminierten Verpackungen.

Die Methoden zur sicheren Entsorgung und erforderlichenfalls vorherigen Abtötung des Mikroorganismus sowie die Methoden zur Entsorgung kontaminierter Verpackungen oder kontaminierter Materialien müssen genau beschrieben werden. Die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Methoden ist durch entsprechendes Datenmaterial zu belegen.

3.9. *Maßnahmen für den Fall eines Unfalls*

Es ist mitzuteilen, nach welchen Verfahren der Mikroorganismus im Fall eines Unfalls für die Umwelt (z. B. Wasser oder Boden) schadlos gemacht wird.

4. **Analyseverfahren**

Einleitung

Die Bestimmungen dieses Abschnitts betreffen lediglich die Analysemethoden, die bei Kontrollen nach der Zulassung und zu Überwachungszwecken erforderlich sind.

Eine Überwachung nach der Zulassung könnte für alle Bereiche der Risikobewertung in Betracht gezogen werden, vor allem jedoch, wenn (Stämme von) Mikroorganismen, die in dem vorgesehenen Anwendungsgebiet nicht heimisch sind, zugelassen werden sollen. Analysemethoden, die zur Ermittlung der in dieser Verordnung vorgesehenen Daten oder für andere Zwecke angewandt werden, müssen vom Antragsteller begründet werden; erforderlichenfalls werden für diese Methoden auf der Grundlage der Anforderungen, wie sie für Methoden zur Kontrolle nach der Zulassung und für Überwachungszwecke festgelegt wurden, separate Leitlinien ausgearbeitet.

Die Methoden, die verwendeten Geräte und Materialien sowie die Verwendungsbedingungen müssen im Einzelnen beschrieben werden. Soweit international anerkannte Methoden angewandt werden können, ist dies mitzuteilen.

Soweit praktisch möglich, müssen die Methoden einfach sein, möglichst wenig Kosten verursachen und sich mit gängigen Geräten durchführen lassen.

Für Methoden, die zur Analyse von Mikroorganismen und ihren Rückständen verwendet werden, sind auch die Angaben gemäß Teil A Nummern 4.1 und 4.2 dieses Anhangs betreffend die Spezifität, Linearität, Genauigkeit und Wiederholbarkeit vorzulegen.

Für die Zwecke dieses Abschnitts gelten folgende Definitionen:

Verunreinigungen, Metaboliten, relevante Metaboliten, Rückstände	Gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009.
Relevante Verunreinigungen	Verunreinigungen im obigen Sinne, die für die Gesundheit von Mensch oder Tier und/oder die Umwelt bedenklich sind.

Auf Anfrage sind folgende Proben zur Verfügung zu stellen:

- i) Proben des industriell hergestellten Mikroorganismus,
- ii) Analysestandards relevanter Metaboliten (insbesondere Toxine) und alle unter die Rückstandsdefinition fallenden Bestandteile,
- iii) soweit verfügbar, Proben von Bezugstoffen der relevanten Verunreinigungen.

4.1. *Methoden zur Analyse des industriell hergestellten Mikroorganismus*

- Methoden zur Identifizierung des Mikroorganismus;
- Methoden zur Einholung von Informationen über eine etwaige Variabilität der Stammkultur/des aktiven Mikroorganismus;
- Methoden zur Differenzierung einer Mutante des Mikroorganismus vom Elternwildstamm;
- Methoden zur Feststellung der Reinheit der Stammkultur, aus der die Wirkstoffchargen hergestellt werden, und Methoden zur Reinheitskontrolle;
- Methoden zur Feststellung des Mikroorganismushalts des für die Herstellung der formulierten Produkte verwendeten industriell hergestellten Materials und Methoden zum Nachweis, dass kontaminierende Mikroorganismen auf einem kontrolliert akzeptablen Niveau gehalten werden;
- Methoden zur Feststellung relevanter Verunreinigungen im industriell hergestellten Material;
- Methoden zur Kontrolle des Freiseins und zur Quantifizierung (mit Angabe angemessener Nachweisgrenzen) des etwaigen Vorhandenseins von Human- und Wirbeltierpathogenen;
- Methoden zur Feststellung der Lagerstabilität und gegebenenfalls Haltbarkeit des Mikroorganismus.

4.2. *Methoden zur Feststellung und Quantifizierung von (lebensfähigen bzw. nicht lebensfähigen) Rückständen*

- des/der aktiven Mikroorganismus/-men,
- relevanter Metaboliten (insbesondere Toxine),

auf und/oder in Kulturen, Nahrungs- und Futtermitteln, tierischen und menschlichen Körpergeweben und -flüssigkeiten, Böden, Wasser (einschließlich Trinkwasser, Grundwasser und Oberflächenwasser) bzw. Luft.

Analysmethoden zur Feststellung des Gehalts an oder der Aktivität von Eiweißprodukten, z. B. durch Testen von Exponentialkulturen und Kulturüberständen in einer Tierzellkultur, sind ebenfalls anzugeben.

5. **Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit**

Einleitung

- i) Angaben zu den Eigenschaften des Mikroorganismus und entsprechender Organismen (Abschnitte 1, 2 und 3), einschließlich gesundheitlicher Effekte (Beobachtungen am Menschen und Informationen aus der medizinischen Literatur), reichen möglicherweise für eine Entscheidung über die gesundheitliche Bedenklichkeit bzw. Unbedenklichkeit des Mikroorganismus (Infektiosität/Pathogenität/Toxizität) für den Menschen aus.
- ii) Die mitgeteilten Angaben müssen, zusammen mit den für eine oder mehrere den Mikroorganismus enthaltende Zubereitungen vorgelegten Angaben, ausreichen, um die gesundheitlichen Risiken für Personen, die mit den den betreffenden Mikroorganismus enthaltenden Pflanzenschutzmitteln direkt und/oder indirekt hantieren und verwenden, und für Personen, die behandelte Erzeugnisse hantieren, sowie die Gefährdung des Menschen durch Rückstände oder Kontaminanten in Nahrung und Wasser bewerten zu können. Die mitgeteilten Angaben müssen ferner ausreichen, um
 - entscheiden zu können, ob der Mikroorganismus genehmigt werden kann oder nicht;

- angemessene Bedingungen oder Beschränkungen für die Genehmigung festzulegen;
 - die auf Verpackungen (Behälter) zu verwendenden Gefahrenhinweise und Sicherheitsanweisungen (sobald sie festgelegt sind) zum Schutz von Mensch, Tier und Umwelt festzulegen;
 - geeignete Erste-Hilfe-Maßnahmen sowie diagnostische und therapeutische Maßnahmen festzulegen, die im Fall der Infektion oder sonstigen Schädigung von Menschen vorzunehmen sind.
- iii) Jede Wirkung, die im Rahmen von Untersuchungen festgestellt wurde, ist mitzuteilen. Eventuell müssen auch Untersuchungen durchgeführt werden, um den wahrscheinlichen Wirkungsmechanismus feststellen und die Bedeutung der Wirkung beurteilen zu können.
- iv) Bei allen Untersuchungen ist die tatsächlich erreichte Dosis in koloniebildenden Einheiten (colony forming units) je kg Körpergewicht (cfu/kg) bzw. in anderen angemessenen Einheiten anzugeben.
- v) Der Mikroorganismus ist in einem stufenweisen Verfahren zu beurteilen.

