

2021

oekotoxzentrum
centre ecotox



Schweizerisches Zentrum für angewandte Ökotoxikologie
Centre Suisse d'écotoxicologie appliquée
Eawag-EPFL

EQS - Vorschlag des Oekotoxentrums für: *Spiroxamine*

Ersterstellung: 14.11.2018 (Stand der Datensuche)
Aktualisierung: 10.11.2020 (Stand der Datensuche)
26.05.2021 (Einarbeitung der Expertise)



Imprint

Publisher

Swiss Centre for Applied Ecotoxicology, 8600 Duebendorf/1015 Lausanne

Commissioned by

FOEN, Federal Office of the Environment, Water Quality Section, 3003 Bern

Authors

Alexandra Kroll, Marion Junghans, Mireia Marti, Alena Tierbach, Swiss Centre for Applied Ecotoxicology

Scientific Support

Thomas Junker, Karen Duis, ECT Oekotoxikologie GmbH, Böttgerstraße 2–14, 65439 Flörsheim/Main, Germany

Please note that the suggested EQS and contents of this dossier do not necessarily reflect the opinion of the external reviewer.

Contact

Alexandra Kroll: alexandra.kroll@oekotoxzentrum.ch

Marion Junghans: marion.junghans@oekotoxzentrum.ch

Mireia Marti: mireia.marti@oekotoxzentrum.ch

Alena Tierbach: alena.tierbach@oekotoxzentrum.ch

Citation Proposal

Alexandra Kroll, Marion Junghans, Mireia Marti, Alena Tierbach. 2021. CQC (AA-EQS) and AQC (MAC-EQS) – Proposal by the Ecotox Centre for: Spiroxamine. Dübendorf (CH): Swiss Centre for Applied Ecotoxicology; 37 pp.



Executive summary

CQC (AA-EQS): 0.063 µg/L

AQC (MAC-EQS): 0.063 µg/L

The chronic quality criterion (CQC) and the acute quality criterion (AQC) were derived according to the TGD for EQS of the European Commission (EC 2018a). In order to ensure that the dossiers are internationally comparable, the English terminology of the TGD will be used in the remainder of the dossier. The AQC corresponds to the MAC-EQS ("maximum allowable concentration environmental quality standard") and the CQC corresponds to the AA-EQS ("annual average environmental quality standard"). According to the Swiss Water Protection Ordinance (The Swiss Federal Council 2020), the CQC should not be compared with an annual average value but with the averaged concentration over two weeks.

Zusammenfassung

CQC (AA-EQS): 0.063 µg/L

AQC (MAC-EQS): 0.063 µg/L

Das chronische Qualitätskriterium (CQK) und das akute Qualitätskriterium (AQK) wurden nach dem *TGD for EQS* der Europäischen Kommission (EC 2018a) hergeleitet. Damit die Dossiers international vergleichbar sind, wird im Weiteren die englische Terminologie des TGD verwendet. Der AQK entspricht dabei dem MAC-EQS ("maximum allowable concentration environmental quality standard") und der CQK entspricht in der Herleitung dem AA-EQS ("annual average environmental quality standard") soll aber gemäss Schweizer Gewässerschutzverordnung (Der Schweizerische Bundesrat 2020) nicht mit einem Jahresmittelwert sondern mit der gemittelten Konzentration über 2 Wochen verglichen werden.



Résumé

CQC (AA-EQS): 0.063 µg/L

AQC (MAC-EQS): 0.063 µg/L

Le critère de qualité chronique (CQC) et le critère de qualité aiguë (AQC) ont été dérivés selon le TGD for EQS de la Commission européenne (EC 2018a). Afin que les dossiers soient comparables au niveau international, la terminologie anglaise du TGD est utilisée ci-dessous. La CQA correspond à la MAC-EQS ("maximum allowable concentration environmental quality standard") ou NQE-CMA ("norme de qualité environnementale de la concentration maximale admissible") et la CQC correspond à la AA-EQS ("annual average environmental quality standard") ou NQE-MA ("norme de qualité environnementale de la moyenne annuelle"). Selon l'ordonnance suisse sur la protection des eaux (Le Conseil fédéral suisse 2020), la CQC ne doit cependant pas être comparée à une valeur moyenne annuelle, mais à la concentration moyenne sur deux semaines.

Sommario

CQC (AA-EQS): 0.063 µg/L

AQC (MAC-EQS): 0.063 µg/L

Il criterio di qualità cronica (CQC) e il criterio di qualità acuta (CQA) sono stati derivati secondo il TGD for TGD della Commissione Europea (EC 2018a). Per garantire che i dossier siano comparabili a livello internazionale, viene utilizzata la terminologia inglese del TGD. Il CQA corrisponde al MAC-EQS ("maximum allowable concentration environmental quality standard") oppure SQA-CMA ("standard di qualità ambientale a concentrazione massima ammissibile") e il CQC corrisponde al AA-EQS ("annual average environmental quality standard") oppure SQA-MA ("standard di qualità ambientale medio annuo"). Secondo l'ordinanza svizzera sulla protezione delle acque (Il Consiglio federale svizzero 2020), tuttavia, il CQC non deve essere confrontato con un valore medio annuo, ma con la concentrazione media su due settimane.



1. Qualitätskriterien-Vorschläge

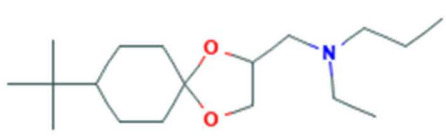
CQK (AA-EQS): 0.063 µg/L

AQK (MAC-EQS): 0.063 µg/L

Das chronische Qualitätskriterium (CQK \triangleq AA-EQS) und das akute Qualitätskriterium (AQK \triangleq MAC-EQS) wurden nach dem *TGD for EQS* der Europäischen Kommission (EC 2011) hergeleitet. Relevante Teile des Dossiers wurden an die aktualisierte *TGD for EQS* von 2018 (EC 2018) angepasst (s. Kapitel 12). Damit die Dossiers international vergleichbar sind, wird im Weiteren die Terminologie des TGD verwendet.

2. Physikochemische Parameter

Tab. 1: Geforderte und zusätzliche Identitäts- und physikochemische Parameter nach dem *TGD for EQS* (EC 2011) für Spiroxamine. Für einige Tests wurden die physikochemischen Parameter für die Diastereomere A und B von Spiroxamine angegeben (siehe Kapitel 3.2). Wenn keine spezifischen Angaben zur Isomerzusammensetzung von Spiroxamine verschafft werden, werden die Werte sich auf ein Gemisch der Isomeren bezogen. Die angegebenen Werte wurden soweit möglich zwischen experimentellen Werten (exp.) und abgeschätzten, modellierten Werten (est.) unterschieden.

Eigenschaften	Wert	Referenz
IUPAC Name	N-[(8-tert-butyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-3-yl)methyl]-N-ethylpropan-1-amine	Chemistry Dashboard US EPA
Chemische Gruppe	Amingruppe, spiroketale Amine	FRAC 2019
Strukturformel		Chemistry Dashboard US EPA
CAS-Nummer	118134-30-8	DRAR 2009 Vol. 1 S.4
EC (EEC)-Nummer	612-150-00-X	DRAR 2009 Vol. 1 S.4
Summenformel	C ₁₈ H ₃₅ NO ₂	DRAR 2009 Vol. 1 S.4
SMILES-code	CCCN(CC)CC1COC2(O1)CCC(CC2)C(C)(C)C	Chemistry Dashboard US EPA
INCHI KEY	PUYXTUJWRLOUCW-UHFFFAOYSA-N	Chemistry Dashboard US EPA
Molare Masse (g·mol ⁻¹)	297.5	DRAR 2009 Vol. 1 S.4
Schmelzpunkt (°C)	< -170 °C (>98.6%) (exp.)	DRAR 2009 Vol. 1 S.93
Siedepunkt (°C)	Nicht messbar, thermische Zersetzung der Test.substanz >120°C	Eberz, Berg 1993 zitiert in DRAR 2009 Vol. 3 B2 S.12
Dampfdruck (Pa)	Diastereomer A 4.0 x 10 ⁻³ (20°C) (exp.) (a) 3 x 10 ⁻³ (20°C) (exp.) (b) 7.1 x 10 ⁻³ (25°C) (exp.) (a) 6 x 10 ⁻³ (25°C) (exp.) (b) Diastereomer B 5.7 x 10 ⁻³ (20°C) (exp.) (a) 6 x 10 ⁻³ (20°C) (exp.) (c) 1.0 x 10 ⁻² (25°C) (exp.) (a) 1.0 x 10 ⁻² (25°C) (exp.) (c) Die Werte wurden extrapoliert	a) Krohn 1994 zitiert in DRAR 2009 Vol. 3 B2 S.14 b) Weber 1990 zitiert in DRAR 2009 Vol. 3 B2 S.14 c) Weber 1990 zitiert in DRAR 2009 Vol. 3 B2 S.14
Henry-Konstante (Pa·m ³ ·mol ⁻¹)	Diastereomer A 2.5 x 10 ⁻³ (20°C) (est.) Diastereomer B	Krohn 1995 zitiert in DRAR 2009 Vol. 3 B2 S.14



