

2017

EQS - Vorschlag des Oekotoxentrums für: *Methoxyfenozyd*

Ersterstellung: 25.06.2013 (Stand der Datenrecherche)
10.10.2014 (Einarbeitung des Gutachtens)
1. Aktualisierung: 02.05.2016 (Stand der Datenrecherche)
01.09.2017 (Berücksichtigung neuer Daten)

Qualitätskriterien-Vorschläge

CQK (AA-EQS): 0.086 µg/L (vor Aktualisierung 0.36 µg/L)

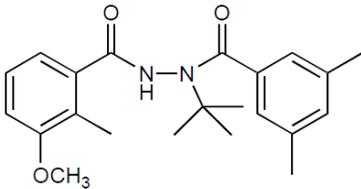
AQK (MAC-EQS): 0.28 µg/L (vor Aktualisierung 3.7 µg/L)

Das chronische Qualitätskriterium (CQK \triangleq AA-EQS) und das akute Qualitätskriterium (AQK \triangleq MAC-EQS) wurden nach dem Technische Leitfaden der EU für die Herleitung von Qualitätskriterien (TGD for EQS) der Europäischen Kommission hergeleitet (EC, 2011). Damit die Dossiers international vergleichbar sind, wird im Weiteren die Terminologie des TGD verwendet. Dies soll aber keine Empfehlung für eine bestimmte Überwachungsstrategie der Qualitätskriterien beinhalten.

1. Physikochemische Parameter

In Tabelle 1 werden Identität sowie chemische und physikalische Parameter für Methoxyfenozid angegeben. Wo bekannt, wird mit (exp) spezifiziert, dass es sich um experimentell erhobenes Daten handelt, während es sich bei mit (est) gekennzeichneten Daten um abgeschätzte Werte handelt. Wenn keine dieser beiden Angaben hinter den Werten steht, fand sich in der zitierten Literatur keine Angabe.

Tabelle 1 Geforderte Angaben zu Methoxyfenozid nach dem TGD for EQS (EC 2011). Zusätzliche Angaben in kursiv. **exp** = experimentell erhobene Werte; **est** = geschätzte Werte

Eigenschaften	Name/Wert	Referenz
IUPAC Name	N-tert-Butyl-N'-(3-methoxy-o-toluoyl)-3,5-xylohydrazide	EC 2004
<i>Synonyme/Hersteller codes</i>	RH-2485	EC 2004, S. 1
<i>Stoffgruppe</i>	Diacylhydrazin	Carlson <i>et al.</i> 2001
Strukturformel		EC 2004
Summenformel	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₃	EC 2004
CAS-Nummer	161050-58-4	EC 2004
EINECS-Nummer	keine	EC 2004
SMILES-code	Cc1c(OC)cccc1C(=O)NN(C(C)(C)C)C(=O)c2cc(C)cc(C)c2	EPI Suite 2011
Molekulargewicht (g·mol ⁻¹)	368.47	EC 2004
Schmelzpunkt (°C)	206.2 – 208 (exp; analytische Reinheit) 204 – 206.6 (exp; technische Reinheit)	EC 2004
Siedepunkt (°C)	Keiner – zerfällt bei 262.9 – 264.8 (exp)	EC 2004
Dampfdruck (Pa)	< 1.33 · 10 ⁻⁵ (exp; bei 25°C, 35°C und 45°C) < 1.48 · 10 ⁻⁶ (exp; bei 20°C)	EC 2004 Tomlin 2009
Henry-Konstante (Pa·m ³ ·mol ⁻¹)	< 1.64 · 10 ⁻⁴ (bei 20°C) 3.89 · 10 ⁻⁷ (bei 25°C; Bond-Methode; Henrywin v3.20)	EC 2004 EPI Suite 2011
Wasserlöslichkeit (g·L ⁻¹)	3.3 · 10 ⁻³ (exp; bei 20°C und pH 7)	EC 2004

Dissoziationskonstante (pK _a)	nicht anwendbar	EC 2004
<i>n</i> -Octanol/Wasser Verteilungskoeffizient (log K _{ow})	3.72 (exp; bei 25°C)	EC 2004
Sediment/Wasser Verteilungskoeffizient (log K _{oc})	2.3 – 2.96 (exp; 9 Böden; pH 5.8 – 8.1)	EC 2004
<i>Hydrolysestabilität</i>	kein signifikanter Abbau innerhalb von 30 Tagen (exp; bei 25°C und pH 5, 7 und 9)	EC 2004, S. 10
<i>Photostabilität (Halbwertszeit)</i>	77 Tage in Studie mit Teichwasser; kein signifikanter Abbau innerhalb von 30 Tagen in standardisierter Abbaustudie	EC 2004, S. 10

2. Allgemeines

Anwendung:

Methoxyfenozid wird in der Schweiz als Insektizid beim Anbau von Kernobst und Reben angewendet^a.

Wirkungsweise:

Methoxyfenozid gehört zu den Insekten-Wachstumsregulatoren (IGR; Engl.: *insect growth regulators*), die auch als Insektizide der dritten Generation bezeichnet werden (Soin & Smaghe 2007). Innerhalb dieser Klasse gibt es spezifische Wirkmechanismen, insbesondere die Ecdysteroid Agonisten und die Analogons zu dem Häutungshormon 20-Hydroxyecdysen (20E), die sogenannten *juvenile hormone analogs*. 20E ist generell relevant für die Entwicklung und Reproduktion von Arthropoden und kommt sowohl in Krebstieren (e.g. LeBlanc 2007), als auch in Insekten vor (e.g. Soin & Smaghe 2007). Methoxyfenozid gehört zur Unterklasse der Ecdysteroid Agonisten und bindet mit hoher Affinität an den Ecdyson-Rezeptorkomplex und imitiert dort 20E (Carlson *et al.* 2001). Dies führt zur Einstellung der Nahrungsaufnahme und vorzeitigem, tödlichen Häutungsprozess (im Engl. *hyperecdysionism*). Primär aktiv ist Methoxyfenozid durch Ingestion, aber auch durch Kontakt und ovizidaler Aktivität (Wirkung auf Eier). Methoxyfenozid hat keine translaminaren und Phloem-systemischen Eigenschaften (Tomlin 2009 - *The Pesticide Manual*). Im „Pesticide Manual“ wird ausserdem beschrieben, dass Methoxyfenozid hochspezifisch für Lepidoptera ist und Labor- und Feldstudien keine signifikante Wirkung auf Arten anderer Insektenordnungen (Hymenoptera, Coleoptera, Diptera, Heteroptera, Neuroptera, etc.) zeigen. Es ist allerdings nicht klar, ob damit auch aquatische Spezies gemeint sind, da die entsprechenden Studien nicht angegeben wurden und daher nicht bewertet werden konnten. Smaghe *et al.* (2002, 2012) präsentierten Daten zur relativen Ecdyson-Rezeptor-Affinität (*in vitro*) verschiedener Insektizide und dem natürlichen Häutungshormon in verschiedenen Insekten-Ordnungen. Dabei zeigte sich eine besonders hohe Rezeptoraffinität bei den Lepidoptera, gefolgt von den Diptera. Die relative Affinität bei den Lepidoptera lag dabei zwischen 6 und über 10'000-fach höher. Der Unterschied zu anderen Insekten-Ordnungen ist nochmals grösser. Smaghe *et al.* präsentierten jedoch wenige Details zu diesen Daten. Eine Übertragung von Befunden in Rezeptorbindungs-Assays auf lebende Organismen und Populationen ist nicht ohne weiteres möglich, die Ergebnisse stützen aber die Aussage im Pesticide Manual,

^a Schweizerisches Pflanzenschutzmittelverzeichnis: <https://www.psm.admin.ch/de/wirkstoffe>

wonach Methoxyfenozid hochspezifisch für Lepidoptera ist. Die weitere Aussage, wonach Methoxyfenozid keine signifikante Wirkung auf Arten anderer Insektenordnungen (Hymenoptera, Coleoptera, Diptera, Heteroptera, Neuroptera, etc.) habe, lässt sich aber dadurch nicht stützen. Die im vorliegenden Dossier gesammelten Effektdaten zeigen eine deutliche Wirkung auf Insekten, welche nicht zu den Lepidoptera gehören. Allerdings fehlen Effektdaten zu aquatischen Lepidopteralarven, so dass kein direkter Vergleich der Empfindlichkeiten angestellt werden kann.

Chemische Analytik:

Tabelle 2 Nachweis- und Bestimmungsgrenzen von Methoxyfenozid in Oberflächengewässern.