Die erste Stufe (Stufe I) umfasst Basisangaben und Basisuntersuchungen, die bei allen Mikroorganismen durchzuführen sind. Das jeweilige Testprogramm wird auf der Grundlage von Expertenwissen auf Fallbasis festgelegt. In der Regel sind aktuelle Daten aus konventionellen toxikologischen und/oder pathologischen Experimenten mit Versuchstieren erforderlich, es sei denn, der Antragsteller kann auf der Grundlage früherer Informationen nachweisen, dass der Mikroorganismus unter den vorgeschlagenen Verwendungsbedingungen für Mensch und Tier nicht gesundheitsschädigend ist. Bis auf internationaler Ebene spezifische Leitlinien anerkannt sind, sind die erforderlichen Informationen nach den bisher existierenden Testleitlinien (z. B. USEPA-OPPTS-Leitlinien) zu erarbeiten.

Untersuchungen in Stufe II sind immer dann durchzuführen, wenn aus den Tests der Stufe I eine gesundheitliche Schädigung hervorgeht. In welcher Form diese Untersuchungen erfolgen, hängt von der in Stufe I festgestellten Wirkung ab. Bevor die Untersuchungen durchgeführt werden, muss der Antragsteller die Zustimmung der zuständigen Behörden zur Art der Studie einholen.

STUFE I

5.1. Basisangaben

Es sind Basisangaben über das Potenzial des Mikroorganismus vorzulegen, schädigende Effekte hervorzurufen, wie die Fähigkeit zur Besiedlung, Schädigung und Bildung von Toxinen und anderen relevanten Metaboliten.

5.1.1. Medizinische Angaben

Soweit verfügbar und unbeschadet der Bestimmungen des Artikels 10 der Richtlinie 98/24/EG sind praxisbezogene Daten und Angaben, die zum Erkennen von Infektions- und Krankheitssymptomen von Belang sind, sowie Daten und Angaben über die Wirksamkeit der Ersten Hilfe und therapeutischer Maßnahmen zu übermitteln. Soweit von Belang, ist auch die Wirksamkeit potenzieller Antagonisten zu untersuchen und mitzuteilen, und gegebenenfalls sind Methoden zur Abtötung bzw. Inaktivierung des Mikroorganismus anzugeben (siehe Nummer 3.8).

Daten und Angaben über die Auswirkungen der Exposition von Menschen sind, soweit sie von verlässlicher Qualität und verfügbar sind, besonders nützlich, um die Validität von Extrapolationen und Schlussfolgerungen in Bezug auf Zielorgane, Virulenz und die Umkehrbarkeit von Schädigungen bestätigen zu können. Solche Daten können nach zufälliger oder beruflich bedingter Exposition ermittelt werden.

5.1.2. Ärztliche Überwachung von Personal in Herstellungsbetrieben

Es sind alle vorliegenden Berichte über Programme zur gesundheitlichen Überwachung des Betriebspersonals sowie genaue Angaben zum Programmkonzept und zur Gefährdung des Personals durch den Mikroorganismus (Exposition) vorzulegen. Diese Berichte sollten nach Möglichkeit Daten über den Wirkungsmechanismus des Mikroorganismus und, soweit verfügbar, über Personen enthalten, die bei der Herstellung oder infolge der Anwendung des Mikroorganismus exponiert sind (z. B. im Rahmen von Wirksamkeitsprüfungen).

Besonders anfällige Personen, z. B. Menschen mit Krankheitsgeschichte, Arzneimittelabhängigkeit oder Immunschwäche sowie Schwangere oder stillende Mütter sind dabei besonders zu berücksichtigen.

5.1.3. Gegebenenfalls Angaben zur Sensibilisierung/Allergenität

Es sind alle verfügbaren Angaben über eine vorliegende Sensibilität und Überempfindlichkeit von Personal in Herstellungsbetrieben, von landwirtschaftlichen Arbeitskräften, Forschungspersonal und anderen dem Mikroorganismus ausgesetzten Personen vorzulegen, gegebenenfalls mit Einzelheiten über eine etwaige Hypersensibilität und chronische Überempfindlichkeit. Häufigkeit, Ausmaß und Dauer der Exposition, die festgestellten Symptome sowie andere maßgebliche klinische Befunde sind im Einzelnen zu beschreiben. Ferner ist mitzuteilen, ob Arbeiter einem Allergietest unterzogen oder zu allergischen Symptomen befragt wurden.

5.1.4. Direktfeststellung, z. B. klinischer Fälle

Vorliegende Berichte (über klinische Fälle) aus der über den Mikroorganismus oder eng mit ihm verwandte Mitglieder der taxonomischen Gruppe offen zugänglichen Literatur, sei es aus der Fachpresse oder amtlichen Berichten, sind zusammen mit Berichten über etwaige Folgeuntersuchungen einzureichen. Diese Berichte sind besonders nützlich und müssen Art, Ausmaß und Dauer der Exposition, die klinischen Symptome, die erste Hilfe, die therapeutischen Maßnahmen und alle durchgeführten Messungen und Beobachtungen im Einzelnen beschreiben. Zusammenfassungen und Kurzberichte sind nur begrenzt von Nutzen.

Soweit Untersuchungen am Tier durchgeführt werden, können Berichte über klinische Fälle besonders nützlich sein, um die Stichhaltigkeit der Übertragung von Tierdaten auf den Menschen zu bestätigen und unerwartete, speziell für den Menschen schädliche Auswirkungen festzustellen.

5.2. Basisuntersuchungen

Um die erzielten Ergebnisse richtig interpretieren zu können, ist es von höchster Bedeutung, dass die vorgeschlagenen Testmethoden, was die Empfindlichkeit der Art, den Verabreichungsweg usw. anbelangt, zuverlässig und auch aus biologischer und toxikologischer Sicht relevant sind. Die Art der Verabreichung des Testorganismus hängt von den Hauptexpositionswegen für Menschen ab.