Eigenschaften	Wert	Referenz
	5.0 x 10 ⁻³ (20°C) (est.)	
Wasserlöslichkeit (mg·L ⁻¹)	Mischung A und B: pH 3 > 200000 (20°C) (exp.) Diastereomer A 470 (pH 7, 20°C) (exp.) ¹ 14 (pH 9, 20°C) (exp.) Diastereomer B 340 (pH 7, 20°C) (exp.) ¹ 10 (pH 9, 20°C) (exp.)	Krohn 1992 zitiert in DRAR 2009 Vol. 3 B2 S.18
pK _a	7.9 (Wasser + 40% 2-propanol) (exp.) 6.9 (wässriges System) (exp.)	Stupp 1992 zitiert in DRAR 2009 Vol. 3 B2 S.26 Rosenfeldt 1990 zitiert in DRAR 2009 Vol. 3 B2 S.26 Schneider 2006 zitiert in DRAR 2009 Vol. 3 B2 S.26
n-Octanol/Wasser Verteilungskoeffizient (log K _{ow})	Diastereomer A 1.28 (pH 5, 20°C) (exp.) 2.79 (pH 7, 20°C) (exp.) 4.88 (pH 9, 20°C) (exp.) Diastereomer B 1.41 (pH 5, 20°C) (exp.) 2.98 (pH 7, 20°C) (exp.) 5.08 (pH 9, 20°C) (exp.)	Krohn 1995 zitiert in DRAR 2009 Vol. 3 B2 S.21
Verteilungskoeffizient zw. dem org. Kohlenstoff im Boden/Sediment und Wasser (log K _{oc})	3.38 (K _{oc} = 2415)	DRAR 2009 Vol. 3 B8 S.780
Verteilungskoeffizient zwischen suspendierter Materie und Wasser (K _{susp-water})	241.5 (est., basierend auf K _{oc} =2415)	TGD for EQS (EC 2011 S.131)
Photolytische Abbaubarkeit (Halbwertszeit in Tagen)	240 – mehr als 365 Tage (abhängig von den lokalen und saisonalen Sonneneinstrahlungsbedingungen, pH 7, est.) (a) 50.5 (exp.; pH 7, Xenon Lampe; 25°C) (b)	a) Hellpointner 1994 zitiert in DRAR 2009 Vol. 3 B8 S.794 f. b) Brumhard et al. 1995 zitiert in DRAR 2009 Vol. 3 B8 S.794 f.
Hydrolytische Abbaubarkeit (Halbwertszeit in Tagen)	Sehr geringer Abbau bei pH 5, 7 und 9 (25°C) (a) Stabil bei pH 7 und 9 (b) Diastereomer A: 790 Tage (20°C, pH 4), 370 Tage (25°C) (est.) (b) Diastereomer B: 120 Tage (20°C, pH 4), 68 Tage (25°C) (est.) (b)	a) Brumhard et al. 1995 zitiert in DRAR 2009 Vol. 3 B8 S.790 f. b) Krohn et al. 1995 zitiert in DRAR 2009 Vol. 3 B8 S.793 f.
Biologische Abbaubarkeit	Wasser-Sediment Abbau-Studie (a) Wasser: DT ₅₀ = 12-13 Stunden Gesamt System: DegT ₅₀ = 28-106 Tage Wasser-Sediment Abbau-Studie (b) Wasser: DT ₅₀ = 0.7-0.8 Tage Gesamt System: DegT ₅₀ = 10.2-14 Tage	a) Scholz 1995 zitiert in DRAR 2009 Vol. 3 B8 S.796 f. b) Dehner & Heinemann 2008 zitiert in DRAR 2009 Vol. 3 B8 S.803 ff.

¹ Es gibt widersprüchliche Informationen zwischen DRAR (2009) und EFSA conclusion (2010). Die Wasserlöslichkeitswerte, die in Krohn (1992 zitiert in DRAR 2009, Vol. 3 B2 S.18) auf pH 7 bezogen wurden, wurden in DRAR (2009, Vol. 1 S. 93) und EFSA conclusion (2010, p. 21) auf pH 5 berichtet.



3. Allgemeines

3.1. Anwendung

Spiroxamine ist ein Fungizid, welches gegen den Echten Mehltau in Weintrauben eingesetzt wird. Spiroxamine wird auch zusammen mit Prothioconazole appliziert und gegen eine große Anzahl von Blatt- und Ährenkrankheiten in Getreide verwendet. Die Substanz wird in Spritzmitteln im Feld appliziert (DRAR 2009, Vol. 1 S. 7 f.). Der Wirkstoff ist bis zum 31.12.2023 zugelassen. Ein aktualisierter DRAR wurde 2017 veröffentlicht (EC 2017a, 2017b), der aktualisierte Review Report wurde 2020 veröffentlicht (EC 2020), eine aktualisierte EFSA-Conclusion ist im Februar 2021 erschienen (EFSA 2021). Der aktualisierte DRAR enthält keine neuen für die EQS Herleitung relevanten Daten.

Im Schweizer Pflanzenschutzmittelverzeichnis sind zur Zeit 16 Formulierungen mit dem Wirkstoff Spiroxamine aufgeführt (BLW 2020).

3.2. Identität

Das technische Spiroxamine ist ein Gemisch aus vier Stereoisomeren. Sie lassen sich unterscheiden in die Diastereomere A ("cis"-Diastereomer, equatorial/axial (ea) Konfiguration) und B ("trans"-Diastereomer, equatorial/equatorial (ee) configuration), die wiederum aus den 4 Enantiomeren A1 (R), A2 (S), B1 (R) und B2 (S) bestehen (Abb. 1). Gegenüber dem Mehltau (Zielorganismus), zeigen die Isomere eine vergleichbare biologische Aktivität. Für den Abbau im Boden wurde allerdings ein stereo-selektiver hydrolytischer Abbau berichtet (EFSA 2018, siehe auch Angaben in Tab. 1), mit einer kürzeren Halbwertszeit für die Diastereomere B, im Vergleich zu den Diastereomeren A.

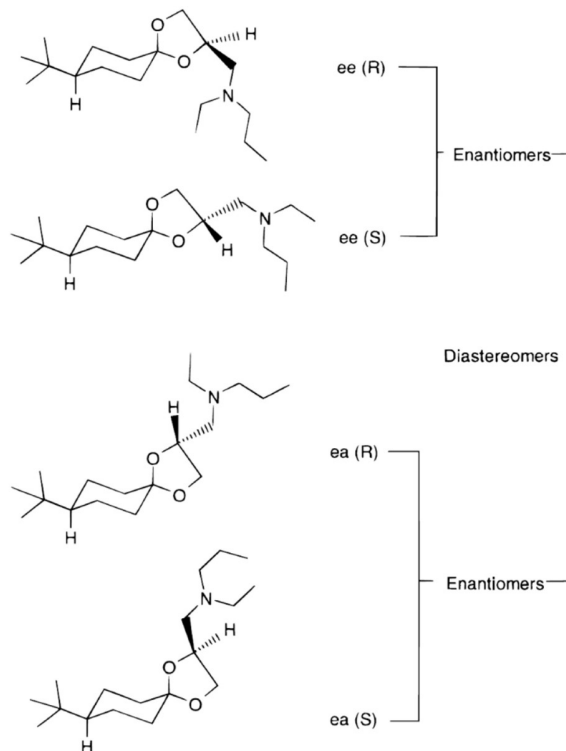


Abb. 1: Strukturformel für die Isomere von Spiroxamine (Quelle: Etzel et al. (1998)). Diastereomere A ("cis"-Diastereomer, equatorial/axial (ea) Konfiguration), Diastereomere B ("trans"-Diastereomer, equatorial/equatorial (ee) configuration). Enantiomere: A1 (R), A2 (S), B1 (R) und B2 (S).

3.3. Wirkungsweise

Spiroxamine ist ein systemisches Fungizid, das die Biosynthese von pilzlichen Sterinen (Ergosterin) hemmt. Das Fungizid wirkt vor allem auf die Synthese von Δ^{14} - Reduktase und $\Delta^8\Delta^7$ -Isomerase. Beide Enzyme sind an der Bildung verschiedener Zwischenprodukte entlang des Stoffwechselweges von Lanosterin zu Ergosterin beteiligt, einer wesentlichen Komponente der Membranen von Pilzen.

Die Wirkung von Spiroxamine auf den Echten Mehltau hängt davon ab, wann das Fungizid eingesetzt wird. Spiroxamine kann präventiv und kurativ eingesetzt werden. Wird Spiroxamine vor der Pilzinfektion appliziert, können die Sporen des Echten Mehltaus zwar keimen, das Wachstum des Keimschlauches wird jedoch verhindert. Dadurch wird die Bildung von Appressorien und Haustorien gehemmt und die Infektion verhindert. Bei Applizierung von Spiroxamine nach der Infektion (kurativer Einsatz), werden die pilzlichen Strukturen stark beschädigt und sterben ab. Wenn die Infektionssymptome bereits aufgetreten sind, wirkt Spiroxamine auf das Myzel und die Konidienketten und die Konidien sind nicht mehr infektiös (DRAR 2009 Vol. 1 S.8).

In Wirbeltieren wird Cholesterin aus Lanosterin gebildet, daher können Auswirkungen auf Stoffwechselwege oder andere Enzyme des Steroidbiosyntheseweges (Sterol- Δ^{14} -reduktase und Sterol- $\Delta^{8/7}$ -isomerase) nicht ausgeschlossen werden (DRAR 2009 Vol. 3 B9 S. 970). Aus diesem Grund wurden potentielle



endokrine Effekte in Fischen untersucht (DRAR 2009, Vol. 3 B9 S. 963 ff.). In der Studie zeigte sich, dass eine kontinuierliche Exposition zu einer Verschiebung des Geschlechterverhältnisses (höherer Anteil an Männchen) und einer Senkung des Vitelloginspiegels in Weibchen führte. Es wurde vermutet, dass dies auf einer Hemmung der Steroidbiosynthese beruht, die zu einem reduzierten Testosteronspiegel und damit zu einem reduzierten Östradiol- und Vitellogeninspiegel bei Weibchen führt. Endokrine Effekte wurden hiermit bestätigt (EC (2017a), Vol. 1, S. 100). Ausserdem wurde in DRAR 2009 (Teigeler 2009 und Bruns und Bomke 2009, Vol. 3 B9 S.963 ff.) beschrieben, dass Spiroxamine das Schlüpfen von Fischlarven verzögert, da das Fungizid das mikrobiologische Wachstum auf der Eioberfläche unterdrückt und damit die Stabilität der Eierschale verbessert wird. Cancerogene oder genotoxische Effekte bei Säugetieren wurden aufgrund der Datenlage ausgeschlossen (EC (2017a), Vol. 1, S. 36).

3.4. Analytik

In Oberflächengewässern kann Spiroxamine laut *List of Endpoints* und der ersten EFSA Conclusion bis zu einer Quantifizierungsgrenze von 0.01 µg/L mittels GC-MSD gemessen werden (EC 2017b, EFSA 2010), wobei die im DRAR zitierte Studie zur Quantifizierung in Wasser eine Quantifizierungsgrenze von 0.1 µg/L nennt (Sommer 1999 zitiert in EC (2017a) Vol. 3 B5 S. 59). Für die Umsetzung der vorgeschlagenen Qualitätskriterien (0.063 µg/L) ist dieser Unterschied relevant. Die Herkunft der niedrigeren Nachweisgrenze konnte nicht verifiziert werden. Von Kantonslaboren angegebene Bestimmungsgrenzen lagen bei 4 - 50 ng/l im Messprogramm NAWA MV und 0.5 – 25 ng/l im Messprogramm NAWA SPEZ. Mit diesen Methoden könnte Spiroxamine auch unter den vorgeschlagenen Qualitätskriterien nachgewiesen werden.