Nachweisgrenze (µg/L)	Bestimmungsgrenze (µg/L)	Methode	Referenz
0.016	0.042	SPE-LC-MS	Herrero-Hernández <i>et al.</i> 2013
2.54	-	DLLME-HPLC-UV	Li <i>et al.</i> 2011

Stabilität und Abbauprodukte:

In Abbautests über 30 Tage ist Methoxyfenozid stabil gegenüber Hydro- und Photolyse (Tabelle 1). Für Teichwasser wird eine photolytische Halbwertszeit von 77 Tagen angegeben (EC 2004). Auch die biologische Abbaubarkeit ist gering, die im EC 2004 (S. 10) aufgeführten Ergebnisse sind aber variabel; in Versuchen in Wasser-Sediment ergaben sich Halbwertszeiten (DT50) im Gesamtsystem von 150 Tagen (Versuch 1) und 159-274 Tagen (Versuch 4). Bezogen auf die Wasserphase ergaben sich DT50 von 48 Tagen (Versuch 2 mit Chironomiden-Larven), 26 Tage in Reisfeldern (Versuch 3), und 50 Tage in einer Mikrokosmos-Studie (Versuch 5). In einer Mikrokosmosstudie, die im *Renewal Assessment Report* der Europäischen Kommission (EC-RAR, 2016) aufgeführt wird, wurden DT50 zwischen 9.5 - 13.2 Tagen bestimmt (EC RAR 2016 Volume 3 – B.9 (PPP) – GF-837, S 47; Table B.9.3.1-4). Die Tendenz von Methoxyfenozid an Sediment zu binden ist moderat, mit max. 68.25% nach 91 Tagen (EFSA 2017, S. 13). Aufgrund der oben genannten Insgesamt Ergebnisse soll für die Validität einer Studie eine begleitende chemische Analyse der Testkonzentrationen nicht zwingend sein, es sei denn es handelt sich um statische Langzeittests in Wasser-Sediment-Systeme.

Die Stabilität der Testsubstanz ist nur ein Einflussfaktor auf die tatsächliche Testkonzentration, wenn auch ein sehr wichtiger. Andere Einflussfaktoren sind die Löslichkeit der Testsubstanz im Testmedium und das korrekte Einwiegen der Testsubstanz. Während sich die Löslichkeit anhand der Wasserlöslichkeit und den eingesetzten Testkonzentrationen plausibilisieren lässt, kann es beim Einwiegen zu nicht systematischen Unterschieden kommen, die anhand der Angaben im jeweiligen Testbericht nicht ersichtlich sind. Daher werden alle Effektwerte, die auf nominalen Konzentrationen beruhen, gekennzeichnet. Bei deutlichen Unterschieden (Unterschied grösser als Faktor 10) zwischen Toxizitätswerten, die auf nominalen Konzentrationen beruhen, und analytisch validierten Werten, sollen daher die analytisch validierten bevorzugt werden. Für Effektkonzentrationen wird die Wasserlöslichkeitsgrenze (3.3 mg/L) als Validitätskriterium

gewählt, da es Hinweise aus Tests gibt, dass Methoxyfenozid bei Konzentrationen ≥ 1.8 mg a.s./L und ≥ 3.0 mg a.s./L (RAR, vol. 3, B.9 (AS), S. 18) ausfällt.

Im EC RAR (2016, Vol. 3 – B.9, S. 5) sind zwei relevante Metaboliten für Methoxyfenozid aufgeführt. RH-131154 (M08) entsteht v.a. unter aeroben Bedingungen im Boden, während RH-117236 (M14) v.a. unter anaeroben Bedingungen im Boden und im Sediment entsteht. M14 gilt als sehr persistent (EFSA 2017, S. 13). Im Vergleich zur Methoxyfenozid sind beide Metaboliten weniger toxisch gegenüber Insekten. So liegt der 48h-EC50 (Immobilisierung) bei der Zuckmücke *Chironomus riparius* für Methoxyfenozid bei 0.257 mg/L, während er für M08 bei 71 mg/L liegt (EC RAR 2016; Vol. 3 – B.9, S. 48-57). Für M14 liegt ein 28d-NOEC ≥ 0.1 mg/L (Emergenz und Entwicklungsrate) für *C. riparius* vor (EC RAR 2016; Vol. 3 – B.9, S. 66). Dem gegenüber steht ein 28d-NOEC von 0.0043 mg/L für Methoxyfenozid (siehe Kapitel 6).

Existierende Grenzwerte:

Tabelle 3 Grenzwerte aus anderen Ländern für Oberflächengewässer.

Land	AA-EQS [µg/L]	MAC-EQS [µg/L]	Referenz
Niederlande	0.18 (<i>ad hoc</i>)	-	Rijkswaterstaat Waterdienst 2008

Allgemeines Vorgehen:

In **Tabelle 4** sind die zur EQS-Herleitung gesammelten Effektdaten für Methoxyfenozid aufgeführt. Eine Bewertung der Validität wurde nach den Klimisch-Kriterien (Klimisch *et al.* 1997) durchgeführt, bzw. nach den CRED-Kriterien^b für Studien die im Zuge der EQS-Aktualisierung herangezogen wurden (Moermond *et al.* 2016). Nach dem TGD for EQS können Daten ohne weitere Prüfung übernommen werden („face-value“) sofern sie zuvor von einer kompetenten Stelle (e.g. Behörde) geprüft wurden. Der originale Draft Assessment Report (DAR) aus dem Jahr 2002 liegt nicht vor, sondern nur eine Zusammenstellung der für die Zulassung verwendeten ökotoxikologischen Werte in einem **Review Report** (EC 2004). Die Studien selbst konnten daher nicht vollständig auf ihre Relevanz für die EQS Herleitung geprüft werden. Seit August 2016 steht nun auch ein **Renewal Assessment Report** (EC RAR 2016) zur Verfügung, in dem nun auch einige Studiendetails und Autorennamen enthalten sind. Grundsätzlich wurden Werte aus dem EC RAR übernommen, auch wenn darin Werte aus älteren Zulassungsdokumenten neu bewertet oder invalidiert wurden. Einträge aus der **US-EPA Pesticide Ecotoxicity Database** (US EPA 2013) wurden entsprechend ihrer Beurteilung mit dem Validität-Score 1 oder 3 eingetragen, je nachdem ob sie zur Kategorie C (*core*) oder Kategorie S (*supporting*) gehören. Letztere sollen nicht direkt zur EQS-Herleitung verwendet werden, können aber zur Bestimmung der Sicherheitsfaktoren herangezogen werden.

^b Nach Moermond *et al.* (2016) wird Validität unterteilt in Verlässlichkeit (R) und Relevanz (C), wobei die zu vergebenen Klassen (R1-4 bzw. C1-4) mit denen nach Klimisch (1-4) übereinstimmen. Nicht relevante Studien (C3) wurden nicht auf ihre Verlässlichkeit hin untersucht.

3. Effektdatensammlung

Tabelle 4: Effektdatensammlung für Methoxyfenozid. Tests mit Formulierungen wurden als „nicht relevant“ (C3) bewertet und werden nicht für die EQS Herleitung verwendet, da Formulierungsstoffe einen möglichen Einfluss auf die Toxizität der Wirksubstanz haben können. Ergebnisse aus Micro- und Mesokosmenstudien sind nicht in der Tabelle aufgeführt, sondern werden separat in Kapitel 6.3 beschrieben. Literaturdaten, die in grau dargestellt werden, erfüllen nicht die Datenanforderungen nach dem TGD for EQS (EC 2011) hinsichtlich Verlässlichkeit und Relevanz, sollen aber als zusätzliche Information genannt werden. Nicht exakte (größer/kleiner als)-Werte, auch wenn sie valide sind, können nicht direkt zur EQS-Ableitung verwendet werden (in grau dargestellt), dienen aber als zusätzliche Information für die Wahl des Sicherheitsfaktors. Wie im vorangegangenen Abschnitt erläutert wurden geprüfte Werte aus Zulassungsdossiers als „face values“ übernommen. Gemäss TGD for EQS werden bei den Biotests mit Algen die Werte zur Wachstumsrate gegenüber denen zum Biomassezuwachs bevorzugt für die EQS Herleitung verwendet (EC 2011). Der derzeitiger anerkannte Speziesname wurde angegeben und der in der Studie verwendete Name wurde in Klammern angegeben. Falls bekannt, werden die Lebensstadien der Testorganismen hinter dem Namen angegeben. Weiter werden, falls vorhanden, Angaben zum Testsystem, zur chemischen Analytik und Reinheit, sowie zur Salinität bei Tests mit marinen Organismen gemacht. **KA** = keine Angaben