Um mittel- und langfristige Wirkungen nach akuter, subakuter bzw. halbchronischer Mikroorganismusexposition bewerten zu können, ist es notwendig, die in den OECD-Leitlinien beschriebenen Optionen — die betreffenden Studien um eine Genesungsperiode (nach der umfassende makroskopische und mikroskopische pathologische Untersuchungen durchgeführt werden müssen, einschließlich Ermittlung von Mikroorganismen in Geweben und Organen) zu verlängern — zu verwenden. Dies erleichtert die Interpretation bestimmter Auswirkungen und ermöglicht die Erkennung von Infektiosität und/oder Pathogenität, was wiederum die Entscheidungsfindung hinsichtlich anderer Fragen erleichtert, wie die Notwendigkeit langfristiger Untersuchungen (Karzinogenität usw., siehe Ziffer 5.3) und ob Rückstandsuntersuchungen durchzuführen sind oder nicht.

5.2.1. Sensibilisierung⁽¹⁾

Zweck der Prüfung

Die Untersuchung sollte ausreichend Angaben liefern, um das Sensibilisierungspotenzial des Mikroorganismus bei Inhalation und bei Hautexposition beurteilen zu können. Ein Maximierungstest ist durchzuführen.

Anlass⁽²⁾

Angaben zum Sensibilisierungspotenzial von Mikroorganismen müssen in jedem Fall mitgeteilt werden.

5.2.2. Akute Toxizität, Pathogenität und Infektiosität

Die mitzuteilenden und zu beurteilenden Untersuchungen, Daten und Informationen müssen ausreichen, um die Auswirkungen einer einmaligen Mikroorganismusexposition ermitteln und insbesondere Folgendes feststellen bzw. angeben zu können:

- Toxizität, Pathogenität und Infektiosität des Mikroorganismus;
- den zeitlichen Verlauf und die Besonderheiten der Auswirkungen mit genauen Angaben über Verhaltensänderungen und etwaige postmortal deutlich erkennbare pathologische Veränderungen;
- soweit möglich die Art der toxischen Wirkung;

⁽¹⁾ Die gängigen Methoden zum Testen einer Hautsensibilisierung sind für Mikroorganismen ungeeignet. Die Sensibilisierung durch Inhalation von Mikroorganismen ist zwar mit Wahrscheinlichkeit problematischer als die Hautexposition, doch liegen bisher keine anerkannten Testmethoden vor. Die Entwicklung einer verlässlichen Testmethode ist daher von großer Bedeutung. Bis sie verfügbar ist, sollten alle Mikroorganismen als potenzielle Sensibilisatoren angesehen werden. So werden auch immunschwache und andere empfindliche Personen (z. B. Schwangere, Neugeborene und ältere Menschen) berücksichtigt.

⁽²⁾ Da keine geeigneten Testmethoden vorliegen, werden alle Mikroorganismen als potenziell sensibilisierend ausgewiesen, es sei denn, der Antragsteller möchte mit entsprechendem Datenmaterial nachweisen, dass der betreffende Mikroorganismus keine sensibilisierenden Eigenschaften besitzt. Die Vorlage von Datenmaterial ist daher vorläufig nicht verbindlich.

- die relative Gefahr entsprechend den verschiedenen Expositionswegen und
- Werte von Blutanalysen, die während der gesamten Dauer der Untersuchungen durchgeführt werden, um die Elimination des Mikroorganismus beurteilen zu können.

Akut toxische/pathogene Auswirkungen können mit einer Infektiosität und/oder längerfristigeren Auswirkungen einhergehen, die sich nicht sofort feststellen lassen. Zur Überprüfung des Gesundheitszustands muss bei Versuchssäugetieren daher die Möglichkeit der Infizierung durch orale Aufnahme, Inhalation und intraperitoneale/subkutane Injektion untersucht werden.

Bei den Untersuchungen der akuten Toxizität, Pathogenität und Infektiosität muss geprüft werden, inwieweit der Mikroorganismus und/oder das aktive Toxin aus den für die mikrobiologische Untersuchung relevanten Organen (z. B. Leber, Nieren, Milz, Lunge, Hirn, Blut und Verabreichungsstelle) eliminiert wurde.

Die Befunde müssen wissenschaftlich fundiert sein und können Folgendes beinhalten: eine Auszählung des Mikroorganismus in allen empfindlichen Geweben (z. B. Geweben mit Läsionen) und in den Hauptorganen, d. h. Nieren, Hirn, Leber, Lunge, Milz, Blase, Blut, Lymphknoten, Magen-Darm-Trakt, Thymusdrüse und in Läsionen an der Inokulationsstelle bei toten oder sterbenden Tieren, während der Testphase und bei der endgültigen Tötung.

Angaben, die beim Testen auf akute Toxizität, Pathogenität und Infektiosität erarbeitet wurden, sind für die Beurteilung von Gefahren, die in Unfallsituationen auftreten dürften, und der Gefährdung von Verbrauchern, die etwaigen Rückständen ausgesetzt sind, besonders hilfreich.

5.2.2.1. *Akute Toxizität, Pathogenität und Infektiosität bei oraler Aufnahme*

Anlass

Die akute Toxizität, Pathogenität und Infektiosität des Mikroorganismus bei oraler Aufnahme ist in jedem Fall anzugeben.

5.2.2.2. *Akute Toxizität, Pathogenität und Infektiosität bei Inhalation*

Anlass

Die akute Toxizität ⁽¹⁾, Pathogenität und Infektiosität des Mikroorganismus bei Inhalation ist in jedem Fall anzugeben.

5.2.2.3. *Intraperitoneale/subkutane Einzeldosis*

Der Intraperitoneal-/Subkutantest gilt als hochempfindliches Verfahren zum Nachweis insbesondere der Infektiosität.

Anlass

Experten können jedoch darüber entscheiden, ob eine Subkutaninjektion der Intraperitonealinjektion nicht vorzuziehen ist, wenn die für Wachstum und Vermehrung erforderliche Höchsttemperatur unter 37 °C liegt.

5.2.3. *Genotoxizitätstest*

Anlass

Produziert der Mikroorganismus Exotoxine im Sinne von Ziffer 2.8, so sind auch diese Toxine sowie alle anderen relevanten Metaboliten im Nährmedium auf Genotoxizität zu testen. Diese Untersuchungen sind wenn möglich anhand der gereinigten Chemikalie durchzuführen.

Ergeben die Basisuntersuchungen keine Bildung toxischer Metabolite, so ist in Betracht zu ziehen, die Untersuchungen — je nach Expertenbeurteilung der Relevanz und Validität der Basisdaten — am Mikroorganismus selbst vorzunehmen. Im Fall eines Virus muss das Risiko einer Insertionsmutagenese in Säugetierzellen bzw. das Risiko der Karzinogenität erörtert werden.

Zweck der Untersuchung

Diese Untersuchungen sind hilfreich zur

- Schätzung des gentoxischen Potenzials,
- Früherkennung gentoxischer Kanzerogene,
- Erklärung des Wirkungsmechanismus bestimmter Kanzerogene.

⁽¹⁾ Anstelle der Inhalationsuntersuchung kann eine intratracheale Untersuchung durchgeführt werden.