3.5. Stabilität und Abbauprodukte

Aus den Angaben in Tabelle 1 ist ersichtlich, dass sowohl das technische Spiroxamine, als auch die Diastereomere A und B, unter umweltrelevanten Bedingungen hydrolytisch stabil sind. Spiroxamine wurde auch nicht als anfällig für aquatische Photolyse beschrieben (DRAR 2009 Vol. 3 B8 S.794). Nur beim biologischen Abbau wurden 2 Hauptmetaboliten im Wasser gefunden: N-oxide metabolite (KWG 4168-N-Oxid (**M03**)) und carboxylic acid metabolite (KWG 4168-Säure (**M06**)). M03 zeigte eine schnelle Dissipation aus dem Wasser, dem Sediment und dem gesamten Wasser-Sediment-System ($Dis_{50-Wasser}=2.8$ Tage, $Deg_{50}<6$ Tage) (DRAR 2009 Vol. 3 B8 S. 796 ff.). Obwohl M06 eine höhere Persistenz im Wasser zeigte ($DT_{50}=42.5$ Tage) (DRAR 2009 Vol.1 S.46), wurde in DRAR (2009 Vol. 3 B8 S. 811) berichtet, dass sich M06 nicht in Wasser/Sediment Systemen akkumuliert. M03 wurde als nicht ökotoxikologisch relevant beschrieben (DRAR 2009 Vol. 3 B9 S. 975). Für das Transformationsprodukt M06 wurde jedoch in DRAR (2009 Vol. 3 B9 S. 1046 f.) angemerkt, dass die Toxizität von M06 auf Algen, die empfindlichste Organismengruppe, getestet werden sollte, da der Aminanteil aus der Muttersubstanz auch noch in M06 vorhanden ist. In die EFSA Conclusion (EFSA (2010), S. 82 f.) wurde eine Algenstudie mit M06 aufgenommen, welche eine 250-Fach geringere akute Toxizität (ErC_{50}) zeigt im Vergleich zu Spiroxamine.



Spiroxamine weist eine hohe Tendenz auf an Sedimente zu binden. Somit ist mit einer kurzen Verweildauer in der Wasserphase zu rechnen. In Tabelle 1 wurde ein $\log K_{oc}$ für Spiroxamine von 3.38 aufgeführt, was gemäss TGD for EQS (S. 16 f.) in dem Bereich liegt, in dem Substanzen wahrscheinlich an Sedimente adsorbieren ($\log K_{oc} \geq 3$). So zeigte sich in zwei Wasser-Sediment-Studien eine Halbwertszeit der Dissipation von Spiroxamine aus der Wasserphase von 0.5 - 0.8 Tagen. Im Allgemeinen erfolgt die Eliminierung von Spiroxamine aus der Wasserphase hauptsächlich durch Translokation in das Sediment und nur teilweise durch mikrobiellen Abbau (DRAR 2009 Vol. 3 B8 S. 807).

Die Stabilität von Spiroxamine in der Wasserphase spiegelt sich auch in den Wiederfindungsraten in aquatischen Biotests (ohne Sediment) mit akuter Exposition wieder, z. B. in dem Biotest mit *Desmodesmus subspicatus* von Dorgerloh (2006) (95-104% nach 3 Tagen mit statischer Exposition).

Aufgrund der oben aufgeführten Ergebnisse wird im vorliegenden Dossier eine analytische Validierung der Testkonzentrationen in aquatischen Biotests (ohne Sediment) nicht als zwingendes Kriterium für die Validität einer Kurzzeitstudie angenommen. Dasselbe gilt für chronische Studien, in denen die Testsubstanz kontinuierlich oder periodisch erneuert wurde (Durchfluss-Systeme und semi-statischer Testansatz). Für Testsysteme mit Sediment ist die Analytik zwingend erforderlich.

Die Stabilität der Testsubstanz ist nur ein Einflussfaktor auf die tatsächliche Testkonzentration, wenn auch ein sehr wichtiger. Ein weiterer Einflussfaktor ist die Löslichkeit der Testsubstanz im Testmedium.

Wie in the *TGD for EQS* diskutiert, können die gesamte und die gelöste Konzentration sehr hydrophober Substanzen ($K_p > 10000$ L/kg oder K_{oc} (lineares Bindungsverhalten an amorphen organischen Kohlenstoff) > 100000 L/kg) variieren. Für Substanzen mit $\log K_p < 4$ (oder $\log K_{ow} < 6$) ist der $EQS_{water, total}$ gleich dem $EQS_{water, dissolved}$ (EC 2018a). Andernfalls muss eine Korrektur für die Konzentration von organischem Kohlenstoff vorgenommen werden. Je nach pH-Wert und Stereoisomer liegt der $\log K_{ow}$ von Spiroxamine zwischen 1.28 und 5.08. Eine Korrektur ist also nicht nötig.



3.6. Bestehende EQS

Tab 2: Übersicht über bestehende Qualitätskriterien

Land/Entität	Chronisches Qualitätskriterium [$\mu\text{g/L}$]	Akutes Qualitätskriterium [$\mu\text{g/L}$]	Methode	Referenzen
Belgien	0.06 (MTC ²)	-	EC ₅₀ algae (0.003 mg/L) AF = 50	Sterbaut (2006)
Niederlande	0.002 (MTR ³)	-	n.a.	Smit (2014)

3.7. Datenquellen, Bewertung und Verwendung

Neben Daten aus der öffentlichen Literatur (Suchzeitraum von 2009 bis 2018), wurden Toxizitätsdaten aus dem Zulassungsdossier *Draft Re-Assessment Report* (DRAR (EC 2009)) und aus der OPP-Datenbank (*Office of Pesticide Programs*) der US-Umweltbehörde (US-EPA; letzter Zugriff: 26.02.2018) verwendet. Für die Aktualisierung wurde die Literatur- und Datenbanksuche für den Zeitraum 2019-2020 am 10.11.2020 wiederholt, sowie die aktuellen Zulassungsdokumente und EFSA Publikationen verwendet (EC 2017a, 2017b). Es wurden keine neuen für die EQS-Herleitung relevanten Studien identifiziert.

Generell sollen nur verlässliche und relevante Daten zur EQS-Herleitung verwendet werden (EC 2011). Diese Daten werden oftmals auch als „valide“ bezeichnet. Es existieren verschiedene Ansätze zur Bewertung und Klassifizierung (öko)toxikologischer Daten (z.B. Klimisch *et al.* (1997), Moermond *et al.* (2016)). Basierend auf der etablierten Methodik von Klimisch *et al.* (1997) werden vier Validitätsklassen vergeben: (1) verlässlich, (2) verlässlich mit Einschränkung, (3) nicht verlässlich, (4) nicht bewertbar. Die CRED-Methode⁴ bietet zusätzlich eine vergleichbare Klassifizierung für die Relevanz von Testergebnissen für die Herleitung von Umweltqualitätskriterien.

Valide Werte aus dem DRAR (2009) wurden ohne eigene Bewertung („*face-value*“) als valide, Klimisch 1, übernommen. In der OPP Datenbank (OPP 2018) sind geprüfte experimentelle Effektdaten enthalten⁵, die als „C“ (*core*) oder „S“ (*supportive*) kategorisiert werden. Für die Risikobewertung der U.S. EPA werden im Normalfall die C-Studien verwendet. Fehlt für eine bestimmte Bewertung eine C-Studie, können nach sorgfältiger Prüfung auch S-Studien bei der Risikobewertung verwendet werden (US EPA 2004)⁶. Im vorliegenden Dossier wurden die Klassifizierung „*core*“ (C) und „*supporting*“ (S) übernommen (Tabelle 3).

² Maximum Tolerable Concentration

³ MTR (Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau): Maximal zulässiges Risikoniveau, entspricht dem AA-EQS

⁴Nach Moermond *et al.* (2016) wird Validität unterteilt in Verlässlichkeit (R) und Relevanz (C), wobei die zu vergebenen Klassen (1-4) mit den Klimisch Klassen übereinstimmen. Im vorliegenden Dossier wurde eine Evaluierung der Verlässlichkeit wurde nicht vorgenommen, wenn eine Studie als nicht relevant (C3) bewertet wurde. Die nach Klimisch bewerteten Studien sind nicht mit einem Buchstaben gekennzeichnet.

⁵ „The toxicity data inputted into the database is compiled from actual studies reviewed by EPA in conjunction with pesticide registration or reregistration and studies performed by USEPA, USDA and USFWS laboratories which have been reviewed by Agency biologists and judged acceptable for use in the ecological risk assessment process.“ <http://www.ipmcenters.org/ECotox/index.cfm>

⁶ [Seite 33]: [...] In some instances, a core study may not be available for a particular data requirement listed in 40 CFR 158. In this case, the risk assessment team may consider other sources of information to address the data gap (e.g., submitted studies considered to be supplemental and data from other sources not submitted as part of fulfillment of 40 CFR 158). If supplemental or non-guideline study data are available to address the type of information described by the associated guideline, then it may be used in the risk assessment after its use is carefully considered. Professional judgment is used by the risk assessment team to determine the utility of the available supplemental data for the proposed risk assessment [...].



C-Studien werden wie Klimisch 1 Studien verwendet. S-Studien sollen nicht als kritisch Studie bei der AF-Methode verwendet werden, können aber unter Umständen verwendet werden, wenn Datenlücken bestehen, zur Plausibilisierung anderer Testergebnisse, und zur Anpassung der AF. Im probabilistischen Ansatz können die S-Studien hingegen verwendet werden, da dieser robuster ist und der EQS_{SSD} nicht so stark von einzelnen Datenpunkten verändert wird.