EFFEKTDATENSAMMLUNG													
Sammelbezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (µg/L)	Chemische Analyse	Testsystem	Reinheit (%/Salinität (%))	Bemerkungen ^c	Validität	Referenz
akute Daten limnisch													
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Selenastrum capricornutum</i>)	Wachstumsrate	120	h	EC50	>	3400	A	S	98	„face value“	1	EC 2004 und im EC RAR 2016, Vol. 3 – B.9, S. 70 f.
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Selenastrum capricornutum</i>)	Biomasse	120	h	EC50	>	3400	A	S	98	„face value“	1	EC 2004 und im EC RAR 2016, Vol. 3 – B.9, S. 70 f.
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Selenastrum capricornutum</i>)	Wachstumsrate	120	h	EC50	>	3400	KA	S	98	„face value“(core); Wert liegt bereits vor und wird daher in grau dargestellt	1	Wildlife International 1995 zitiert in US EPA 2013 Dokument Nr. 2052423
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48	h	EC50	=	3700	A	T	98	„face value“, Wert im EC RAR (2016) bestätigt	1	EC 2004; Wert auch zitiert im EC RAR 2016, Vol. 3 – B.9, S. 48 als Holmes & Swigert 1993;
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48	h	EC50	=	3700	KA	T	99.2	„face value“ Wert liegt bereits vor und wird daher in grau dargestellt	1	Wildlife International 1993 zitiert in US EPA 2013 Dokument Nr. 2052410
Insekten	<i>Aedes aegypti</i> (3. Instar)	Mortalität	10	d	LC50	=	129	C	S	>98	siehe Notiz G	R4	Beckage <i>et al.</i> 2004
Insekten	<i>Aedes aegypti</i> (4. Instar)	Mortalität	KA	-	LC50	=	220	C	S	KA	Testdauer bis Emergenz von Imago; bis zu 0.1 vol% Carrier	3	Darvas <i>et al.</i> 1998
Insekten	<i>Aedes aegypti</i>	Mortalität	120	h	LC50	≈	100-1000	C	S	99.9	Kein Effekt bei 0.1 mg/L. 100% Mortalität bei 1 mg/L. hohe Kontrollmortalität	R3, C1	Usry 2012
Insekten	<i>Anopheles gambiae</i> (3. Instar)	Mortalität	10	d	LC50	=	27.5	C	S	>98	siehe Notiz G	R4	Beckage <i>et al.</i> 2004
Insekten	<i>Anopheles gambiae</i> (3. Instar)	Mortalität	5	d	LC50	=	258	C	S	>98		R4, C1	Morou <i>et al.</i> 2013
Insekten	<i>Chironomus tentans</i> (4. Instar)	Mortalität	5	d	LC50	=	620	C	KA	KA	siehe Notiz J	3	Smagghe <i>et al.</i> 2004

^c Kategorien C und S: Die USEPA schreibt dazu: "The three study categories used by the Agency to classify studies are core, supplemental, and invalid are represented by a letter code as C, S, or IN. Invalid studies are not entered into the database unless they are considered to be repairable at a later date by provision of additional data. Unrepairable studies will not be entered. The explanations for core, supplemental, and invalid studies are included in the SEP guidance documents. They are explained in attachments at the end of these guidelines" (<http://www.ipmcenters.org/Ecotox/DatabaseGuidance.pdf>)

EFFEKTDATENSAMMLUNG													
Sammelbezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (µg/L)	Chemische Analyse	Testsystem	Reinheit (%) / Salinität (‰)	Bemerkungen ^c	Validität	Referenz
Insekten	<i>Chironomus riparius</i> (1. Instar)	Immobilisierung	24	h	EC50	>	689	A	S	98.5	„face value“	1	EC RAR 2016, Vol. 3 – B.9, S. 48 ff.
Insekten	<i>Chironomus riparius</i> (1. Instar)	Immobilisierung	48	h	EC50	=	257	A	S	98.5	„face value“	1	EC RAR 2016, Vol. 3 – B.9, S. 48 ff.
Insekten	<i>Culex quinquefasciatus</i> (3. Instar)	Mortalität	10	d	LC50	=	31.2	C	S	>98	siehe Notiz G	R4	Beckage <i>et al.</i> 2004
Insekten	<i>Culiseta morsitans</i>	Mortalität	24	h	LC50	=	59	C	S	22.1	Formulierung (Intrepid240F) 22.1% a.i. getestet	C3	Haouari-Abderrahim and Rehim 2014
Fische	<i>Cyprinus carpio</i>	Mortalität juveniler Fische	96	h	LC50	>	<u>4900</u>	B	R	98	„face value“	1	EC RAR 2016, Vol. 3 – B.9, S. 18
Fische	<i>Lepomis macrochirus</i>	Mortalität	96	h	LC50	>	<u>4300</u>	A	T	98	„face value“; Wert im EC RAR 2016 bestätigt	1	EC 2004, auch zitiert im EC DAR 2016, Vol. 3 – B.9), Table B.9.2.1.-1, S. 17 f.
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Mortalität	96	h	LC50	>	<u>4200</u>	A	T	98	„face value“; Wert im EC RAR 2016 bestätigt	1	EC 2004; National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Chemicals 2002
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	Mortalität	96	h	LC50	>	<u>3800</u>	A	T	98	„face value“; Wert im EC RAR 2016 bestätigt	1	EC 2004; National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Chemicals 2002
akute Daten marin													
Krebstiere	<i>Americamysis bahia</i>	Mortalität	96	h	LC50	=	1300	kA	T	98/kA	in Kategorie C = „core“ eingestuft	1	Wildlife International 1995 zitiert in US EPA 2013 Dokument Nr. 2052413
Mollusken	<i>Crassostrea virginica</i>	Schalenwachstum	96	h	EC50	=	1200	kA	T	98/kA	in Kategorie C = „core“ eingestuft	1	Wildlife International 1995 zitiert in US EPA 2013 Dokument Nr. 2042412
Fische	<i>Cyprinodon variegatus</i>	Mortalität	96	h	LC50	>	<u>2800</u>	A	T	98/kA	„face value“; Wert im EC RAR 2016 bestätigt	1	EC 2004; National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Chemicals 2002
chronische und subchronische Daten limnisch													
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Selenastrum capricornutum</i>)	Wachstumsrate	120	h	NOEC	=	3400	A	S	98%	„face value“ – es handelt sich vermutlich um einen „größer als“ Wert.	1	Swigert und Thompson 1995, zitiert im EC RAR 2016, Vol. 3 – B.9, S. 70 f.
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	kA	21	d	NOEC	=	<u>390</u>	kA	kA	kA	„face value“, Wert im EC RAR (2016) bestätigt	1	EC 2004; Wert auch zitiert im EC RAR 2016, Vol. 3 – B.9, S. 57 als Swigert <i>et al.</i> 1993
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	kA	21	d	NOEC	=	390	kA	T	99.2	„face value“ – Wert liegt bereits vor und wird daher in grau dargestellt	1	Wildlife International 1993 zitiert in US EPA 2013 Dokument Nr. 2052420
Krebstiere	<i>Gammarus fossarum</i> (männlich)	Vitellogenininduktion (LC-MS/MS)	21	d	LOEC	=	0.001	C	S	kA	Siehe Notiz K	3	Jubeaux <i>et al.</i> 2012, zitiert in EC RAR 2016, Vol. 3 – B.9, S. 67 ff.
Insekten	<i>Chironomus riparius</i> (Larve)	kA	28	d	NOEC	=	18	kA	kA	kA	„face value“	1	EC 2004
Insekten	<i>Chironomus riparius</i> (Larve)	Emergenz und Entwicklungsrate	28	d	NOEC	=	<u>4.3</u>	D	S	97.9	Siehe Notizen: H, WS	1	Van der Kolk 2000, zitiert im EC RAR 2016, Vol. 3 – B.9, S. 60 ff.
Insekten	<i>Chironomus</i> sp. (Larve)	Mortalität	28	d	NOEC	=	6.3	kA	S	97.8	Wasser-Sediment-Test; NOEC bezogen auf Konzentration in der Wasserphase Kategorie S = „supplemental“ eingestuft	4	Springborn Laboratories Inc. 1999 zitiert in US EPA 2013 Dokument Nr. 2052425;
Insekten	<i>Chironomus</i> sp. (Larve)	Mortalität	28	d	LC50	=	12	kA	S	97.8	Wasser-Sediment-Test; LC50 bezogen auf Konzentration in der	4	Springborn Laboratories Inc. 1999 zitiert in US EPA 2013 Dokument