Das Konzept sollte genügend Spielraum und, je nachdem, wie die Befunde in den einzelnen Stadien ausfallen, die Möglichkeit vorsehen, weitere Untersuchungen durchzuführen.

Testbedingungen ⁽¹⁾

Die Gentoxizität zellulärer Mikroorganismen wird, wann immer möglich, nach Aufschluss der Zellen untersucht. Die Wahl der Methode für die Probenvorbereitung ist zu begründen.

Die Gentoxizität von Viren ist an infektiösen Isolaten zu untersuchen.

5.2.3.1. *In-vitro-Untersuchungen*

Anlass

Befunde von *In-vitro*-Mutagenitätstests (bakterielle Untersuchung auf Genmutation, Klastogenitätstest an Säugtieren und Genmutationstest an Säugetierzellen) sind mitzuteilen.

5.2.4. *Zellkulturuntersuchungen*

Angaben dieser Art sind für sich intrazellulär replizierende Mikroorganismen (Viren, Viroide oder spezifische Bakterien und Protozoen) mitzuteilen, es sei denn, aus den gemäß den Kapiteln 1, 2 und 3 mitgeteilten Angaben geht eindeutig hervor, dass der Mikroorganismus in warmblütigen Organismen nicht repliziert. Zellkulturuntersuchungen sind an Zell- oder Gewebekulturen verschiedener menschlicher Organe durchzuführen, die entsprechend den nach der Infizierung absehbaren Zielorganen ausgewählt werden können. Sind keine Zell- oder Gewebekulturen spezifischer menschlicher Organe verfügbar, so können Zell- oder Gewebekulturen anderer Säuger verwendet werden. Bei Viren ist die Fähigkeit zur Interaktion mit dem menschlichen Genom ein Hauptgesichtspunkt.

5.2.5. *Angaben zur Kurzzeittoxizität und -pathogenität*

Zweck der Untersuchung

Untersuchungen der Kurzzeittoxizität müssen Aufschluss über die Mikroorganismusmenge geben, die unter Testbedingungen ohne toxische Wirkung toleriert werden kann. Solche Untersuchungen lassen Rückschlüsse auf die Gefährdung von Personen zu, die mit mikroorganismushaltigen Zubereitungen hantieren und sie verwenden. Kurzzeituntersuchungen lassen insbesondere etwaige kumulative Wirkungen des Mikroorganismus und die Gefährdung stark exponierter Arbeitskräfte erkennen. Sie vermitteln außerdem Kenntnisse, die zur Konzipierung von Untersuchungen chronischer Toxizität von Nutzen sind.

Die mitzuteilenden und zu beurteilenden Untersuchungen, Daten und Informationen müssen ausreichen, um die Auswirkungen einer wiederholten Mikroorganismusexposition ermitteln und insbesondere Folgendes feststellen bzw. angeben zu können:

- den Zusammenhang zwischen Dosis und Schadwirkung;
- die Toxizität des Mikroorganismus, erforderlichenfalls auch die Toxindosis ohne beobachtete schädliche Wirkung (NOAEL);
- gegebenenfalls die Zielorgane;
- den zeitlichen Verlauf und die Besonderheiten der Auswirkungen mit genauen Angaben über Verhaltensänderungen und etwaige postmortal deutlich erkennbare pathologische Veränderungen;
- besondere toxische Wirkungen und pathologische Veränderungen;
- gegebenenfalls Persistenz und Reversibilität bestimmter Vergiftungserscheinungen nach Absetzen der Verabreichung;
- soweit möglich, die toxische Wirkungsweise und
- die relative Gefahr entsprechend den verschiedenen Expositionswegen.

Im Rahmen der Untersuchungen der Kurzzeittoxizität muss abgeschätzt werden, inwieweit der Mikroorganismus aus den Hauptorganen eliminiert wurde.

Auch die Pathogenitäts- und Infektiositätsendpunkte sind zu ermitteln.

⁽¹⁾ Da die derzeitigen Testmethoden zur Anwendung an löslichen Chemikalien konzipiert sind, müssen Methoden entwickelt werden, die auch für Mikroorganismen geeignet sind.

Anlass

Die Kurzzeittoxizität (mindestens 28 Tage) des Mikroorganismus ist in jedem Fall mitzuteilen.

Die Wahl der Testart ist zu begründen. Die Untersuchungsdauer richtet sich nach den Daten über die akute Toxizität und Elimination des Mikroorganismus.

Die Entscheidung über den vorzugsweisen Verabreichungsweg muss sich auf Expertenwissen stützen.

5.2.5.1. *Gesundheitliche Auswirkungen bei wiederholter Inhalation*

Informationen über die gesundheitlichen Auswirkungen bei wiederholter Inhalation werden insbesondere zur Bewertung des Risikos am Arbeitsplatz für erforderlich gehalten. Eine wiederholte Exposition könnte die Eliminationskapazität (z. B. die Resistenz) des Wirtes (Menschen) beeinflussen. Darüber hinaus muss im Interesse einer angemessenen Risikobewertung auch die Toxizität nach wiederholter Kontaminanten-, Nährmedium-, Beistoff- und Mikroorganismusexposition geprüft werden. Es sollte berücksichtigt werden, dass die Beistoffe des Pflanzenschutzmittels die Toxizität und Infektiosität eines Mikroorganismus beeinflussen können.

Anlass

Angaben zur Kurzzeitinfektiosität, -pathogenität und -toxizität (Inhalationsweg) eines Mikroorganismus sind in jedem Fall vorzulegen, es sei denn, die bereits vorliegenden Angaben reichen zur Bewertung der Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit aus. Dies kann der Fall sein, wenn erwiesen ist, dass das Testmaterial keine einatembaren Bestandteile besitzt und/oder wenn eine wiederholte Exposition nicht absehbar ist.

5.2.6. *Vorgeschlagene Behandlung: Erste Hilfe, ärztliche Behandlung*

Die Erste-Hilfe-Maßnahmen, die im Fall einer Infektion und bei Augenentzündung anzuwenden sind, sind in jedem Fall anzugeben.

Die therapeutischen Maßnahmen, die im Fall oraler Aufnahme oder bei Augen- und Hautkontamination anzuwenden sind, sind ausführlich zu beschreiben. Soweit existent und verfügbar, sind, soweit sie von Belang sind, praxisbezogene, ansonsten theoretische, Angaben über die Wirksamkeit alternativer Behandlungsmethoden mitzuteilen.

Angaben zur Antibiotikaresistenz sind in jedem Fall mitzuteilen.

(ENDE DER STUFE I)

STUFE II

5.3. *Spezifische Toxizitäts-, Pathogenitäts- und Infektiositätsuntersuchungen*

Zur Abklärung von Schadwirkungen auf den Menschen können in bestimmten Fällen zusätzliche Untersuchungen erforderlich werden.