Studien, welche mit Formulierungen durchgeführt wurden, werden wegen der unbekanntem Formulierungshilfsstoffe als nicht relevant angesehen und daher nicht für die Risikobewertung berücksichtigt. In Tabelle 3 wurden dennoch einige Effektdaten aus Tests mit Formulierungen zu Vergleichszwecken aufgeführt, welche aus dem DRAR (2009) oder der OPP-Datenbank (2018) ungeprüft übernommen wurden. Gemäss TGD for EQS (EC 2011) werden bei den Biotests mit Algen die Werte zur Wachstumsrate gegenüber denen zum Biomassezuwachs bevorzugt für die EQS Herleitung verwendet (EC 2011). In der OPP Datenbank wird für Algen Biotests oft der Endpunkt „*Population- Abundance*“ (hier als „Populationsabundanz“ übersetzt) verwendet, mit dem mehrere Messungen assoziiert sein könnten, z.B. Biomasse, Yield, Wachstumsrate. Dieser Endpunkt soll nicht bevorzugt werden, wenn andere definierte Endpunkte (Biomasse, Yield, Wachstumsrate) vorliegen, kann aber verwendet werden, wenn kritische Daten fehlen.



4. Ökotoxikologische Parameter

Tab. 3: Effektdatensammlung aller Effektdaten für Spiroxamine. Eine Bewertung der Validität wurde nach den CRED-Kriterien (Moermond *et al.* (2016)) durchgeführt. Studienbewertungen aus dem DRAR (EC 2009) und der OPP Database⁷ wurden gemäss TGD for EQS als „face value“ übernommen. Der derzeitiger anerkannter Speziesname wurde angegeben und der in der Originalstudie verwendete Name steht in Klammern dahinter. Studien mit Formulierung sind in einem separaten Abschnitt der Tabelle enthalten. Grau= „Supporting data“ (Validität S), „nicht belastbar“ (Validität 3 oder 4); fettgedruckte Studie in Schwarz = relevanteste Studie für die Art; unterstrichene Werte = kritische Toxizitätswerte. Exp = Expositionsregime; kA = keine Angaben; N = Notiz; V = Validität

Gruppe	Organismus	Endpunkt	Dauer	Parameter	Wert (µg/L)	Chem. Analytik	Exp	Reinheit	N	V	Literaturquelle
akute Effektdaten - limnisch											
Cyanobakterien	<i>Anabaena flos-aquae</i>	Wachstumsrate (Biomasse)	96h	EC50	> 990	nom-m	S	96.3	F	1	Bowers 1997 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 990 f.
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i> (<i>Scenedesmus subspicatus</i>)	Biomasse	72h	EbC50	= 3.2	m-i	S	96.4	F	1	Anderson 1994 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 982 f.
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i> (<i>Scenedesmus subspicatus</i>)	Biomasse	72h	EbC50	= 36.9	nom-m	S	97.5	F	1	Dorgerloh 2006 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 987 f.
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i> (<i>Scenedesmus subspicatus</i>)	Populationsabundanz	72h	EC50	= 2.57	kA	S	97.5	F	S	BAY ⁸ 1994 OPP 2018 Record ID 16316
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i> (<i>Scenedesmus subspicatus</i>)	Wachstumsrate	72h	ErC50	= 12	m-i	S	96.4	F	1	Anderson 1994 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 982 f.
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i> (<i>Scenedesmus subspicatus</i>)	Wachstumsrate	72h	ErC50	= 175	nom-m	S	97.5	F	1	Dorgerloh 2006 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 987 f.
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i> (<i>Scenedesmus subspicatus</i>)	Wachstumsrate	72h	ErC50	= 46⁹						Geom. Mittelwert

⁷In der OPP Datenbank (2018) werden die Effektwerte unterschieden in „supplemental information“ (S) und „core information“ (C). Die C-Werte wurden als valid übernommen, die S-Werte hingegen wurden zur EQS-Herleitung nicht verwendet. Genauere Informationen sind im Kapitel *Vorgehen* zu finden.

⁸BAY: Bayer Co. Agricultural Division, Republic of Germany

⁹Die beiden Werte, aus denen das geometrische Mittel gebildet wurde, unterscheiden sich um mehr als den Faktor 10. In Dorgeloh (1996) wurde ein neues technisches Material getestet, welches nach DRAR (2009 Vol. 3 B9 S.988) als weniger toxisch als das alte Material beschrieben wurde.



Gruppe	Organismus	Endpunkt	Dauer	Parameter	Wert (µg/L)	Chem. Analytik	Exp	Reinheit	N	V	Literaturquelle
Algen	<i>Navicula pelliculosa</i>	Wachstumsrate (Wachstumsrate)	72h	ErC50	= 11.9	mm	S	96.3	F	1	Hall 1997 neu bewertet von Dorgerloh 2006 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 991 f.
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata (Pseudokirchneriella subcapitata)</i>	Populationsabundanz	5d	EC50	= 7.18	kA	S	96.4	F	C	BAY ⁸ 1995 OPP 2018 Record ID 16317
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata (Pseudokirchneriella subcapitata)</i>	Populationsabundanz	22d	EC50	= 19.3	kA	S	96.4	F	S	BCA ¹⁰ 1995 OPP 2018 Record ID 16321
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata (Pseudokirchneriella subcapitata)</i>	Populationsabundanz	96h	EC50	= 5.22	kA	S	98.2	F	C	BCA ¹⁰ 1998 OPP 2018 Record ID 16318
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata (Selenastrum capricornutum)</i>	Wachstumsrate	5d	ErC50	= 19.43	nom-m	S	96.4	F	1	Anderson 1995 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 984 f.
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata (Selenastrum capricornutum)</i>	Biomasse	5d	EbC50	= 5.42	nom-m	S	96.4	F	1	Anderson 1995 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 984 f.
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata (Selenastrum capricornutum)</i>	Biomasse	96h	EbC50	= 5.5	m-i	S	98.2	F	1	Bowers 1998 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 986 f.
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata (Selenastrum capricornutum)</i>	Zelldichte	96h	EdC50	= 5.7	m-i	S	98.2	F	1	Bowers 1998 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 986 f.
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata (Selenastrum capricornutum)</i>	Wachstumsrate	96h	ErC50	= 41.1	m-i	S	98.2	F	1	Bowers 1998 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 986 f.
Wasserpflanze	<i>Lemna gibba</i>	Wachstum (Frondzahl)	14d	ErC50	= 1910	mm	S	95.3	F	1	Dorgerloh 1996 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 999 f.
Wasserpflanze	<i>Lemna gibba</i>	Wachstumsrate	14d	ErC50	= 2650	mm	S	95.3	F	1	Dorgerloh 1996 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 999 f.
Wasserpflanze	<i>Lemna gibba</i>	Yield	7d	EyC50	= 3020	mm	kA	kA	F	1	Dorgerloh 2008 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 1000 f.

¹⁰ BCA: Bayer Co., Agricultural Division, U.S. (NC, KS or MO)



Gruppe	Organismus	Endpunkt	Dauer	Parameter	Wert (µg/L)	Chem. Analytik	Exp	Reinheit	N	V	Literaturquelle
Wasserpflanze	<i>Lemna gibba</i>	Yield	14d	EyC50	= 2760	mm	S	kA	F	1	Dorgerloh 1997 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 1001 f.
Wasserpflanze	<i>Lemna gibba</i>	Biomasse	14d	EbC50	= 9380	mm	S	kA	F	1	Dorgerloh 1997 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 1001 f.
Wasserpflanze	<i>Lemna gibba</i>	Wachstumsrate (Frondzahl)	7d	ErC50	= 6780	mm	kA	kA	F	1	Dorgerloh 2008 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 1000 f.
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48h	EC50	= 6100	mm	S	97.8	F	1	Heimbach 1994 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 974 f.
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48h	EC50	= 6800	mm	S	96.3	F	1	Heimbach 1996 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 975 f.
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48h	EC50	= 3000	mm	T	96.5	F	1	Heimbach 1997 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 976 f.
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48h	EC50	= 2550	kA	T	96.5	F	C	BAY ⁸ 1998 OPP 2018 Record ID 16289
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Immobilisierung	48h	EC50	= 4221						Geom. Mittelwert
Fische	<i>Danio rerio</i>	Entwicklungsmortalität	5d	AC50 ¹¹	> 22250	nom	R	>90	kA	R3C3	Padilla et al. 2012
Fische	<i>Danio rerio</i>	Mortalität	96h	LC50	= 2410	m-gm	S	97	F	1	Teigeler 2008 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 953 ff.
Fische	<i>Lepomis macrochirus</i>	Mortalität	96h	LC50	= 7130	nom-m	S	97.8	F	1	Dorgerloh 1994 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 952 f.
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Mortalität	96h	LC50	> 17000	kA	T	97.4	F	S	BAY ⁸ 1994 OPP 2018 Record ID 16287
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Mortalität	96h	LC50	= 18500	nom-m	S	97.8	F	1	Dorgerloh 1994 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 951 f.

akute Effektdaten - marin

¹¹ AC50 = halb-maximale Aktivitätskonzentration. In diesem Endpunkt sind Larven Mortalität und Schlupferfolg zusammengefasst worden, welcher nicht direkt mit einem EC50-Wert verglichen werden kann.