EFFEKTDATENSAMMLUNG													
Sammelbezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (µg/L)	Chemische Analyse	Testsystem	Reinheit (%) / Salinität (‰)	Bemerkungen ^c	Validität	Referenz
											Wasserphase Kategorie S = „supplemental“ eingestuft		Nr. 2052425
Insekten	<i>Chironomus</i> sp. (Larve)	Emergenzrate Mücken adulter	28	d	NOEC	=	6.5	kA	kA	kA	Nach „OECD-Methode“; Benthisch; Wasser-Sediment-Test und NOEC bezogen auf initiale Konzentration in der Wasserphase	4	National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Chemicals 2002, Seite 31
Insekten	<i>Chironomus</i> sp. (Larve)	Emergenzrate Mücken adulter	28	d	NOEC	=	10	kA	kA	kA	Nach „draft-BBA Methode“; Benthisch; Wasser-Sediment-Test und NOEC bezogen auf initiale Konzentration in der Wasserphase	4	National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Chemicals 2002, Seite 31
Insekten	<i>Chironomus</i> sp. (Larve)	Emergenzrate Mücken adulter	28	d	EC50	=	14	kA	kA	kA	Nach „OECD-Methode“; Benthisch; Wasser-Sediment-Test und NOEC bezogen auf initiale Konzentration in der Wasserphase	4	National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Chemicals 2002, Seite 31
Insekten	<i>Chironomus</i> sp. (Larve)	Emergenzrate Mücken adulter	28	d	EC50	=	24	kA	kA	kA	Nach „draft-BBA Methode“; Benthisch; Wasser-Sediment-Test und NOEC bezogen auf initiale Konzentration in der Wasserphase	4	National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Chemicals 2002, Seite 31
Insekten	<i>Culex quinquefasciatus</i> (Larve)	Mortalität	28	d	LC50	=	210	kA	S	97	in Kategorie S = „supplemental“ eingestuft	4	Bayer Co., Agricultural Division 1999 zitiert in US EPA 2013 Dokument Nr. 2052432
Insekten	<i>Culex quinquefasciatus</i> (Larve)	Mortalität	28	d	NOEC	=	N.A.	kA	S	97	in Kategorie S = „supplemental“ eingestuft	4	Bayer Co., Agricultural Division 1999 zitiert in US EPA 2013 Dokument Nr. 2052432
Insekten	<i>Culex quinquefasciatus</i> (Larve)	Mortalität	28	d	LC50	=	211	kA	kA	kA		4	National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Chemicals 2002
Insekten	<i>Culex quinquefasciatus</i> (Larve)	Mortalität	28	d	NOEC	=	10	kA	kA	kA		4	National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Chemicals 2002
Insekten	<i>Culiseta morsitans</i>	Fruchtbarkeit (Anzahl Eier, Schlupfrate, Sterilität)	24	h	NOEC	<	12	C	S	22.1 %	Formulierung (Intrepid240F) 22.1% a.i. getestet	C3	Haouari-Abderrahim and Rehimi 2014
Amphibien	<i>Xenopus laevis</i>	Hinterbeinlänge, Gewicht, Entwicklung, Histomorphologie	262	d	NOEC	>	<u>74.7</u>	A	T	98	„face value“	1	EC RAR 2016, Vol. 3 – B.9, S. 40 (Studiendatum 2012)
Fische	<i>Pimephales promelas</i> (Full life-cycle test)	Überleben (56-Tage nach dem Schlüpfen)	262	d	NOEC	=	<u>530</u>	A	T	98	„face value“	1	EC 2004; EC RAR 2016, Vol. 3 – B.9, S. 26
Fische	<i>Pimephales promelas</i> (Full life-cycle test)	Schlupferfolg	262	d	NOEC	>	<u>2'100</u>	A	T	98	„face value“	1	EC RAR 2016, Vol. 3 – B.9, S. 26
Fische	<i>Pimephales promelas</i> (Full life-cycle test)	Reproduktion (Anzahl Laichtage, Anzahl Gelege, Anzahl Eier, Eier/Gelege)	262	d	NOEC	=	<u>1'000</u>	A	T	98	„face value“	1	EC RAR 2016, Vol. 3 – B.9, S. 26
Fische	<i>Pimephales promelas</i> (Full life-cycle test)	Reproduktion (Tage bis zur ersten Eiablage)	262	d	NOEC	≥	<u>2'100</u>	A	T	98	„face value“	1	EC DAR 2016, Vol. 3 – B.9, S. 26
Fische	<i>Pimephales promelas</i> (Full life-cycle test)	kA	262	d	NOEC	=	<u>530</u>	kA	T	98	„face value“	1	EC 2004, Wert auch in US EPA 2013 Dokument Nr. 2052418
Fische	<i>Pimephales promelas</i> (Early life stage test)	Schlupferfolg, Überleben, Wachstum	33	d	NOEC	>	2'400	A	kA	98	„face value“	1	EC 2004; EC RAR 2016, Vol. 3 – B.9, S. 22
Fische	<i>Pimephales promelas</i> (Early life stage test)	Wachstum, Überleben, Reproduktion	21	d	NOEC	≥	96.2	A	T	98.5	„face value“ Siehe auch Notiz F	1	EC RAR 2016, Vol. 3 – B.9, S. 33
Fische	<i>Pimephales promelas</i> (Early life stage test)	Vitellogenin- Konzentrationen im Plasma männlicher Fische	21	d	NOEC	≥	96.2	A	T	98.5	Siehe Notiz F	3	EC RAR 2016, Vol. 3 – B.9, S. 33

EFFEKTDATENSAMMLUNG													
Sammelbezeichnung	Organismus	Endpunkt	Dauer	Dimension	Parameter	Operator	Wert (µg/L)	Chemische Analyse	Testsystem	Reinheit (%) / Salinität (‰)	Bemerkungen ^c	Validität	Referenz
chronische und subchronische Daten marin													
Krebstiere	<i>Americamysis bahia</i> (Full life cycle test)	kA	37	d	NOEC	=	<u>25</u>	kA	T	98/kA	in Kategorie C = „core“ eingestuft	1	Wildlife International 1996 zitiert in US EPA 2013 Dokument Nr. 2052421
Krebstiere	<i>Americamysis bahia</i>	Wachstum	37	d	LOEC	=	51	kA	T	98/kA	in Kategorie C = „core“ eingestuft	1	Wildlife International 1996 zitiert in US EPA 2013 Dokument Nr. 2052421
Krebstiere	<i>Americamysis bahia</i>	Wachstum	37	d	NOEC	=	<u>51</u>	kA	T	98/kA	Wurde als NOEC aufgeführt, entspricht aber vermutlich dem LOEC aus der US-EPA Datenbank	4	National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Chemicals 2002
Fische	<i>Cyprinodon variegatus</i> (Early life stage test)	Schlupferfolg, Überleben, Wachstum	32	d	NOEC	>	<u>2'600</u>	A	kA	98/20	„face value“; RAS Report Nr.: 96RC-0044; keine Effekte bis zur höchsten TK von 2.6 mg/L.	1	EC RAR 2016, Vol. 3 – B.9, S. 23
Fische	<i>Cyprinodon variegatus</i> (Early life stage test)	k.A.	32	d	NOEC	>	1'500	kA	T	98/kA	in Kategorie C = „core“ eingestuft. Aber vermutlich identische Studie (DAS Report Nr.: 96RC-0044) zitiert im EC RAR 2016 siehe auch Notiz L	1	Wildlife International 1996 zitiert in US EPA 2013 Dokument Nr. 2052417
Fische	<i>Cyprinodon variegatus</i> (Early life stage test)	k.A.	32	d	LOEC	>	2'600	kA	T	98/kA	in Kategorie C = „core“ eingestuft. Aber vermutlich identische Studie (DAS Report Nr.: 96RC-0044) zitiert im EC RAR 2016. siehe auch Notiz L	1	Wildlife International 1996 zitiert in US EPA 2013 Dokument Nr. 2052417; National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Chemicals 2002

Notizen

Chemische Analytik

- A = (Mittlere) gemessene Testkonzentration für Effektbestimmung verwendet;
B = nominale Testkonzentrationen für Effektbestimmung verwendet, gemessene Wiederfindung $\pm 20\%$ der Nominalen;
C = Testkonzentrationen nicht gemessen
D = Initial gemessene Testkonzentration
E = zeitgewichteter Mittelwert (*time-weighted-mean* =TWA) nach e.g. OECD 211 (siehe auch Notiz H)

Expositionsregime

- R = semi-statisch;
S = statisch
T = Durchfluss

Weitere Notizen

- F = Untersucht wurden: *“survival, body length and weight at termination, secondary sex characteristics – tubercle score, fecundity, number of spawns, number of eggs per female per day, fertilization success, cumulative number for fertile eggs, cumulative number for infertile eggs, the mean measured plasma vitellogenin-VTG concentrations, gonadal somatic index-GSI”*. NOEC und Validitätsbewertung bezieht sich auf die genannten Endpunkte, mit Ausnahme der Vitellogenin(VTG)-Konzentration in männlichen Fischen. In männlichen Kontroll-Fischen wurden erhöhte (VTG)-Konzentrationen im Plasma detektiert. Dieser Endpunkt wurde im EC RAR (2016) daher als nicht valide eingestuft.
- G = Die Verlässlichkeit der Effektkonzentrationen aus dieser Studie kann nicht vollumfänglich überprüft werden, da wichtige Kriterien nicht beschrieben wurden. Die Studie wurde daher als „nicht bewertbar“ (R4) eingestuft. Die Verlässlichkeit ist aber schon aufgrund vorliegender Informationen reduziert, u.a. weil Larven in einfach-distilliertem Wasser gehalten wurden und weil die Stocklösung mit der Testsubstanz direkt zu den Testorganismen gegeben wurde, was zu einer inhomogenen Verteilung der Testsubstanz und möglicherweise ungleichmässigen Exposition geführt haben könnte. Des Weiteren könnte die Testsubstanz durch lokale Konzentrationsspitzen ausgefallen sein.
- H = Im EC RAR 2016, Vol. 3 – B.9, S. 60 ff ist für diese Studie ein valider NOEC von 6.5 µg/L aufgeführt. Dieser basiert allerdings auf der initial gemessenen Konzentration in der Wasserphase (Wasser/Sediment-Testsystem, in das Methoxyfenozid in die Wasserphase appliziert wurde). Dieser Wert wurde hier invalidiert und durch einen zeitgewichteten Mittelwert (*time-weighted-mean* - TWA) von 4.3 µg/L ersetzt, der nach OECD TG 211, Annex 6 berechnet wurde;