Insbesondere wenn aus Befunden früherer Untersuchungen hervorgeht, dass der Mikroorganismus langfristige gesundheitliche Schäden hervorrufen kann, sind Untersuchungen auf chronische Toxizität, Pathogenität und Infektiosität, auf Karzinogenität und reproduktive Toxizität erforderlich. Soweit Toxine gebildet werden, müssen auch kinetische Untersuchungen durchgeführt werden.

Die erforderlichen Untersuchungen sind je nach Untersuchungsparameter und Untersuchungszielen fallweise zu konzipieren. Vor ihrer Durchführung muss der Antragsteller die Zustimmung der zuständigen Behörden einholen.

5.4. *In-vivo-Untersuchungen somatischer Zellen*

Anlass

Fallen die *In-vitro*-Untersuchungen insgesamt negativ aus, so sind bei den weiteren Untersuchungen andere maßgebliche Informationen zu berücksichtigen. Der Test kann *in vivo* oder *in vitro* anhand eines anderen als dem/den zuvor verwendeten Metabolismussystem(en) durchgeführt werden.

Fällt der zytogenetische *In-vitro*-Test positiv aus, so müssen somatische Zellen *in vivo* untersucht werden (Metaphasenanalyse von Nagerknochenmark oder Mikronukleustest bei Nagern).

Fällt einer der *In-vitro*-Genmutationstests positiv aus, so muss zur Feststellung einer unplanmäßigen DNS-Synthese ein *In-vivo*-Test oder ein Felfleckentest an der Maus durchgeführt werden.

5.5. *Gentoxizität — In-vivo-Untersuchungen von Keimzellen*

Zweck der Untersuchung und Testbedingungen

Siehe Teil A Ziffer 5.4.

Anlass

Fällt der Befund einer In-vivo-Untersuchung somatischer Zellen positiv aus, so kann ein In-vivo-Test auf Keimzellschädigung gerechtfertigt sein. Über die Notwendigkeit der Durchführung dieser Tests ist unter Berücksichtigung anderer maßgeblicher Daten — auch über die Verwendung und die absehbare Exposition — auf Fallbasis zu entscheiden. Nach geeigneten Testmethoden (z. B. Dominant-Letal-Test zum Nachweis dominanter Letalmutationen) sollten die Interaktion mit DNS und das Potenzial zu Erbgutveränderungen untersucht und nach Möglichkeit quantifiziert werden. Aufgrund der Komplexität der Untersuchung muss für die Durchführung einer quantitativen Analyse ein besonderer Rechtfertigungsgrund vorliegen.

(ENDE DER STUFE II)

5.6. *Zusammenfassung: Toxizität, Pathogenität und Infektiosität bei Säugetieren und allgemeine Bewertung*

Es ist eine Zusammenfassung aller unter den Ziffern 5.5 bis 5.10 vorgelegten Daten und Informationen, einschließlich einer auf den jeweils relevanten Bewertungs- und Entscheidungskriterien und -leitlinien basierenden ausführlichen und kritischen Bewertung dieser Daten vorzulegen, wobei insbesondere auf die bestehenden oder zu befürchtenden Risiken für Mensch und Tier sowie auf Umfang, Qualität und Verlässlichkeit der Datenbasis einzugehen ist.

Es ist zu erläutern, ob die Exposition von Tieren und Menschen irgendeinen Einfluss auf Impfungen und serologische Überwachungen hat.

6. **Rückstände in oder auf behandelten Erzeugnissen, Nahrungsmitteln und Futtermitteln**

Einleitung

- i) Die vorgelegten Angaben müssen zusammen mit den Angaben über eine oder mehrere den Mikroorganismus enthaltende Zubereitungen ausreichen, um das von der Exposition mit dem Mikroorganismus sowie seinen Rückständen und Metaboliten (Toxine), die in oder auf Pflanzen und Pflanzenerzeugnissen zurückbleiben, ausgehende gesundheitliche Risiko für Mensch und/oder Tier bewerten zu können.
- ii) Die vorgelegten Angaben müssen ferner ausreichen, um
 - entscheiden zu können, ob der Mikroorganismus genehmigt werden kann oder nicht;
 - geeignete Bedingungen oder Beschränkungen für die Genehmigung festzulegen;
 - gegebenenfalls Rückstandshöchstmengen, Wartezeiten vor der Ernte zum Schutz des Verbrauchers und Wiederbetretungsfristen zum Schutz derjenigen, die mit behandelten Kulturen und Produkten umgehen, festzusetzen.
- iii) Zur Bewertung des von Rückständen ausgehenden Risikos sind experimentelle Daten über das Ausmaß der Exposition möglicherweise nicht erforderlich, wenn nachgewiesen werden kann, dass der Mikroorganismus und seine Metaboliten in den bei zulassungsgemäßer Verwendung möglichen Konzentrationen für den Menschen nicht gesundheitsgefährdend sind. Dieser Nachweis kann auf offen zugänglicher Literatur, auf praktischen Erfahrungen und auf Informationen, die gemäß den Abschnitten 1, 2 und 3 sowie 5 vorgelegt wurden, basieren.

6.1. *Persistenz und Wahrscheinlichkeit der Vermehrung in oder auf Kulturpflanzen, Nahrungsmitteln und Futtermitteln*

Die Persistenz/Konkurrenzfähigkeit des Mikroorganismus und relevanter sekundärer Metaboliten (insbesondere Toxine) in oder auf Kulturpflanzen unter den während und nach der vorgesehenen Verwendung vorherrschenden Umweltbedingungen ist unter Berücksichtigung insbesondere der Angaben gemäß Abschnitt 2 abzuschätzen und zu begründen.

Ferner muss aus dem Antrag hervorgehen, inwieweit und mit welcher Begründung davon ausgegangen wird, dass der Mikroorganismus in oder auf der Pflanze oder dem Pflanzenerzeugnis oder während der Verarbeitung von Roherzeugnissen vermehrungsfähig bzw. nicht vermehrungsfähig ist.

6.2. *Weitere Angaben*

Aufgrund des Verzehrs behandelter Nahrungsmittel können Verbraucher den Mikroorganismen über längere Zeit ausgesetzt sein; mögliche Auswirkungen auf den Verbraucher müssen daher von chronischen bzw. halbchronischen Studien abgeleitet werden, so dass toxikologische Endpunkte für das Risikomanagement, wie der ADI, festgesetzt werden können.

6.2.1. Nicht lebensfähige Rückstände

Ein Mikroorganismus gilt als nicht lebensfähig, wenn er replikationsunfähig ist bzw. kein Genmaterial übertragen kann.