Gruppe	Organismus	Endpunkt	Dauer	Parameter	Wert (µg/L)	Chem. Analytik	Exp	Reinheit	N	V	Literaturquelle
Algen	<i>Skeletonema costatum</i>	Zelldichte	96h	EC50	= 1.3	m	S	98.2	F	1	Bowers 1998 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 995 f.
Algen	<i>Skeletonema costatum</i>	Biomasse	96h	EbC50	= 1.3	m	S	98.2	F	1	Bowers 1998 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 995 f.
Algen	<i>Skeletonema costatum</i>	Populationsabundanz	96h	EC50	= 1.18	kA	S	98.2	F	C	BCA ¹⁰ 1998 OPP 2018 Record ID 16320
Algen	<i>Skeletonema costatum</i>	Wachstumsrate	96h	ErC50	= <u>6.3</u>	m	S	98.2	F	1	Bowers 1998 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 995 f.
subchronische und chronische Effektdaten - limnisch											
Cyanobakterien	<i>Anabaena flos-aquae</i>	Wachstumsrate (Biomasse)	96h	NOEC	≥ 990	nom-m	S	96.3	F	1	Bowers 1997 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 990 f.
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i> (<i>Scenedesmus subspicatus</i>)	Populationsabundanz	72h	NOEL	= 0.84	kA	S	97.5	F	S	BAY 1994 OPP 2018 Record ID 16316
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i> (<i>Scenedesmus subspicatus</i>)	Wachstumsrate	72h	NOEC	= 1.2	m-i	S	96.4	F	1	Anderson 1994 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 982 f.
Algen	<i>Navicula pelliculosa</i>	Wachstumsrate	96h	NOEC	= 7.7	mm	S	96.3	F	1	Hall 1997 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 991 f.
Algen	<i>Navicula pelliculosa</i>	Wachstumsrate	72h	NOEC	= 7.7	mm	S	96.3	F	1	Dorgerloh 2006 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 991 f.
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	Populationsabundanz	5d	NOEL	= 3.2	kA	S	96.4	F	C	BAY ⁸ 1995 OPP 2018 Record ID 16317
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	Populationsabundanz	22d	NOEL	= 1.8	kA	S	96.4	F	S	BCA ¹⁰ 1995 OPP 2018 Record ID 16321
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Selenastrum capricornutum</i>)	Wachstumsrate	5d	NOEC	= 1.8	nom-m	S	96.4	F	1	Anderson 1995 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 984 f.
Algen	<i>Raphidocelis subcapitata</i> (<i>Selenastrum capricornutum</i>)	Wachstumsrate	96h	NOEC	= 2.01	m-i	S	98.2	F	1	Bowers 1998 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 986 f.

Proposed CQC (AA-EQS) and AQC (MAC-EQS) for Spiroxamine



Gruppe	Organismus	Endpunkt	Dauer	Parameter	Wert (µg/L)	Chem. Analytik	Exp	Reinheit	N	V	Literaturquelle
Wasserpflanze	<i>Lemna gibba</i>	Biomasse	14d	NOAEC	= 2730	mm	S	kA	F	1	Dorgerloh 1997 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 1001 f.
Wasserpflanze	<i>Lemna gibba</i>	Wachstumsrate	14d	NOAEC	= 240	mm	S	95.3	F	1	Dorgerloh 1996 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 999 f.
Wasserpflanze	<i>Lemna gibba</i>	Wachstumsrate	14d	NOAEC	= 700	mm	S	kA	F	1	Dorgerloh 1997 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 1001 f.
Wasserpflanze	<i>Lemna gibba</i>	Wachstumsrate	14d	NOAEC	= 410						Geom. Mittelwert
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Anzahl der Nachkommen	21d	NOEC	= 100	nom-m	R	97.8	F,C	1	Heimbach 1994 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 979 f.
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Anzahl der Nachkommen	21d	NOEC	= 34	nom	T	96.5	F	1	Heimbach 1998 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 979 f.
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Anzahl der Nachkommen	21d	NOEC	= 47	nom	R	96.3	F	1	Heimbach 1996 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 981 f.
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Reproduktionsrate	21d	NOEC	= 54						Geom. Mittelwert
Insekten	<i>Chironomus riparius</i>	Emergenzrate	28d	EC15	> 5600	nom-m	S	96.3	WS2	C3	Heimbach 1995 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 1006 f.
Insekten	<i>Chironomus riparius</i>	kA	28d	NOEL	≥ 4900	kA	S	96.3	F	S	BAY ⁸ 1998 OPP 2018 Record ID 16293
Fische	<i>Danio rerio</i>	Schlüpfen (F0)	230d	NOEC	= 2.6	nom-m	T	97	F	1	Teigeler 2009 und Bruns & Bomke 2009 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 963 f.
Fische	<i>Danio rerio</i>	mehrere Endpunkte (F0) (Larven Mortalität, Juvenil Wachstum, Geschlechterverhältnis)	230d	NOEC	= 6.4	nom-m	T	97	F	1	Teigeler 2009 und Bruns & Bomke 2009 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 963 f.
Fische	<i>Danio rerio</i>	Juvenil Mortalität (F0)	230d	NOEC	= 16	nom-m	T	97	F	1	Teigeler 2009 und Bruns & Bomke 2009 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 963 f.
Fische	<i>Danio rerio</i>	Reproduktion (F0)	230d	NOEC	>= 16	nom-m	T	97	F	1	Teigeler 2009 und Bruns & Bomke 2009 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 963 f.



Gruppe	Organismus	Endpunkt	Dauer	Parameter	Wert (µg/L)	Chem. Analytik	Exp	Reinheit	N	V	Literaturquelle
Fische	<i>Danio rerio</i>	Biomarker vitellogenin	160d	NOEC	= 15.8	m-i	S	kA	B	C3	EFSA 2018
Fische	<i>Danio rerio</i>	Larven Mortalität (F1)	230d	EC10	= <u>2.0</u>	nom-m	T	97	F	1	Teigeler 2009 und Bruns & Bomke 2009 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 963 f.
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Schlüpfen	93d	NOEC	= 2000	nom-m	T	97.8	F	1	Dorgerloh 1994 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 960 f.
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Wachstumsrate (Gewicht und Länge)	93d	NOEC	< 62.5	nom-m	T	97.8	F	1	Dorgerloh 1994 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 960 f.
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Mehrere Endpunkte (Mortalität, Schlüpfen)	96d	NOEC	≥ 119	m	T	96.7	F	1	Dorgerloh 1996 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 961 f.
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Wachstumsrate (Gewicht)	96d	NOEC	= 28.9	m	T	96.7	F	1	Dorgerloh 1996 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 961 f.
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Wachstumsrate (Gewicht und Länge)	56d	NOEC	= 60	nom-m	S	97	WS1	3	Dorgerloh 1996 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 962 f.
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Wachstumsrate (Länge)	96d	NOEC	= 14.2	m	T	96.7	F	1	Dorgerloh 1996 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 961 f.
Fische	<i>Pimephales promelas</i>	Fekundität	21d	NOEC	≥ 58	mm	T	95.1	F	1	Bomke 2008 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 956 f.
subchronische und chronische Effektdaten - marin											
Algen	<i>Skeletonema costatum</i>	Wachstumsrate, Zelldichte und Biomasse	96h	NOEC	= <u>0.63</u>	m	S	98.2	F	1	Bowers 1998 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 995 f.
Formulierung											
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i> (<i>Scenedesmus subspicatus</i>)	Wachstumsrate	72h	EC50	= 14.3	nom-m	S	kA	A	C3	Anderson 1994 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 996 f.
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	Mortalität	48h	EC50	= 5100	mm	S	kA	A	C3	Heimbach 1994 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 977 f.
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Mortalität	96h	LC50	= 5700	m-gm	S	kA	A	C3	Dorgerloh 1994 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 955 f.

Proposed CQC (AA-EQS) and AQC (MAC-EQS) for Spiroxamine



Gruppe	Organismus	Endpunkt	Dauer	Parameter	Wert (µg/L)	Chem. Analytik	Exp	Reinheit	N	V	Literaturquelle
Fische	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Mortalität	96h	LC50	= 1980	nom-m	S	30.1 ¹² (EC 460)	A	C3	Dorgerloh & Sommer 1994 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 956 f.
Algen	<i>Desmodesmus subspicatus</i> (<i>Scenedesmus subspicatus</i>)	Wachstumsrate	72h	NOEC	= 4.9	nom-m	S	kA	A	C3	Anderson 1994 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 996 f.
Insekten	<i>Chironomus riparius</i>	Emergenz	28d	NOEC	≥ 2.5	nom-m	S	kA	A	C3	Heimbach 1994 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 1004 f.
Mikro-Mesokosmen											
Phytoplankton	<i>Cryptomonas, Achnantes</i>	Populationsabundanz	14w	NOEC	= 9.3	nom-m	S	49.8 (EC 500)	A	C3	Bruns 2008 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 1007 ff.
Zooplankton (Rotifera)	<i>Keratella quadrata</i>	Populationsabundanz	14w	NOEC	= 9.3	nom-m	S	49.8 (EC 500)	A	C3	Bruns 2008 zitiert in DRAR 2009 Vol.3 B9 S. 1007 ff.

Legende

Angaben zur chemischen Analytik

- m: Basierend auf der gemessenen Konzentration.
- m-gm: Basierend auf der mittleren gemessenen Konzentration (geometrische Mittelwert).
- m-i: Basierend auf der gemessenen Anfangskonzentration.
- mm: Basierend auf der mittleren gemessenen Konzentration.
- nom: Basierend auf der nominalen Konzentration (ohne begleitende chemische Analytik).
- nom-m: Basierend auf der nominalen Konzentration aber Wiederfindung wurde gemessen. Wiederfindung lag zwischen 80-120 %, dann können die nominalen Effektwerte verwendet werden. Wenn die gemessene Konzentration <80% der nominalen Konzentration beträgt, wird der Effektwerte invalidiert, oder, wenn möglich, neu berechnet (e.g. «Time-Weighted Average»).

Angaben zum Expositionsregime

- S: statische Exposition
- R: semi-statische Exposition
- T: Durchfluss (flow-through) Exposition

Notizen

- A: Test mit Formulierung; Daten werden nicht direkt zur EQS-Herleitung verwendet.
- B: Studien mit dem Endpunkt Biomarker wurden nicht im Dossier berücksichtigen

¹² Die Werte wurden in DRAR (2009) nur als mg Formulierung/L berichtet. Eine Schätzung in µg Spiroxamine (a.i)/L wurde hier mittels der Reinheit von Spiroxamine berechnet

Proposed CQC (AA-EQS) and AQC (MAC-EQS) for Spiroxamine



- F: Die Validität wurde als face-value übernommen.
- WS1: Ungewöhnliche Wasser-Sediment Testsystem mit Fische. Spiroxamine wurde tendenziell ins Sediment binden. Ausserdem wurde Spiroxamine 3-mal während der Studie appliziert. Aus diesen Gründen wurde die Studie als 'invalide' in diesem Dossier berichtet
- WS2: Wasser-Sediment Testsystem mit *Chironomus riparius*, in dem die Substanz in der Wasserphase appliziert wurde. Obwohl die Konzentrationen im Wasser am Ende des Experiments bis 44% gesunken wurden, nur die nominalen Konzentrationen wurden in DRAR 2009 berichtet. Es gibt nicht genügend Daten, einen zeitgewichteten Mittelwert zu berechnen