Renewal No.	Days (number of days in the renewal period)	Concentration 0 (measured concentration in mg/L at the start of each renewal period)	Concentration 2 (measured concentration in mg/L at the end of each renewal period)	ln (conc 0)	ln (conc 1)	Area	
1	7	0.0065	0.0047	-5.036	-5.360	0.039	
2	21	0.0047	0.0031	-5.360	-5.776	0.081	
total days:	28				Total area	0.120	
The time-weighted mean (TW mean) is the total area divided by the Total Days:						TWA (mg/L)	0.00427

- J = „Intoxicated larvae underwent precocious larval apolysis within the first 2 days of treatment. On day 3– 4 post-treatment, such larvae died while still within their old cuticle as a result of inhibition of ecdysis. Finally on day 5, mortality of larvae was proportional to the concentration of the test compound (Smagghe *et al.* 2004)“
- K = In der Studie zeigten sich keine signifikanten Effekte bei den beiden höheren Testkonzentrationen von 0.1 und 10 µg/L. Eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung fehlt und der Abstand zwischen den beiden niedrigsten getesteten Konzentrationen ist mit einem Faktor 100 sehr gross. Die Studie, bzw. der Endpunkt wurde im EC RAR 2016 als nicht valide eingestuft. Endokrine Effekte via VTG folgen nicht immer einer unimodalen Dosis-Wirkungskurve. In ökotoxikologischen Tests werden nichtmonotone Konzentrations-Wirkungsbeziehungen in den meisten Fällen aber dadurch verursacht, dass bei höheren Konzentrationen endokrine Effekte durch systemische Toxizität überlagert werden (vgl. z.B. Matthiessen & Johnson 2007). Die Möglichkeit endokriner Effekte sollte daher weitergehend untersucht werden und die vorliegende Studie sollte als „preliminary study“ angesehen werden.
- L = Werte aus der US EPA Datenbank aber vermutlich identisch mit der Studie (DAS Report Nr.: 96RC-0044) zitiert im EC RAR 2016. Dort zeigte sich, dass keine exakten NOECs und LOECs bestimmt wurden, da keine Effekte bei 2.6 mg/L auftraten. Bei dieser Konzentration erreichte die Substanz aber auch ihre Löslichkeitsgrenze und es wurde ein leichter weisslicher Film auf der Wasseroberfläche beobachtet. Werte werden daher mit dem Operator „grösser als“ aufgelistet.
- WS = Wasser-Sediment Testsystem – Applikation der Testsubstanz in die Wasserphase.

4. Graphische Darstellung der Effektdaten

Abbildung 1 zeigt alle validen Kurzzeit- und Langzeiteffektwerte aus Tabelle 4, aufgeschlüsselt nach Organismengruppen. Valide Kurzzeiteffektwerte von Primärproduzenten (Algen) und Fische liegen im Bereich der Löslichkeitsgrenze (~3.3 mg/L). Für Primärproduzenten liegen nur „grösser als“-Werte vor. Ebenso fehlen valide und exakte Daten zur akuten Toxizität gegenüber Fischen. Insekten scheinen die empfindlichste taxonomische Gruppe zu sein, die Menge an Toxizitätsdaten für Insekten ist aber gering – besonders für die akute Toxizität. Aufgrund der beschriebenen Spezifität von Methoxyfenozid ist mit einer besonders hohen Toxizität für Insekten der Ordnung Lepidoptera zu rechnen. Es liegen allerdings keine Effektdaten für aquatische Lepidopteralarven vor.

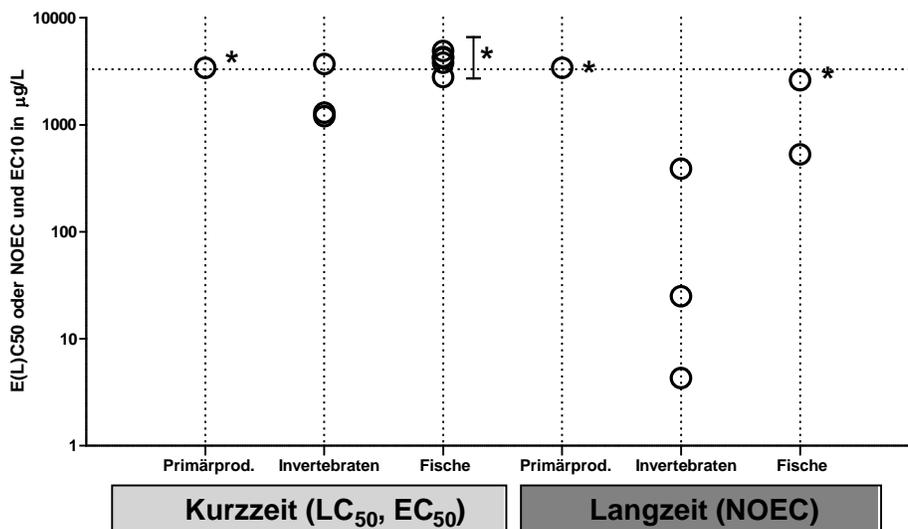


Abbildung 1: Grafische Darstellung aller validen Kurzzeit- und Langzeit-Effektdaten aus Tabelle 4 für Methoxyfenozid. Nicht exakte „grösser als“-Werte (>), sind mit einem Asterisk gekennzeichnet. Die horizontale gepunktete Linie deutet die Wasserlöslichkeitsgrenze an (3300 µg/L)

4.1 Vergleich marine/limnische Organismen

Der limitierte Datensatz ermöglicht keinen statistischen Vergleich der Empfindlichkeiten von limnischen und marinen Organismen. Die marine Myside *Americamysis bahia* scheint in Kurz- und Langzeittests nur unwesentlich empfindlicher zu sein im Vergleich zum limnischen Wasserfloh *D. magna*. Die empfindlichste Spezies im Datensatz ist eine limnische Insektenart. Die Datensätze für marine und limnische Spezies werden daher zusammengefasst.

5. Herleitung der EQS

Um chronische und akute Qualitätsziele herzuleiten, kann die Sicherheitsfaktormethode (AF-Methode) auf Basis von Kurzzeit- und Langzeiteffektdaten angewendet werden. Dabei wird mit dem tiefsten chronischen Datenpunkt ein AA-EQS (Annual-Average-Environmental-Quality-Standard) und mit dem tiefsten akuten Datenpunkt ein MAC-EQS (Maximum-Acceptable-Concentration-Environmental-Quality-Standard) abgeleitet. Wenn der Datensatz umfassend genug ist, können diese EQS zusätzlich mittels einer Speziessensitivitätsverteilung (SSD) bestimmt werden. Valide Mikro-/Mesokosmosstudien dienen einerseits zur Verfeinerung des AF, der durch eine SSD hergeleitet wurde. Andererseits können sie auch direkt zur Bestimmung eines EQS verwendet werden.

6. Chronische Toxizität

6.1 AA-EQS Herleitung mit AF-Methode

Tabelle 5 zeigt die kritischen Langzeiteffektwerte für Methoxyfenozid.

Tabelle 5 Übersicht zu den kritischen Toxizitätswerten für Wasserorganismen aus längerfristigen Untersuchungen mit Methoxyfenozid.

Gruppe	Art	Wert	Konz. in µg/L	Referenz
<u>Basisdatensatz</u>				
Primärproduzenten	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	NOEC	3400	EC RAR 2016, Vol. 3 – B.9, S. 70
Krebstiere	<i>Americamysis bahia</i>	NOEC	25	Wildlife International 1996 zitiert in US EPA 2013 Dokument Nr. 2052421
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	NOEC	530	EC 2004
<u>Weitere</u>				
Insekten	<i>Chironomus riparius</i>	NOEC	4.3	EC RAR 2016, Vol. 3 – B.9, S. 60 ff.

Es liegen belastbare Langzeiteffektdaten für die Gruppen der Primärproduzenten, Krebstiere, Fische und Insekten vor (Tabelle 5). Die deutlich sensitivste Organismengruppe ist die der Insekten. Daten für die als besonders empfindlich beschriebenen Lepidoptera (Tomlin 2009) fehlen jedoch. Die Anwendung eines Sicherheitsfaktors von 10 auf den tiefsten Wert ist deshalb nach dem TGD for EQS (2011) nicht gerechtfertigt und es wird ein AF von 50 gewählt. Dies scheint auch vor dem Hintergrund gerechtfertigt, da sich

Schlanklibellen (*Coenagrionidae*) in einer Mikrokosmenstudie sensitiver zeigten als die *Chironomidae* (siehe nachfolgendes Kapitel 6.3), Effektdaten zu Libellen aber nicht im Effektdatensatz vertreten sind.