Wurde im Rahmen von Ziffern 2.4 und 2.5 festgestellt, dass der Mikroorganismus oder erzeugte Metaboliten (insbesondere Toxine) in relevanten Mengen persistieren, so müssen — wenn damit zu rechnen ist, dass der Mikroorganismus und/oder seine Toxine in oder auf den behandelten Nahrungs- oder Futtermitteln in höheren Konzentrationen vorkommen als unter natürlichen Bedingungen oder in einer anderen phänotypischen Situation — umfassende experimentelle Rückstandsdaten im Sinne von Teil A Abschnitt 6 dieses Anhangs erarbeitet und mitgeteilt werden.

Im Einklang mit der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 muss sich die Schlussfolgerung über die Differenz zwischen natürlich vorkommenden Konzentrationen und einer erhöhten Konzentration infolge der Behandlung mit dem Mikroorganismus auf experimentell erarbeitete Daten stützen, und sie sollte nicht das Ergebnis von Extrapolationen oder Modellrechnungen sein.

Vor der Durchführung dieser Untersuchung muss der Antragsteller die Zustimmung der zuständigen Behörden über die Art der durchzuführenden Studien einholen.

6.2.2. Lebensfähige Rückstände

Lassen die gemäß Ziffer 6.1 mitgeteilten Angaben darauf schließen, dass Mikroorganismen in relevanten Mengen in oder auf behandelten Erzeugnissen, Nahrungs- oder Futtermitteln persistieren, so müssen etwaige Auswirkungen auf Mensch und/oder Tier untersucht werden, es sei denn, es kann gemäß Abschnitt 5 belegt werden, dass der Mikroorganismus und seine Metaboliten und/oder Abbauprodukte in den Konzentrationen und in der Art, wie sie bei zulassungsgemäßer Verwendung auftreten können, für den Menschen nicht gesundheitsgefährdend sind.

Im Einklang mit der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 muss sich die Schlussfolgerung über die Differenz zwischen natürlich vorkommenden Konzentrationen und einer erhöhten Konzentration infolge der Behandlung mit dem Mikroorganismus auf experimentell erarbeitete Daten stützen. Sie sollte nicht das Ergebnis von Extrapolationen oder Modellrechnungen sein.

Die Persistenz lebensfähiger Rückstände erfordert besondere Aufmerksamkeit, wenn nach Maßgabe der Punkte 2.3 und 2.5 bzw. des Abschnitts 5 eine Infektiosität oder Pathogenität bei Säugetieren festgestellt wurde und/oder wenn andere Informationen darauf schließen lassen, dass Verbraucher und/oder Anwender gefährdet sind. In diesem Fall können die zuständigen Behörden Untersuchungen im Sinne von Teil A veranlassen.

Vor der Durchführung dieser Untersuchung muss der Antragsteller die Zustimmung der zuständigen Behörden über die Art der durchzuführenden Studien einholen.

6.3. Zusammenfassung und Bewertung des Rückstandsverhaltens aufgrund der gemäß den Ziffern 6.1 bis 6.2 mitgeteilten Angaben

7. Verbleib und Verhalten in der Umwelt

Einleitung

- i) Angaben über Ursprung, Eigenschaften und Überleben des Mikroorganismus und seiner verbleibenden Metaboliten sowie über seine vorgesehene Verwendung bilden die Grundlage für die Bewertung seines Verbleibs und Verhaltens in der Umwelt.

In der Regel sind experimentelle Daten erforderlich, es sei denn, es kann nachgewiesen werden, dass Verbleib und Verhalten des Mikroorganismus in der Umwelt auch anhand der bereits vorliegenden Angaben bewertet werden können. Dieser Nachweis kann in Form von Hinweisen auf allgemein zugängliche Literatur, praktische Erfahrungen und Informationen erbracht werden, die nach Maßgabe der Abschnitte 1 bis 6 vorgelegt wurden. Die Umweltfunktion des Mikroorganismus ist dabei von besonderem Interesse.

- ii) Die mitgeteilten Angaben müssen, zusammen mit anderen maßgeblichen Informationen und insbesondere Angaben über eine oder mehrere mikroorganismushaltige Zubereitungen, ausreichen, um Verbleib und Verhalten des Mikroorganismus und seiner Rückstände und Toxine, soweit sie für die menschliche Gesundheit und/oder die Umwelt von Belang sind, bewerten zu können.

- iii) Die mitgeteilten Angaben müssen insbesondere ausreichen, um

- entscheiden zu können, ob der Mikroorganismus genehmigt werden kann;
- geeignete Bedingungen oder Beschränkungen für die Genehmigung festzulegen;

- die auf Verpackungen (Behältnissen) zu verwendenden Gefahrensymbole (sobald sie festgelegt sind) und Gefahrenbezeichnungen sowie Gefahren- und Sicherheitshinweise zum Schutz der Umwelt festzulegen;
 - Verteilung, Verbleib und Verhalten des Mikroorganismus und seiner Metaboliten in der Umwelt sowie die entsprechenden Zeitspannen absehen zu können;
 - die Maßnahmen festzulegen, die für eine Verringerung der Umweltbelastung und der Auswirkungen auf nicht zu den Zielgruppen gehörende Arten erforderlich sind.
- iv) Etwaige relevante Metaboliten (d. h. Metaboliten, die für die menschliche Gesundheit und/oder die Umwelt bedenklich sind), die vom Testorganismus unter maßgeblichen Umweltbedingungen gebildet werden, sind zu charakterisieren. Sind relevante Metaboliten im Mikroorganismus vorhanden oder von ihm gebildet worden, so können Angaben im Sinne von Teil A Ziffer 7 dieses Anhangs erforderlich werden, wenn folgende Bedingungen gegeben sind:
- der relevante Metabolit ist außerhalb des Mikroorganismus stabil (vgl. Ziffer 2.8) und
 - der relevante Metabolit ist unabhängig vom Mikroorganismus toxisch wirksam und
 - der relevante Metabolit tritt in der Umwelt voraussichtlich in wesentlich höheren Konzentrationen auf als unter natürlichen Bedingungen.
- v) Verfügbare Informationen zur Verwandtschaft mit natürlich vorkommenden Wildtypen sind zu berücksichtigen.
- vi) Vor der Durchführung der nachstehend vorgesehenen Untersuchungen sollte der Antragsteller in Bezug auf Notwendigkeit und Art der Untersuchungen die Zustimmung der zuständigen Behörden einholen. Angaben, die nach Maßgabe anderer Abschnitte mitgeteilt werden, sind ebenfalls zu berücksichtigen.