5. Graphische Darstellung der Toxizitätsdaten

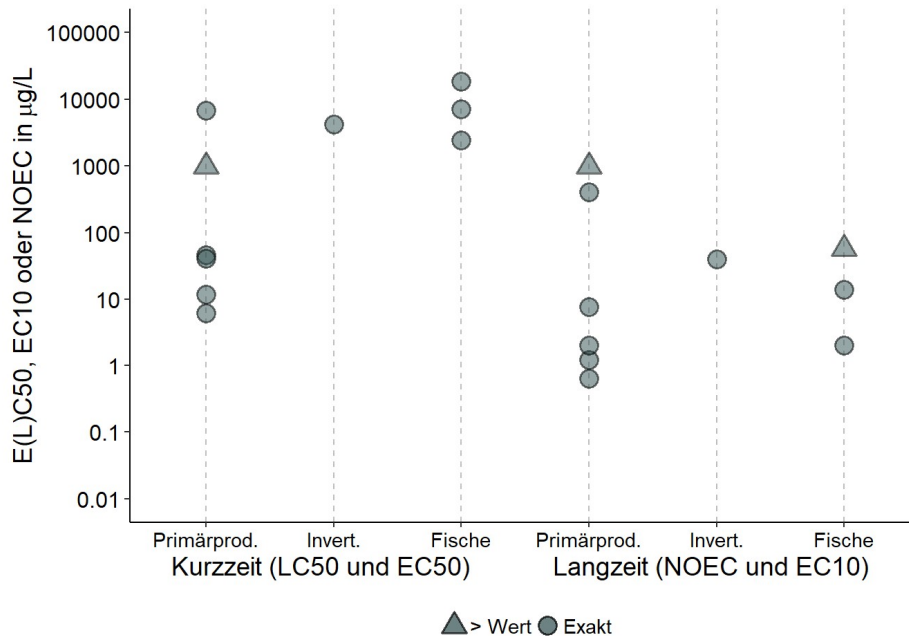


Abb. 2: Grafische Darstellung aller validen Kurzzeit- und Langzeit-Effekt-daten für limnische und marine Primärproduzenten, Invertebraten und Fische aus Tabelle 3 für Spiroxamine. Mangels exakter Effekt-daten für einige Spezies werden auch «grösser als» Werte von zuverlässigen Studien gezeigt. Die Standardabweichung der logarithmierten exakten E(L)C50-Werte beträgt 1.4.

Aus der Abbildung 2 ist zu entnehmen, dass die empfindlichsten Organismen aus Kurzzeit- und Langzeittest aus der Gruppe der Primärproduzenten (Algen) stammen (Standardabweichung der $\log EC_{50} > 0.5$). Dennoch scheinen einige Primärproduzenten (höhere Wasserpflanze und Cyanobakterien) vergleichsweise unempfindlich und der Abstand der Effektkonzentrationen zwischen Algen und andere Primärproduzente (z.B. höhere Wasserpflanze und Cyanobakterien) im akuten und chronischen Datensatz beträgt mehrere Grössenordnungen. Es liegen allerdings auch niedrige NOEC aus Langzeit-Fischtests vor. Wie in Kapitel 3.3 beschrieben kann Spiroxamine die Hormonsynthese stören und sich dadurch auf den Lebenszyklus der Fische auswirken. Daten zu aquatischen Pilzen liegen nicht vor.

Die in Tabelle 3 gesammelten Daten aus Test mit Formulierungen wurden in Abb. 2 nicht dargestellt. Die Ergebnisse aus diesen Tests stehen im Einklang mit den Ergebnissen für die Aktivsubstanz und werden im Folgenden nicht weiter behandelt.



5.1 Vergleich der Empfindlichkeit mariner und limnischer Organismen

Für marine Organismen liegen nur für eine Alge (*Skeletonema costatum*) exakte Testergebnisse vor. Daher ist eine statistische Analyse der Unterschiede in der Empfindlichkeit von marinen und limnischen Organismen nicht möglich. Die akuten und chronischen Effektdaten von *Skeletonema costatum* liegen jedoch im selben Bereich wie die Daten zu limnischen Algen. Aufgrund dessen wird für die EQS-Herleitung gemäss TGD for EQS (EC 2011) nicht zwischen marinen und limnischen Organismen unterschieden.

6. 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.



7. Chronische Toxizität

7.1. AA-EQS Herleitung für Spiroxamine mit AF-Methode

Tab.4: Übersicht der kritischen chronischen Toxizitätswerten von Spiroxamine auf Wasserorganismen.

Gruppe	Spezies	Wert	Konz. in µg/L	Literatur
Basisdatensatz				
Algen	<i>Skeletonema costatum</i>	NOEC	0.63	Bowers 1998 zitiert in DRAR 2009 Vol. 3 B9 S. 995 f.
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	NOEC	54	Geom. Mittelwert (Heimbach 1996, Heimbach 1994 und Heimbach 1998 zitiert in DRAR 2009 Vol. 3 B9 S. 979, 981)
Fische	<i>Danio rerio</i>	NOEC	2	Teigeler 2009 und Bruns & Bomke 2009 zitiert in DRAR 2009 Vol. 3 B9 S. 963 f.

Es liegen exakte NOEC-Werte für die Organismengruppen der Algen, Krebstiere und Fische vor. Damit liegt ein kompletter Datensatz vor und nach dem *TGD for EQS* kann ein Sicherheitsfaktor (AF) von 10 auf den niedrigsten NOEC angewendet werden, wodurch sich folgendes Langzeit-Qualitätskriterium ergibt:

$$\text{AA-EQS} = 0.63 \mu\text{g/L} / 10 = \mathbf{0.063 \mu\text{g/L}}$$

7.2. AA-EQS mit SSD-Methode

Die Ableitung eines AA-EQS mittels SSD ist aufgrund mangelnder chronischer Daten nicht möglich.

7.3. AA-EQS aus Mikro-/Mesokosmosstudien

Es liegt lediglich eine Mesokosmosstudie mit einer Formulierung vor (Bruns et al. 2008, zitiert im DRAR 2009, Vol. 3, B.9, S.1007 ff.). Wie bereits erwähnt werden Studien mit Formulierungen als nicht relevant erachtet, sollen aber zur Plausibilisierung der EQS verwendet werden.

In der Studie wurden Phytoplankton, Periphyton, Zooplankton und Makroinvertebraten untersucht. In dem Feldversuch wurden fünf nominale Konzentrationen von 1.0, 2.1, 4.4, 9.3 und 19.4 µg a.s./L der Formulierung «Spiroxamine EC 500» (Reinheit 49.8%) in insgesamt 12 Süßwasserteichen (6 m³) getestet. Spiroxamine wurde 3-mal in die Wasserphase der Mesokosmen appliziert. Drei Teiche dienten als Kontrolle. Die nominale Anfangskonzentration wurde analytisch bestätigt. Im Verlauf des Experimentes verringerte sich die Wasserphasenkonzentration stetig und lag nach 4 Wochen unter der Nachweisgrenze. Das Zooplankton (Rotatoria) und Phytoplankton (Cryptophyceae und Kieselalgen) waren die empfindlichsten Gruppen. Bruns bestimmte einen NOEAEC von 9.3 µg a.s./L, die erste Effekte wurden jedoch ab 2.1 µg



a.s./L in *Cryptomonas* sp. und *Achnantes* sp. (Phytoplankton) und *Keratella quadrata* (Rotatoria) berichtet. Ein NOEC von 2.1 µg a.s./L stützt den AA-EQS_{AF}, da er im gleichen Grössen Bereich liegt wie der NOEC für *S. costatum* (0.63 µg a.s./L), welcher zur AA-EQS_{AF} Herleitung verwendet wird.

7.4. AA-EQS Schlussfolgerung

Wie im TGD for EQS (EC 2011) vorgesehen, sollen nach Möglichkeit alle Methoden zur EQS-Herleitung angewendet werden. In diesem Fall ist lediglich die Bestimmung eines AA-EQS_{AF} möglich. Dieser steht nicht im Widerspruch zu den Ergebnissen aus chronischen Formulierungsstudien (siehe Tabelle 3) und einer Mesokosmosstudie mit einer Spiroxamine-Formulierung. Demnach wird eine AA-EQS von 0.063 µg/L vorgeschlagen.



8. Akute Toxizität

8.1. MAC-EQS Herleitung für Spiroxamine mit AF-Methode

Tab. 5: Übersicht der kritischen akuten Toxizitätswerte von Spiroxamine auf Wasserorganismen.

Gruppe	Spezies	Wert	Konz. in µg/L	Literatur
Basisdatensatz				
Algen	<i>Skeletonema costatum</i>	ErC50	6.3	Bowers 1997 zitiert in DRAR 2009 Vol. 3 B9 S. 995 f.
Krebstiere	<i>Daphnia magna</i>	EC50	4221	Geometrischer Mittelwert (Heimbach 1994, Heimbach 1996 Heimbach 1997 zitiert in DRAR 2009 Vol. 3 B9 S.974 ff. und Bay 1998 OPP 2018 Record ID 16289)
Fische	<i>Danio rerio</i>	LC50	2410	Teigeler 2008 zitiert in DRAR 2009 Vol. 3 B9 S.953 f.

Spiroxamine wird gemäss dem global harmonisierten System zur Einstufung und Kennzeichnung von Chemikalien (UN, 2015) als sehr giftig für aquatische Lebewesen eingestuft (Tabelle 6).

Tab. 6: Risikoklassierung der akuten aquatischen Toxizität anhand der niedrigsten EC50-Werte (UN 2015).