Der niedrigste belastbare NOEC liegt für die Zuckmücke *C. riparius* vor. Er stammt aus der Studie von Van der Kolk (2000), welche im EC RAR (2016; Vol. 3 – B.9, S. 60 ff.) aufgeführt ist. Im EC RAR wird ein 28d-NOEC von 6.5 µg/L angegeben. Dieser Wert bezieht sich auf die initial bestimmte Konzentration in der Wasserphase. In der Studie zeigte sich allerdings eine Abnahme der Testkonzentration über die Expositionsdauer. Aus diesem Grund wurde hier ein zeitgewichteter Mittelwert (TWA) berechnet (siehe Notiz H zur Tabelle 4), woraus sich einen NOEC von 4.3 µg/L ergibt. Daraus berechnet sich folgendes Qualitätskriterium:

$$\text{AA-EQS (AF)} = 4.3 \mu\text{g/L} / 50 = \mathbf{0.086 \mu\text{g/L}}$$

6.2 AA-EQS mit SSD-Methode

Es sind nicht genügend valide Daten vorhanden, um ein AA-EQS mittels SSD abzuleiten. Aufgrund des spezifischen Wirkmechanismus sollte, sofern möglich, eine SSD für Insekten angefertigt werden.

6.3 AA-EQS aus Mikro-/Mesokosmosstudien

Es liegen Ergebnisse aus Mikro-/Mesokosmosstudien für Formulierungen mit Methoxyfenozid als einzigem Wirkstoff vor. Daten zu Formulierungen werden im vorliegenden Dossier aber generell nicht direkt zur EQS-Herleitung verwendet, sollen aber zu Plausibilisierung und Justierung des Sicherheitsfaktors hier aufgeführt werden.

Im *Renewal Assessment Report* der Europäischen Kommission (EC-RAR, 2016) sind zwei Mikrokosmenstudien (Giddings 1999 und Jenkins 2014), sowie eine Neuauswertung der Studie von Jenkins (Lopez-Mancisidor 2014) aufgeführt. Die Studie von Giddings (1999) wurde bereits im ersten DAR aus dem Jahr 2002 beschrieben. Des Weiteren wird in einem öffentlichen Zulassungsbericht für das Produkt PRODIGY 240 SC (Suspensionskonzentrat mit 240 g/kg Methoxyfenozid) eine Mikrokosmenstudie erwähnt (National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Chemicals 2002). Zu dieser Studie liegen jedoch nur wenige Details vor, der berichtete NOEC von 12.5 µg a.i./L für *Chironomus riparius*, entspricht aber dem NOEC aus der Studie von Giddings (1999). Es kann also davon ausgegangen werden, dass es sich um dieselbe Studie handelt.

Entsprechend dem Wirkmechanismus von Methoxyfenozid lag der Fokus in den beiden experimentellen Studien (Giddings 1999 und Jenkins 2014) auf den Effekten auf aquatische Insekten. Expositionskonzentrationen wurden in keiner der Studien konstant gehalten. In der Studie von Giddings war

Chironomus riparius die sensitivste Spezies mit einem 80d-NOEC (Emergenz) von 12.5 µg a.i./L, was der gemessene Spitzenkonzentration nach zwei Wochen, 4 h nach der zweiten Applikation, entspricht. Legt man die für diese Studie bestimmte Halbwertszeit (DT50) von 50 Tagen zugrunde (EC-RAR 2016, Volume 3 – B.9 (PPP) – GF-837, S. 3, L 2-3), errechnet sich ein abgeschätzter zeitgewichteter Mittelwert^(d) von 8.3 µg a.i./L. In der Studie zeigten sich Vertreter der Isopoden, Amphipoden, Oligochaeta und Schnecken als unempfindlich (höchste getestete Spitzenkonzentration war 206 µg a.i./L).

In der 24-wöchigen Studie von Jenkins gehörten die Chironomiden nicht zu den empfindlichsten Insekten. Der niedrigste NOEC (Emergenz) wurde für Schlanklibellen (Coenagrionidae) bestimmt und lag bei 10 µg a.i./L, bezogen auf die initiale nominale Konzentration. Im EC-RAR (2016) wird darauf hingewiesen, dass die Abundanz der verschiedenen Organismen-Gruppen teilweise sehr gering, und insgesamt sehr heterogen war. Dadurch besitzt die Studie eine geringe statistische Aussagekraft, wodurch die Möglichkeit Effekte zu detektieren reduziert ist. Die Neuauswertung der Studie durch Lopez-Mancisidor (2014) kommt aber zu demselben NOEC wie zuvor. Da die Konzentration von Methoxyfenozid über die Versuchsdauer stetig abnahm, wurde hier ein geometrischer Mittelwert zwischen Anfangs und Endkonzentration berechnet. Würde man die für diese Studie bestimmte Halbwertszeit von 11.5 d zugrunde legen (aus Table B.9.3.1-4 im RAR (Vol. 3, B.9 (PPP), S. 47), errechnet sich eine Konzentration bei Versuchsende von 0.0004 µg/L. Dies entspricht aber nicht dem Konzentrationsverlauf über die Versuchsdauer, der in Abbildung B.9.3.1-5 im RAR (Vol. 3, B.9 (PPP)) gezeigt ist. Vielmehr liegt die Endkonzentration bei ca. 5 % der Ausgangskonzentration, was 0.5 µg/L entspricht. Der geometrische Mittelwert aus 10 und 0.5 µg/L liegt bei ca. 2.2 µg/L. Dieser Wert kann als NOEC angesehen werden, der den Substanzverlust über die Zeit berücksichtigt. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die NOEC-Werte aus Mikrokosmenstudien in einem ähnlichen Bereich liegen wie der zur AA-EQS-Herleitung verwendete NOEC von 4.3 µg/L. Die Ergebnisse sprechen auch nicht gegen die Verwendung eines erhöhten Sicherheitsfaktors, da in keiner der beiden Mikrokosmenstudien aquatische Lepidoptera berücksichtigt wurden, und da die in Jenkins (2014) bestimmte sensitivste Insektengruppe der Schlanklibellen nicht im Effektdatensatz vertreten ist.

Die Studie von Giddings zeigt aber auch, dass Effekte auf Insektenlarven auftreten, solange die Wasserphasenkonzentration oberhalb einer bestimmten Konzentration lag. Fiel die Wasserphasenkonzentration auf unter 20 µg/L, konnten sich die Insekten häuten. Effekte scheinen also reversibel zu sein. Dies deutet darauf hin, dass Konzentrationen über einen längeren Zeitraum erhöht sein müssen, damit mit Effekten auf Insekten zu rechnen ist. Kenntnis über das Expositionsprofil ist daher wichtig für eine Risikoabschätzung. Eine konstante Belastung über zwei Wochen würde demnach vermutlich ein höheres Risiko bergen, als eine einzelne hohe Belastung innerhalb eines Beobachtungszeitraums von zwei Wochen, auch wenn sich die gleiche zeitgemittelte Konzentration ergäbe.

^d basierend auf einer initialen Konz. von 10 µg/L (nominal) errechnet sich bei gegebener DT50 = 50d bei Tag 14 eine Konz. von 8.2 µg/L (exponentielle Abnahme erster Ordnung). Nach zweiter Applikation ergab sich für den NOEC in der Studie eine Spitzenkonzentration von 12.5 µg/L. Daraus errechnet sich bis Tag 80 eine Konz. von 5 µg/L. Mit diesen Werten ergibt sich für die TWA-Berechnung nach OECD TG 211 (OECD 2012, Annex 6) ein NOEC (zeitgewichteter Mittelwert) von 8.34 µg/L

Tabelle 6: Zusammenfassung der Mikrokosmenstudien zu Formulierungen mit Methoxyfenozid als einzigem Wirkstoff, welche im EC-RAR (2016, Volume 3 – B.9 (PPP) – GF-837, S. 29 ff.) zusammengefasst sind.