7.1. Persistenz und Vermehrung

Gegebenenfalls sind angemessene Angaben zur Persistenz und Vermehrung des Mikroorganismus in allen Umweltbereichen vorzulegen, es sei denn, es kann nachgewiesen werden, dass mit einer Exposition des jeweiligen Umweltbereichs nicht zu rechnen ist. In diesem Zusammenhang besonders zu berücksichtigen sind

- die Konkurrenzfähigkeit unter den während und nach der vorgesehenen Verwendung vorherrschenden Umweltbedingungen und
- die Populationsdynamik bei saisonalen oder regionalen Klimaextremen (insbesondere heiße Sommer, kalte Winter und Niederschläge) sowie die nach der vorgesehenen Verwendung angewandten landwirtschaftlichen Praktiken.

Es ist abzuschätzen, in welcher Menge der betreffende Mikroorganismus während einer bestimmten Zeitspanne nach Verwendung des Mittels unter den vorgeschlagenen Bedingungen vorhanden ist.

7.1.1. Boden

Es sind Angaben zur Lebensfähigkeit/Populationsdynamik in verschiedenen kultivierten und nicht bearbeiteten Böden mitzuteilen, die für die in den verschiedenen Regionen der Europäischen Union, in denen der Mikroorganismus verwendet wird oder werden soll, typischen Böden repräsentativ sind. Die Bestimmungen über die Wahl des Bodens und die Entnahme von Bodenproben und ihrer Handhabung im Sinne von Teil A Ziffer 7.1 Einleitung müssen eingehalten werden. Soll der Testorganismus in Verbindung mit anderen Medien — z. B. Steinwolle — verwendet werden, so ist dieses Medium in die Testreihe einzubeziehen.

7.1.2. Wasser

Es sind Angaben zur Lebensfähigkeit/Populationsdynamik bei natürlichen Sediment-/Wassersystemen sowohl unter dunklen als auch belichteten Bedingungen mitzuteilen.

7.1.3. Luft

Wird befürchtet, dass Anwender, Arbeiter oder umstehende Personen besonders exponiert sind, so können Angaben zur Mikroorganismuskonzentration in der Luft notwendig werden.

7.2. Mobilität

Es muss die mögliche Ausbreitung des Mikroorganismus und seiner Abbauprodukte in relevanten Umweltbereichen bewertet werden, es sei denn, es kann nachgewiesen werden, dass mit einer Exposition des jeweiligen Umweltbereichs nicht zu rechnen ist. In diesem Zusammenhang sind besonders der vorgesehene Verwendungsbereich (z. B. Feld oder Gewächshaus, Ausbringung auf Böden oder Kulturpflanzen), der Lebenszyklus, einschließlich Auftreten von Vektoren, Persistenz und Fähigkeit des Organismus, auf benachbarte Lebensräume überzugreifen, von Interesse.

Die Ausbreitung, die Persistenz und die voraussichtliche Übertragungsreichweite erfordern besondere Berücksichtigung, wenn Toxizität, Infektiosität oder Pathogenität gemeldet wurden oder wenn etwaige andere Informationen darauf schließen lassen, dass Mensch, Tier oder Umwelt möglicherweise gefährdet sind. In diesem Fall können die zuständigen Behörden vergleichbare Untersuchungen, wie sie bereits in Teil A vorgesehen sind, veranlassen. Vor der Durchführung dieser Untersuchung muss der Antragsteller die Zustimmung der zuständigen Behörden einholen.

8. Auswirkungen auf nicht zu den Zielgruppen gehörende Organismen

Einleitung

- i) Die Angaben zur Identität und den biologischen Eigenschaften sowie weitere Angaben im Sinne der Abschnitte 1, 2, 3 und 7 sind zur Beurteilung der Auswirkungen auf nicht zu den Zielgruppen gehörende Arten ausschlaggebend. Unter Abschnitt 7 über Verbleib und Verhalten in der Umwelt sowie Abschnitt 6 über Rückstände in Pflanzen können weitere nützliche Informationen gefunden werden, die, zusammen mit den Angaben über die Art der Zubereitung und ihre Verwendungsweise, Art und Ausmaß einer potenziellen Exposition definieren. Die gemäß Abschnitt 5 mitgeteilten Angaben dürften wichtige Informationen zu den Auswirkungen auf Säugetiere und die entsprechenden Wirkungsmechanismen vermitteln.

In der Regel sind experimentelle Daten erforderlich, es sei denn, es kann nachgewiesen werden, dass die Auswirkungen auf nicht zu den Zielgruppen gehörende Organismen anhand der bereits vorliegenden Informationen bewertet werden können.

- ii) Bei der Entscheidung über die zur Untersuchung der Umweltauswirkungen geeigneten nicht zu den Zielgruppen gehörenden Organismen ist der Identität des Mikroorganismus (einschließlich der Wirtsspezifität, Wirkungsweise und Ökologie des Organismus) Rechnung zu tragen, da die Wahl der Testorganismen (beispielsweise zugunsten von eng mit dem Zielorganismus verwandten Organismen) die Kenntnis der Identität voraussetzt.
- iii) Die mitgeteilten Angaben müssen, zusammen mit den Angaben über eine oder mehrere den Mikroorganismus enthaltende Zubereitungen, ausreichen, um die Auswirkungen auf wahrscheinlich exponierte nicht zu den Zielgruppen gehörende Arten (Flora und Fauna) beurteilen zu können, soweit diese für die Umwelt von Bedeutung sind. Die Auswirkungen können infolge einer einmaligen, andauernden oder wiederholten Exposition eintreten und reversibel oder irreversibel sein.
- iv) Insbesondere müssen die Angaben über den Mikroorganismus, zusammen mit anderen maßgeblichen Informationen und den zu einer oder mehreren mikroorganismushaltigen Zubereitungen vorgelegten Angaben, ausreichen, um
 - entscheiden zu können, ob der Mikroorganismus genehmigt werden kann;
 - geeignete Bedingungen oder Beschränkungen für die Genehmigung festzulegen;
 - eine Bewertung der Kurz- und Langzeitrisiken für nicht zu den Zielgruppen gehörende Arten, Populationen, Lebensgemeinschaften bzw. Prozesse zu ermöglichen;
 - den Mikroorganismus als biologische Gefahr einzustufen;
 - die zum Schutz der nicht zu den Zielgruppen gehörenden Arten erforderlichen Vorkehrungen festzulegen;
 - die auf Verpackungen (Behältnissen) anzugebenden Gefahrensymbole (sobald sie festgelegt wurden) und Gefahrenbezeichnungen sowie die entsprechenden Gefahren- und Sicherheitshinweise zum Schutz der Umwelt festzulegen.
- v) Es sind alle potenziell nachteiligen Auswirkungen anzugeben, die im Rahmen von routinemäßig durchgeführten Untersuchungen der Umweltauswirkungen festgestellt werden. Ferner müssen, soweit dies von den zuständigen Behörden verlangt wird, zusätzliche Untersuchungen durchgeführt und mitgeteilt werden, wenn sie erforderlich sind, um die wahrscheinlichen Wirkungsmechanismen erforschen und die Bedeutung der genannten Auswirkungen beurteilen zu können. Alle vorliegenden biologischen Daten und Angaben, die für die Beurteilung des ökologischen Profils des Mikroorganismus von Bedeutung sind, müssen ebenfalls angegeben werden.
- vi) Bei allen Untersuchungen ist die tatsächlich erreichte Dosis in koloniebildenden Einheiten (cfu) je kg Körpergewicht und in anderen geeigneten Einheiten anzugeben.