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

Es liegen EC50-Werte für die Organismengruppen der Cyanobakterien, Algen, höhere Wasserpflanze, Krebstiere und Fische vor. Um ein akutes Qualitätskriterium (MAC-EQS) herzuleiten, kann die AF-Methode auf Datenbasis akuter Toxizitätsdaten verwendet werden. Allerdings müssen mindestens 3 valide EC50-Kurzzeittestergebnisse von Vertretern der 3 trophischen Ebenen (Fische, Krebstiere, Algen) vorhanden sein um einen Assessmentfaktor von 100 mit dem EC50 der sensitivsten Studie verwenden zu können. Der AF kann gemäss TGD for EQS (EC, 2011) auf 10 erniedrigt werden, wenn entweder die Standardabweichung der log EC50-Werte < 0.5 ist (hier 1.4), oder der Wirkmechanismus bekannt ist und ein repräsentativer Vertreter einer der empfindlichsten taxonomischen Gruppen im Effektdatensatz vertreten ist. Aufgrund des Wirkmechanismus ist zu erwarten, dass aquatische Pilze die empfindlichste taxonomische Gruppe darstellen. Obwohl Pilze derzeit im TGD for EQS (2011) nicht explizit berücksichtigt werden, bezweckt die



Schweizer Gewässerschutzverordnung (GSchV, Stand: 1. Juni 2018)¹³ u.a. den Schutz von Mikroorganismen¹⁴, zu denen auch Pilze gezählt werden können. Eine Studie mit aquatischen Pilzen liegt weder im DRAR (2009) noch im aktualisierten DRAR EC (2017b) vor. Eine Studie zu *Uncinula necator* (syn. *Erysiphe necator*), dem Erreger von echtem Mehltau in Wein ergab einen mittleren EC₅₀ von 365 µg/L (73 Ergebnisse zu über 30 Feldisolaten) (Miller & Gubler 2004). Dieser ist ca. 60 Mal höher als der niedrigste aquatische EC₅₀. Aquatische Pilze können jedoch niedrigere Effektkonzentrationen im Vergleich zu Zielorganismen aufweisen (vergl. z.B. Tebuconazole in Dijksterhuis *et al.* (2011) und Shi *et al.* (2020)). Daher wird die Reduzierung des AF von 100 auf 10 als nicht gerechtfertigt erachtet. Es ergibt sich somit ein Kurzzeit-Qualitätskriterium von:

$$\text{MAC-EQS}_{\text{AF}} = 6.3 \text{ µg/L} / 100 = \mathbf{0.063 \text{ µg/L}}$$

8.2. MAC-EQS mit SSD-Methode

Die Ableitung eines MAC-EQS mittels der SSD-Methode ist aufgrund mangelnder akuter Daten nicht möglich.

8.3. MAC-EQS aus Mikro-/Mesokosmosstudien

Es liegen keine Mikro- oder Mesokosmosstudien vor, die für eine Herleitung des MAC-EQS verwendet werden können.

8.4. MAC-EQS Schlussfolgerung

Wie im TGD for EQS (EC 2011) vorgesehen, sollen nach Möglichkeit alle Methoden zur EQS-Herleitung angewendet werden. Es ist lediglich die Bestimmung eines MAC-EQS_{AF} möglich und es wird ein MAC-EQS von 0.063 µg/L vorgeschlagen.

¹³ [Anhang 2¹¹² (Art. 6,8 und 47) (Seite 41) Anforderungen an die Wasserqualität/ 1 Oberirdische Gewässer/ 11 Allgemeine Anforderungen]: ¹ Die Wasserqualität muss so beschaffen sein, dass: [...] f. Stoffe, die durch menschliche Tätigkeit ins Gewässer gelangen, die Fortpflanzung, Entwicklung und Gesundheit empfindlicher Pflanzen, Tiere und Mikroorganismen nicht beeinträchtigen.

¹⁴ [Freisetzungsverordnung, FrSV (1999)/ Art. 3 Begriffe (Seite 2749)]: Im Sinne dieser Verordnung gelten als: [...] b. *Mikroorganismen*: mikrobiologische Einheiten, insbesondere Bakterien, Algen, Pilze, Protozoen, Viren und Viroide [...]



9. Derivation of a biota standard to protect wildlife from secondary poisoning ($QS_{\text{biota, sec pois, fw}}$)

According to the TGD for EQS (p. 20-21), derivation of a biota standard is triggered by a BMF > 1, a BCF (BAF) ≥ 100 or, if no valid measured BMF or BCF (BAF) is available, a log $K_{ow} \geq 3$. For spiroxamine, information on one valid bioconcentration study with *Lepomis macrochirus* is available (Grau (1995) cited in EC 2009, Vol. 3, B9, S. 971 ff.). The study reports whole body BCFs of 87 and 71 at concentrations of 20 and 200 $\mu\text{g/L}$, respectively. Spiroxamine was quickly depurated from fish tissue as is evident from the half-lives of 13 to 19 h. Neither BCF nor BAF nor BMF values were identified in the literature. Thus, values estimated with EPISuite (US EPA 2007) were included (Table 7). The log K_{ow} is pH-dependent due to different states of protonation (Table 1). The experimentally determined BCF and log K_{ow} at pH 6.5-7.5 are below the trigger values for derivation of $QS_{\text{biota, sec pois, fw}}$.

As experimentally determined log K_{ow} and estimated BCF at pH 9 both exceed the trigger values, a worst case $QS_{\text{biota, sec pois, fw}}$ is derived for a scenario at high pH in Annex I but is not considered for the suggestion of EQS. According to the “National long-term surveillance of Swiss rivers” (NADUF) data¹⁵, measured pH ranged from 7.27-8.63 between 1986 and 2020 at the considered sites.

Table 7 BCF and BAF values reported for spiroxamine

Species	BCF [L/kg]	Tissue	Exposure	Further information	Reference
Bluegill sunfish <i>Lepomis macrochirus</i>	(1) 87 (2) 71 (3) 79	Whole fish	28 d 14 d depuration	(1) 20 $\mu\text{g/L}$ (2) 200 $\mu\text{g/L}$ OECD Guideline 305; US-EPA 72-6 flow-through pH 6.7-7.5 ¹⁴ C-spiroxamine d _{T50} 13-19 h (3) geometric mean	Grau (1995) (EC 2009, Vol. 3, B9, S.971 ff.); Anonymous (1995) p. 105 in EC (2017a), Vol 3, Annex B.9
Fish (upper trophic level)	(1) 65.87 (2) 102.7	Whole fish	na	logKow 2.98 (1) assuming biotransformation (2) without biotransformation	Estimated with EPISuite/BCFBAF, US EPA (2007)
Fish (upper trophic level)	(1) 780.9 (2) 8987	Whole fish	na	logKow 5.08 (1) assuming biotransformation (2) without biotransformation	Estimated with EPISuite/BCFBAF, US EPA (2007)
Species	BAF [L/kg]	Tissue	Exposure	Further information	Reference
Fish (upper trophic level)	(1) 65.87 (2) 116.3	Whole fish	na	logKow 2.98 (1) assuming biotransformation	Estimated with EPISuite/BCFBAF, US EPA (2007)

¹⁵ Eawag: Swiss Federal Institute of Aquatic Science and Technology, & Federal Office for the Environment (FOEN). (2020). NADUF - National long-term surveillance of Swiss rivers (2020-1) (Version 2) [Data set]. Eawag: Swiss Federal Institute of Aquatic Science and Technology. <https://doi.org/10.25678/0002A0>

Proposed CQC (AA-EQS) and AQC (MAC-EQS) for Spiroxamine



				(2) without biotransformation	
Fish (upper trophic level)	(1) 801.1 (2) 14600	Whole fish	na	logKow 5.08 (1) assuming biotransformation (2) without biotransformation	Estimated with EPISuite/BCFBAF, US EPA (2007)



10. Toxicity of transformation products

The revised DRAR reports of six metabolites detected in a water sediment systems (Scholz 1995 cited in EC (2017a) Vol. 3 B8, p. 118) with the acid (M06) and N-oxide (M03) being the main metabolites. Of these, only M03 once exceeded 10 % (11 %) in one system. M03 may quickly dissipate ($Dist_{50-water}=2.8$ d, $Deg_{50}<6$ d) but can be transformed to spiroxamine (Scholz 1996 cited in EC (2017a), p. 122).

The aquatic acute toxicity of 3 spiroxamine metabolites was tested for (re-)authorisation of spiroxamine (Table 10). Effect concentrations of the metabolites in algae, the most sensitive group of organisms based on existing data, are two to four orders of magnitude higher than those detected with spiroxamine. The metabolites are thus not considered relevant for EQS derivation. Nevertheless, information on the effects of the metabolites on aquatic fungi would be needed for a more comprehensive assessment.

Table 10 Aquatic acute toxicity studies with the spiroxamine metabolites M01, M03, and M06.

Metabolite	Species	Exposure	Effect	Value	Reference
M01	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	72 h, static	ErC50 EbC50	737 µg/L 133 µg/L	Dorgerloh 2007 cited in EC (2017a) Vol. 3 B9, p. 127
M03	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	72 h, static	ErC50 EbC50	31680 µg/L 9977 µg/L	Dorgerloh 2007 cited in EC (2017a) Vol. 3 B9, p. 129
M03	<i>Daphnia magna</i>	48 h, static, range-finder	EC50	>100000 µg/L	Heimbach 1996 cited in EC (2017a) Vol. 3 B9, p. 109
M06	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	72 h, static	ErC50 EbC50	>3200 µg/L >3200 µg/L	Bruns 2008 cited in EC (2017a) Vol. 3 B9, p. 130

11. Schutz der aquatischen Organismen

Der Effektdatensatz für Spiroxamine umfasst alle 3 trophischen Ebenen bei den Kurzzeit- und den Langzeittoxizitäten. In beiden Fällen stellt die marine Kieselalge *S. costatum* den empfindlichsten Organismus dar. Bei den Studien zur chronischen Toxizität zeigen die Fische allerdings eine sehr ähnliche Empfindlichkeit, was vermutlich auf die Wirkung von Spiroxamine auf die Steroidbiosynthese zurückzuführen ist. Trotz des kompletten Datensatzes (3 trophischen Ebenen) wurde der Sicherheitsfaktor zur Herleitung des MAC-EQS nicht reduziert, da Toxizitätsdaten für aquatische Pilze fehlen. Bei einer zukünftigen Überprüfung der Umweltqualitätskriterien sollten Daten zu aquatischen Pilzen nach Möglichkeit recherchiert oder generiert werden.

Die beiden mittels AF-Methode hergeleiteten **AA-EQS** und **MAC-EQS von 0.063 µg/L** sollten einen ausreichenden Schutz für aquatische Organismen unterschiedlicher trophischer Ebenen bieten. Das Risiko einer sekundären Intoxikation wird als gering erachtet.



12. Updates

Chapter 1: The text was updated based.

Chapter 3.1: Use information was updated.

Chapter 3.4: Reported limits of quantification were added.

Chapter 3.5: The necessity to correct test results and EQS values for OC content of test media and surface waters, respectively, was assessed.

Chapter 4: Literature and data base search was extended to 2019-2020.