DAS Study number	99RC-0052	131265	131265
Autor, Jahr	Giddings 1999	Jenkins 2014	Lopez-Mancisidor 2014 (Neuauswertung der Studie von Jenkins 2014)
Veröffentlicht in	original DAR aus 2002 (liegt nicht vor)	EC RAR 2016	EC RAR 2016
Getestete Formulierung	RH-2485 240 SC (23.2% Methoxyfenozide)	GF-837 SC (235 g Methoxyfenozide/L)	Siehe Jenkins 2014
Expositions-dauer	80 Tage	24 Wochen	Siehe Jenkins 2014
Expositionsregime	Zweimalige Applikation.	Einmalige Applikation	Siehe Jenkins 2014
Sensitivste Art/Gruppe	<i>Chironomus riparius</i>	Schlanklibellen (<i>Coenagrionidae</i>)	Schlanklibellen (<i>Coenagrionidae</i>)
Endpunkt	Emergenz	Emergenz	Emergenz
Niedrigster NOEC	12.5 µg a.i./L ^(e)	10 µg a.i./L (initial, nominal)	10 µg a.i./L (initial, nominal)
NOEC unter Berücksichtigung des Substanzverlustes	8.3 µg/L ^(d)	ca. 2.2 µg/L ^(f)	ca. 2.2 µg/L

^e gemessene Spitzenkonzentration am Tag 14, vier Stunden nach der zweiten Applikation

^f Geometrischer Mittelwert aus der initialen Konzentration (10 µg/L) und der Konzentration nach 168 Tagen (0.5 µg/L, basierend auf Abbildung B.9.3.1-5 im RAR (Vol. 3, B.9 (PPP)), die eine Konz. von ca. 5% der Anfangskonzentration bei Versuchsende zeigt).

7. Akute Toxizität

7.1 MAC-EQS Herleitung mit AF-Methode

Tabelle 7 zeigt die kritischen akuten Effektwerte für Methoxyfenozid. Methoxyfenozid wird gemäss EC (2001) als sehr giftig eingestuft (Tabelle 8).

Tabelle 7 Übersicht der kritischen akuten Toxizitätswerte für Wasserorganismen aus kurzfristigen Untersuchungen mit Methoxyfenozid.

Gruppe	Art	Wert	Konz. in µg/L	Referenz
<u>Basisdatensatz</u>				
Primärproduzenten	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	EC50	> 3'400	EC 2004
Krebstiere	<i>Americamysis bahia</i>	LC50	1300	Wildlife International 1995 zitiert in US EPA 2013 Dokument Nr. 2052413
Fische	<i>Cyprinodon variegatus</i>	LC50	> 2'800	EC 2004
<u>Weitere</u>				
Mollusken	<i>Crassostrea virginica</i>	EC50	1200	Wildlife International 1995 zitiert in US EPA 2013 Dokument Nr. 2042412
Insekten	<i>Chironomus riparius</i>	EC50 (28d)	14	EC RAR 2016, Vol. 3 – B.9, S. 60 ff.

Tabelle 8: Risikoklassierung der akuten aquatischen Toxizität anhand der niedrigsten gemessenen LC50-, bzw. EC50-Werte (UN 2015).

Risikoklasse	Niedrigster EC50-Wert	Erreichter Wert
Nicht eingestuft	>100 mg/L	
3 (schädlich)	<100 mg/L; >10 mg/L	
2 (giftig)	<10 mg/L; >1 mg/L	
1 (sehr giftig)	<1 mg/L	X

Es liegen valide Effektdaten für die Vertreter des Basisdatensatzes vor: Primärproduzenten, Krebstiere und Fische. Zudem liegen Daten für Insekten und Mollusken vor. Bei den Werten für Primärproduzenten und Fische handelt es sich um nicht exakte „grösser als“ Werte im Bereich der Löslichkeitsgrenze (3.3 mg/L). Gemäss TGD for EQS (2011) kann für Insekten-Wachstumsregulatoren kein MAC-EQS aus Kurzzeitstudien

abgeleitet werden, da diese keine verzögerten Effekte berücksichtigen⁹. Das TGD for EQS schlägt in diesem Falle vor, für den MAC-EQS chronische Daten zu verwenden. Aus der Schlüsselstudie zur Herleitung des AA-EQS liegt auch ein 28d-EC50 (entspricht dem LOEC aus der Studie) für *Chironomus riparius* vor (Van der Kolk (2000), zitiert im EC RAR 2016; Vol. 3 – B.9, S. 60 ff.). Anders als im zitierten Abschnitt⁽⁹⁾ aus dem TGD for EQS, besteht in dieser Studie aber kein grosser Unterschied zwischen dem akuten und dem chronischen Wert. Da der MAC-EQS vor kurzzeitigen Belastungen schützen soll, scheint es auch sinnvoll, die initiale Konzentration zu verwenden, und anders als für den AA-EQS, keinen zeitgewichteten Mittelwert zu berechnen. Was die Wahl des Sicherheitsfaktors betrifft, bietet das TGD for EQS im Falle der Insektenwachstumsregulatoren keine konkreten Vorgaben, da sich die Angaben in Tabelle 3.5 (TGD for EQS, S. 50) auf Kurzzeittests beziehen, für die Insektenwachstumsregulatoren aber chronische Tests herangezogen werden sollen. Grundsätzlich bestünde nach Tabelle 3.5 (TGD for EQS, S. 50) die Wahl zwischen AF 100 und 10. Aufgrund des geringen Unterschiedes zwischen dem NOEC und dem EC50 erscheint ein AF von 100 als zu hoch. Ein AF von 10 würde aber nicht die Unsicherheit berücksichtigen, die daraus erwächst, dass keine Daten zur vermutlich sensitivsten Gruppe der Lepidoptera vorliegen. Aus diesen Gründen wird hier ein AF von 50 vorgeschlagen. Dieser AF wurde im externen Gutachten zu diesem Dossier bestätigt. Daraus ergibt sich folgender EQS-Vorschlag:

$$\text{MAC-EQS} = 14 \mu\text{g/L} / 50 = 0.28 \mu\text{g/L}$$

7.2 MAC-EQS mit SSD Methode

Es sind nicht genügend valide Daten vorhanden, um ein MAC-EQS mittels SSD abzuleiten.

7.3 MAC-EQS aus Mikro-/Mesokosmosstudien

Die unter 6.3 aufgeführten Mikrokosmenstudien eignen sich nicht zur Herleitung eines MAC-EQS, da darin keine Effekte über kurze Expositionszeiten (e.g. 72-96 h) bestimmt wurden und auch keine LC50 und EC50 über längere Expositionszeiten. Aufgrund des Wirkmechanismus ist vor allem mit verzögerten Effekten zu rechnen, und die akute Toxizität ist daher von untergeordneter Relevanz.

⁹„For the specific group of insect growth regulators, acute data do not give information on delayed effects and cannot be used for derivation of the MAC-QS because the test duration is too short to detect long-term effects of a single peak of exposure. In general, for compounds with a (very) high acute to chronic ratio, the possibility of delayed effects resulting from a single peak should be considered and the chronic data should be consulted.“ (EC 2011)

8. Bewertung des Bioakkumulationspotentials und der sekundären Intoxikation

Nach dem TGD for EQS (EC, 2011) soll zur Abschätzung des Risikos einer sekundären Intoxikation zunächst das Bioakkumulationspotential einer Substanz bestimmt werden. Dabei liefert ein gemessener Biomagnifikationsfaktor (BMF) von >1 oder ein Biokonzentrationsfaktor (BCF) >100 einen Hinweis auf ein Bioakkumulationspotential. Liegen keine verlässlichen BMF oder BCF Daten vor, kann stattdessen der $\log K_{OW}$ zur Abschätzung verwendet werden, welcher ab einem Wert von >3 auf ein Bioakkumulationspotential hinweist.

Aufgrund eines $\log K_{OW}$ von 3.72, was ein Bioakkumulationspotential vermuten lässt, wurde im Rahmen der Zulassung eine Bioakkumulationsstudie eingereicht (EC 2004 und EC RAR 2016 Vol. 3 – B.9, S. 28). In der Fisch-Studie mit *Lepomis macrochirus* wurde ein maximaler BKF von 11 angegeben (28 Tage, ganzer Fisch). Des Weiteren wurde eine hohe Eliminationsrate festgestellt. Die Gefahr durch sekundäre Intoxikation kann daher als gering eingeschätzt werden.

9. Schutz der aquatischen Organismen

Es werden folgende Umweltqualitätskriterien vorgeschlagen:

AA-EQS: 0.086 µg/L

MAC-EQS: 0.275 µg/L

Der AA-EQS ist ca. halb so hoch wie der *ad hoc* Wert von Rijkswaterstaat Waterdienst (2008).

Die vorgeschlagenen EQS basieren beide auf Effektdaten zu Diptera (*C. riparius*), und nicht zu den als besonders empfindlich beschriebenen Lepidoptera (vergleiche Kapitel 2 – Wirkungsweise).