vii) Es kann sich als erforderlich erweisen, relevante Metaboliten (insbesondere Toxine) getrennt zu untersuchen, wenn diese Produkte ein signifikantes Risiko für nicht zu den Zielgruppen gehörende Organismen darstellen und wenn ihre Auswirkungen anhand der für den Mikroorganismus vorliegenden Ergebnisse nicht beurteilt werden können. Vor der Durchführung dieser Untersuchungen muss der Antragsteller in Bezug auf die Notwendigkeit und Art der Untersuchungen die Zustimmung der zuständigen Behörden einholen. Dabei sind die nach Maßgabe der Abschnitte 5, 6 und 7 mitgeteilten Angaben zu berücksichtigen.

viii) Um die Bedeutung der erzielten Testergebnisse leichter beurteilen zu können, ist bei den verschiedenen Tests für die betreffende Art möglichst derselbe Stamm (nachweislich ein und desselben Ursprungs) zu verwenden.

ix) Die Tests sind obligatorisch, es sei denn, es kann nachgewiesen werden, dass der nicht zu den Zielgruppen gehörende Organismus dem Mikroorganismus nicht ausgesetzt wird. Lässt sich nachweisen, dass der Mikroorganismus keine toxischen Wirkungen entwickelt bzw. für Wirbeltiere und Pflanzen weder pathogen noch infektiös ist, so braucht nur die Wirkung auf die betreffenden Nichtzielorganismen untersucht zu werden.

8.1. *Auswirkungen auf Vögel*

Zweck der Untersuchung

Es sind Angaben zur toxischen, infektiösen und pathogenen Wirkung auf Vögel mitzuteilen.

8.2. *Auswirkungen auf Wasserlebewesen*

Zweck der Untersuchung

Es sind Angaben zur toxischen, infektiösen und pathogenen Wirkung auf Wasserlebewesen mitzuteilen.

8.2.1. *Auswirkungen auf Fische*

Zweck der Untersuchung

Es sind Angaben zur toxischen, infektiösen und pathogenen Wirkung auf Fische mitzuteilen.

8.2.2. *Auswirkungen auf wirbellose Süßwasserlebewesen*

Zweck der Untersuchung

Es sind Angaben zur toxischen, infektiösen und pathogenen Wirkung auf wirbellose Süßwasserlebewesen mitzuteilen.

8.2.3. *Auswirkungen auf das Algenwachstum*

Zweck der Untersuchung

Es sind Angaben zu den Auswirkungen auf das Wachstum, die Wachstumsrate und die Regenerationskapazität von Algen mitzuteilen.

8.2.4. *Auswirkungen auf andere Pflanzen als Algen*

Zweck der Untersuchung

Es sind Angaben zu den Auswirkungen auf andere Pflanzen als Algen mitzuteilen.

8.3. *Auswirkungen auf Bienen*

Zweck der Untersuchung

Es sind Angaben zur toxischen, infektiösen und pathogenen Wirkung auf Bienen mitzuteilen.

8.4. *Auswirkungen auf andere Arthropoden als Bienen*

Zweck der Untersuchung

Es sind Angaben zur toxischen, infektiösen und pathogenen Wirkung auf andere Arthropoden als Bienen mitzuteilen. Bei der Wahl der Testart sollte der potenziellen Verwendung der Pflanzenschutzmittel (z. B. Blatt- oder Bodenapplikation) Rechnung getragen werden. Besonders zu berücksichtigen sind dabei Organismen, die für die biologische Schädlingsbekämpfung (biological control) eingesetzt werden, und Organismen, die für die integrierte Bekämpfung der Schadorganismen (integrated pest management) von Bedeutung sind.

8.5. *Auswirkungen auf Regenwürmer*

Zweck der Untersuchung

Es sind Angaben zur toxischen, infektiösen und pathogenen Wirkung auf Regenwürmer mitzuteilen.

8.6. *Auswirkungen auf nicht zu den Zielgruppen gehörende Bodenorganismen*

Es sind Angaben über die Auswirkungen auf relevante nicht zu den Zielgruppen gehörende Mikroorganismen und ihre Prädatoren (z. B. Protozoen bei bakteriellen Impfkulturen) mitzuteilen. Die Entscheidung über zusätzliche Untersuchungen muss sich auf eine Expertenbeurteilung stützen und den gemäß diesem und anderen Abschnitten mitgeteilten Informationen und insbesondere den Daten über die Spezifität des Mikroorganismus und die voraussichtliche Exposition Rechnung tragen. Auch die Ergebnisse von Wirksamkeitsprüfungen können in diesem Zusammenhang nützlich sein. Besonderes Augenmerk ist auf Organismen zu richten, die im Rahmen des integrierten Pflanzenschutzes (integrated crop management) verwendet werden.

8.7. *Zusätzliche Untersuchungen*

Zusätzliche Untersuchungen können gezielte Kurzzeitstudien über weitere Arten oder Prozesse (wie Abwassersysteme) oder Studien auf einer höheren Ebene, beispielsweise zur Untersuchung chronischer oder subletaler Wirkungen auf ausgewählte Nichtzielorganismen, oder Reproduktionsuntersuchungen dieser Organismen umfassen.

Vor der Durchführung dieser Untersuchungen muss der Antragsteller die Zustimmung der zuständigen Behörden einholen.

9. **Zusammenfassung und Beurteilung der Umweltauswirkungen**

Alle Daten über die Umweltauswirkungen müssen, nach den Leitlinien der zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten formatiert, zusammengefasst und beurteilt und nach einschlägigen Beurteilungs- und Entscheidungskriterien und -leitlinien ausführlich und kritisch bewertet werden, wobei den potenziellen oder tatsächlichen Risiken für die Umwelt und die nicht zu den Zielgruppen gehörenden Arten und dem Umfang, der Qualität und der Verlässlichkeit der Datenbank besonders Rechnung zu tragen ist. Besonderes Augenmerk ist dabei auf folgende Aspekte zu richten:

- Verteilung und Verbleib in der Umwelt und die entsprechenden Zeitspannen;
 - Identifizierung von nicht zu den Zielgruppen gehörenden gefährdeten Arten und Populationen und Ausmaß ihrer potenziellen Exposition;
 - Festlegung von Vorkehrungen, die zur Vermeidung bzw. Minimierung der Umweltbelastung und zum Schutz von nicht zu den Zielgruppen gehörenden Arten erforderlich sind.
-