Im vorliegenden Dossier wird die AA-EQS und die MAC-EQS jeweils mit einem Sicherheitsfaktor von 50 hergeleitet. Im Falle der MAC-EQS wurde ein EC50 aus einem chronischen Test verwendet, wie es nach dem TGD for EQS für Insekten-Wachstumsregulatoren vorgeschlagen wird (TGD for EQS, 2011, S. 40). Darin heisst es ausserdem, dass für Insekten-Wachstumsregulatoren selbst bei vollständigem Basisdatensatz (Algen, Daphnien, Fische), der einen Sicherheitsfaktor von 10 begründen würde, weitere Informationen zu Insekten als notwendig erachtet werden. Es fehlen aber konkrete Richtlinien zur Wahl der Sicherheitsfaktoren. Daher wurde für die MAC-EQS ein AF von 50 gewählt, auch wenn ein solcher nach dem TGD for EQS normalerweise nicht auf einen EC50 angewendet wird. Aufgrund des geringen Unterschiedes zwischen dem 28d-NOEC und dem 28d-EC50 aus der Schlüsselstudie für *C. riparius* wurde ein AF von 100 als vermutlich zu hoch angesehen. Ein AF von 10 würde allerdings die fehlenden Effektdaten zu aquatischen Schmetterlingslarven nicht berücksichtigen. Insgesamt stehen die ausgewählten Effektdaten und Sicherheitsfaktoren auch nicht im Widerspruch mit existierenden Ergebnissen aus Mesokosmenstudien (siehe Kapitel 6.3). Die Schutzfunktion der hier vorgeschlagenen Umweltqualitätskriterien ist aber letztlich nicht mit

hoher Sicherheit einschätzbar und klärende Tests mit Vertretern der Lepidoptera (aquatischen Stadien) sind daher zu empfehlen.

Zur Frage der Relevanz der Gruppe der aquatischen Lepidoptera sei angemerkt, dass es zahlreiche Spezies aus Lepidoptera-Familien gibt, die ihre Lebensstadien, mit Ausnahme des adulten Stadiums, ganz oder teilweise in der aquatischen Umwelt durchlaufen. Im Zuge der Aktualisierung des vorliegenden Dossiers wurde eine Anfrage an die AquaPlus AG gesendet. Diese bezog sich auf die Relevanz (Funde) von aquatischen Larven von Schmetterlingen (Lepidoptera) in Schweizer Gewässern. Einzelne Funde konnten bestätigt werden (e.g. aus der Gattung *Acentria*, Familie *Crambidae*), wobei die Häufigkeit der Funde und die Individuenzahlen insgesamt gering waren, was sich aber v.a. durch die Beprobungsorte (fliessende anstatt stehende Gewässer) erklärt. Die Relevanz dieser Gruppe für die aquatische Umwelt ist daher gegeben und Vertreter dieser Gruppen finden sich in Schweizer Gewässern vorwiegend in strömungsarmen bzw. stehenden Gewässern.

10. Änderungen zu der Versionen vom 10.10.2014

Nach einer ersten Datenrecherche am 02.05.2016 wurde der EC RAR (2016) verfügbar, und damit neue Effektdaten. Die Schlüsselstudie zur Herleitung der EQS stammt aus diesem EC RAR. Ebenso konnten diesem Report Ergebnisse aus Mikrokosmenstudien entnommen werden, welche die Wahl der Sicherheitsfaktoren unterstützten. Gegenüber der Vorgängerversionen verringerten sich das akute wie auch das chronische Qualitätskriterium.

11. Referenzen

- Beckage N E, Marion K M, Walton W E, Wirth M C, Tan F F (2004): Comparative larvicidal toxicities of three ecdysone agonists on the mosquitoes *Aedes aegypti*, *Culex quinquefasciatus*, and *Anopheles gambiae*. Archives of Insect Biochemistry and Physiology 57(3): 111-122
- Carlson G R, Dhadialla T S, Hunter R, Jansson R K, Jany C S, Lidert Z, Slawecki R A (2001): The chemical and biological properties of methoxyfenozide, a new insecticidal ecdysteroid agonist. Pest Management Science 57(2): 115-119
- Darvas B, Pap L, Kelemen M, Polgár L A (1998): Synergistic Effects of Verbutin with Dibenzoylhydrazine-Type Ecdysteroid Agonists on Larvae of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). Journal of Economic Entomology 91(6): 1260-1264
- EC (2001): Richtlinie 2001/59/EG der Kommission vom 6. August 2001 zur 28. Anpassung der Richtlinie 67/548/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe an den technischen Fortschritt. Annex 6. Amtsblatt der europäischen Gemeinschaften L225/263. Europäische Kommission
- EC (2004): Review report for the active substance methoxyfenozide. Finalised in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its meeting on 8 October 2004 in view of the inclusion of methoxyfenozide in Annex I of Directive 91/414/EEC. European Commission
- EC (2011): Common implementation strategy for the Water Framework Directive (2000/60/EC). Guidance document No. 27. Technical guidance for deriving environmental quality standards. Technical report 2011-055. European Communities
- EC RAR (2016) Renewal Assessment Report prepared according to the Commission Regulation (EU) N° 1107/2009 – METHOXYFENOZIDE - Rapporteur Member State : United Kingdom; Co-Rapporteur Member State : Slovakia
- EFSA (2017). Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance methoxyfenozide. EFSA J 15(9):4978.
- EPI Suite (2011): Version 4.10 .The EPI (Estimation Programs Interface) Suite™. A Windows®-based suite of physical/chemical property and environmental fate estimation programs developed by the EPA's Office of Pollution Prevention Toxics and Syracuse Research Corporation (SRC)
- Haouari-Abderrahim J, Rehim N (2014): Biological and reproduction activities of mosquito larvae of *Culiseta morsitans* (Theobald) after treatment by ecdysone agonist methoxyfenozide. Annual Research & Review in Biology 4, 4152.
- Herrero-Hernández E, Andrades M S, Álvarez-Martín A, Pose-Juan E, Rodríguez-Cruz M S, Sánchez-Martín M J (2013): Occurrence of pesticides and some of their degradation products in waters in a Spanish wine region. Journal of Hydrology 486: 234-245
- Jubeaux G, Simon R, Salvador A, Quéau H, Chaumot A, Geffard O (2012): Vitellogenin-like proteins in the freshwater amphipod *Gammarus fossarum* (Koch, 1835): Functional characterization throughout reproductive process, potential for use as an indicator of oocyte quality and endocrine disruption biomarker in males. Aquatic Toxicology 112-113: 72-82
- Klimisch H J, Andreae M, Tillmann U (1997): A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. Regulatory Toxicology and Pharmacology 25(1): 1-5
- LeBlanc GA (2007). Crustacean endocrine toxicology: a review. Ecotoxicology 16, 61-81.
- Li S, Gao H, Zhang J, Li Y, Peng B, Zhou Z (2011): Determination of insecticides in water using in situ halide exchange reaction-assisted ionic liquid dispersive liquid-liquid microextraction followed by high-performance liquid chromatography. Journal of Separation Science 34(22): 3178-3185
- Matthiessen P, Johnson I (2007). Implications of research on endocrine disruption for the environmental risk assessment, regulation and monitoring of chemicals in the European Union. Environ Pollut 146, 9-18.
- Moermond C, Kase R, Korkaric M, Ågerstrand M (2016): CRED: Criteria for reporting and evaluating ecotoxicity data. Environmental Toxicology and Chemistry 35, 1297-1309.

- Morou E, Lirakis M, Pavlidi N, Zotti M, Nakagawa Y, Smagghe G, Vontas J, Swevers L (2013): A new dibenzoylhydrazine with insecticidal activity against Anopheles mosquito larvae. *Pest management science* 69, 827-833.
- National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Chemicals (2002). Public release summary on evaluation of the new active methoxyfenozide in the product Prodigy 240 SC insecticide. Canberra, Australia p. 30-31&34
- OECD [Organisation for Economic Co-operation and Development] (2012). Test No. 211: Daphnia Magna Reproduction Test. OECD Publishing.
- Rijkswaterstaat Waterdienst (2008): Afleiding van 41 *ad hoc* MTR's 2007. WD rapport: 2008.007. Rijkswaterstaat Waterdienst (Ministry of Infrastructure and the Environment), Nederlande
- Smagghe G, Dhadialla T S, Lezzi M (2002): Comparative toxicity and ecdysone receptor affinity of nonsteroidal ecdysone agonists and 20-hydroxyecdysone in *Chironomus tentans*. *Insect Biochemistry and Molecular Biology* 32(2): 187-192
- Smagghe G, Gomez LE, Dhadialla TS (2012). Bisacylhydrazine insecticides for selective pest control. *Advances in Insect Physiology* 43, 163-249.
- Soin T, Smagghe G (2007). Endocrine disruption in aquatic insects: a review. *Ecotoxicology* 16, 83-93.
- Tomlin C D S (2009) *The Pesticide Manual*. British Crop Production Council (BCPC), Alton, UK. 15th Edition. ISBN: 978 1 901396 18 8
- UN (2015): *Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS)*, 6th revised edition ed. United Nations, New York.
- US EPA (2013): *OPP Pesticide Ecotoxicity Database*. Office of Pesticides Programs (OPP), United States Environmental Protection Agency (US EPA), USA; Verfügbar unter: <http://www.ipmcenters.org/ECOTOX> (zuletzt abgerufen am 25.06.2013)
- Usry D J (2012): *The effects of azadirachtin, methoxyfenozide, and tebufenozide on the yellow fever mosquito, aedes aegypti*. (Master Thesis), University of Georgia.