Chapter 5: A comment on the absence of data on aquatic fungi was added.

Chapter 8.1: Extended explanation of the choice of assessment factor.

Chapter 9: The derivation of a biota standard to protect wildlife from secondary poisoning ($QS_{\text{biota, sec pois, fw}}$) was updated.

Chapter 10: The toxicity of transformation products was updated.



13. Literatur

Wissenschaftliche Literatur und Berichte

- Der Schweizerische Bundesrat (2020) Gewässerschutzverordnung (GSchV) vom 28. Oktober 1998 (Stand am 1. April 2020).
- Dijksterhuis, J., van Doorn, T., Samson, R. and Postma, J. (2011) Effects of Seven Fungicides on Non-Target Aquatic Fungi. *Water, air, and soil pollution* 222(1-4), 421-425.
- EC (2009) Draft Re-Assessment Report. Initial risk assessment provided by the rapporteur Member State Germany for the existing active substance Spiroxamine.
- EC (2011) Technical Guidance For Deriving Environmental Quality Standards. Common Implementation Strategy for the Water Framework Directive (2000/60/EC), Guidance Document No. 27, Europäische Kommission (EC).
- EC (2017a) Draft Re-Assessment Report revised – 05 April 2017 and 08 August 2017 Spiroxamine.
- EC (2017b) Draft Re-Assessment Report Spiroxamine Appendix III: Listing of end points.
- EC (2018) Technical Guidance for Deriving Environmental Quality Standards Environment, Guidance Document No. 27, Updated version 2018, Document endorsed by EU Water Directors at their meeting in Sofia on 11-12 June 2018.
- EC (2020) EU Pesticides Database <https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.selection&language=EN>
- EFSA (2010) Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance spiroxamine. *EFSA Journal* 8(10), 1719.
- EFSA (2021) Peer review of the pesticide risk assessment for the active substance spiroxamine in light of confirmatory data submitted. Ippolito, Alessio; Kardassi, Dimitra; Lythgo, Christopher; Tiramani, Manuela. *EFSA Journal* 19(2), e06385.
- Etzel, W.A., Gau, W., Krämer, W., Stelzer, U. and Weissmüller, J. (1998) Assignment of the Stereochemistry of Spiroxamine by Two-Dimensional Spectroscopy and Stereoselective NMR Chemical Synthesis. *Magnetic resonance in chemistry* 36, 64-68.
- FRAC (2019) FRAC Code List 2018: Fungicides sorted by mode of action (including FRAC Code numbering).
- Il Consiglio federale svizzero (2020) Ordinanza sulla protezione delle acque (OPAc) del 28 ottobre 1998 (Stato 1° aprile 2020).
- Klimisch, H.J., Andreae, M. and Tillmann, U. (1997) A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 25, 1-5.
- Le Conseil fédéral suisse (2020) Ordonnance sur la protection des eaux (OEaux) du 28 octobre 1998 (Etat le 1er avril 2020).
- Miller, T.C. and Gubler, W.D. (2004) Sensitivity of California isolates of *Uncinula necator* to trifloxystrobin and spiroxamine, and update on triadimefon sensitivity. *Plant Disease* 88(11), 1205-1212.
- Moermond, C.T.A., Kase, R., Korkaric, M. and Ågerstrand, M. (2016) CRED: Criteria for reporting and evaluating ecotoxicity data. *Environmental Toxicology and Chemistry* 35(5), 1297-1309.
- OECD (2018) Test No. 408: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents.
- Padilla, S., Corum, D., Padnos, B., Hunter, D.L., Beam, A., Houck, K.A., Sipes, N., Kleinstreuer, N., Knudsen, T., Dix, D.J. and Reif, D.M. (2012) Zebrafish developmental screening of the ToxCast™ Phase I chemical library. *Reproductive Toxicology* 33, 174-187.
- Schweizerischer_Bundesrat (1999) Freisetzungsverordnung, FrSV. Verordnung über den Umgang mit Organismen in der Umwelt.
- Schweizerischer_Bundesrat (2018) Gewässerschutzverordnung, GSchV. 814.201.
- Shi, N., Ruan, H., Gan, L., Dai, Y., Yang, X., Du, Y. and Chen, F. (2020) Evaluating the sensitivities and efficacies of fungicides with different modes of action against *Phomopsis asparagi*. *Plant Disease* 104(2), 448-454.
- Smit, C.E. (2014) memo - indicatieve normen bestrijdingsmiddelen, RIVM.
- Sterbaut, W. (2006) Belgian Pesticide Risk and Use Indicators Methodology. Compendium Pribel.
- The Swiss Federal Council (2020) Waters Protection Ordinance (WPO) of 28 October 1998 (Status as of 1 April 2020).



UN (2015) Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS).

US_EPA (2004) Overview of the ecological risk assessment process in the Office of Pesticide Programs, US Environmental Protection Agency endangered and threatened species effects determinations; Jones, R., Leahy, J., Mahoney, M., Murray, L., Odenkrichen, E., & Petrie,.

US_EPA (2012) Estimation Programs Interface Suite TM for Microsoft R Windows, v. 4.1. United States Environmental Protection Agency, Washington, DC. USA.

Webseite, Datenbank und Software

Chemistry Dashboard (US-EPA) <https://comptox.epa.gov/dashboard>

Schweizer Pflanzenschutzmittel-Verzeichnis des Bundesamtes für Landwirtschaft (BLW) <https://www.psm.admin.ch/de/wirkstoffe>

OPP (2018) Datenbank (Office of Pesticide Programs) (US EPA) <http://www.ipmcenters.org/ECotox/index.cfm>

US EPA (2007) EPI v4.10.



14. Annex I

Derivation of a biota standard to protect wildlife from secondary poisoning ($QS_{\text{biota, sec pois, fw}}$)

According to the TGD for EQS (p. 20-21), derivation of a biota standard is triggered by a BMF > 1, a BCF (BAF) ≥ 100 or, if no valid measured BMF or BCF (BAF) is available, a $\log K_{ow} \geq 3$. For spiroxamine, information on one valid bioconcentration study with *Lepomis macrochirus* is available (Grau (1995) cited in EC 2009, Vol. 3, B9, S. 971 ff.). The study reports whole body BCFs of 87 and 71 at concentrations of 20 and 200 $\mu\text{g/L}$, respectively. Spiroxamine was quickly depurated from fish tissue as is evident from the half-lives of 13 to 19 h. Neither BCF nor BAF nor BMF values were identified in the literature. Thus, values estimated with EPISuite (US EPA 2007) were included (Table 7). The log Kow is pH-dependent due to different states of protonation (Table 1). The experimentally determined BCF and $\log K_{ow}$ at pH 6.5-7.5 are below the trigger values for derivation of $QS_{\text{biota, sec pois, fw}}$.

As experimentally determined $\log K_{ow}$ and estimated BCF at pH 9 both exceed the trigger values, a worst case $QS_{\text{biota, sec pois, fw}}$ is derived for a scenario at high pH in Annex I but is not considered for the suggestion of EQS. According to the “National long-term surveillance of Swiss rivers” (NADUF) data¹⁶, measured pH ranged from 7.27-8.63 between 1986 and 2020 at the considered sites.

A relevant food chain for the trophic transfer of permethrin in Swiss surface waters would be:

Algae – invertebrate (– fish) – fish/mammal/bird.

The EU TGD for EQS states that the “food item that will determine the final value for the quality standard in biota is not only dependent on the energy contents of the food items, but also on the bioaccumulation characteristics of the substance through the food chain.” Thus, a “critical food item” needs to be identified based on these properties. For spiroxamine, only a guideline-based BCF study in omnivorous (*L. macrochirus*) fish is available (Table 4). Field or laboratory BAF or BMF studies were not identified. In lack of data from other trophic levels, biomagnification of spiroxamine is assumed. In this case, the EU TGD for EQS recommends fish that occupy trophic level 4 to be selected as basis for the biota standard.

Against this background, the critical food item is fish. For derivation of $QS_{\text{biota, sec pois, fw}}$, BAF should be preferred over BCF in case of biomagnification. If reliable experimental bioaccumulation data are not available, the BAF at upper trophic level might also be estimated by QSAR (EC 2018). The BCFBAF tool of EPISuite (US EPA 2007) suggests a BAF of 14600 L/kg without biotransformation and 801.1 L/kg including biotransformation rate estimates for a $\log K_{ow}$ of 5.08 (Table 4). Grau (1995) reported dT_{50} of 13-19 h (ref). Biotransformation was not separately quantified and an acceptable study on metabolism of spiroxamine in

¹⁶ Eawag: Swiss Federal Institute of Aquatic Science and Technology, & Federal Office for the Environment (FOEN). (2020). NADUF - National long-term surveillance of Swiss rivers (2020-1) (Version 2) [Data set]. Eawag: Swiss Federal Institute of Aquatic Science and Technology. <https://doi.org/10.25678/0002A0>



fish is not available. Both estimated BAF (i.e. with and without biotransformation) will be used for EQS derivation along with the experimentally derived BCF.

Table 9 lists mammalian and avian oral toxicity data relevant for the assessment of secondary poisoning. Effect data for wildlife species was not available, thus, the assessment is limited to laboratory test species. If available, toxicity data should ideally relate to tests of 90 days duration or longer and long-term effect data are to be preferred over acute effect data (EC 2018). For the derivation of a $QS_{\text{biota, sec pois, fw}}$, the lowest available NOEC 1.9 mg/kg bw/d in rat is used corresponding to 25 mg/kg spiroxamine per fresh weight of food (Table 8). The type of food source is not described. However, the study was based on OECD TG 408, which allows for “conventional laboratory diets” to be used in addition to an unlimited supply of drinking water (OECD 2018). In lack of more detailed information, for normalization of spiroxamine concentration in food to energy content, a default energy content of 15.1 kJ/g_{dw} and moisture fraction of 8 % are used (Table 8, EC (2018)):

$$0.00179 \frac{\text{mg}}{\text{kJ}} = \frac{25 \frac{\text{mg}}{\text{kg fw}}}{15100 \frac{\text{kJ}}{\text{kg dw}} \times (1-0.08)}$$

This results in an energy content normalized concentration of spiroxamine of 1.79 mg/kJ. In order to convert the derived endpoint to spiroxamine concentration in the critical food item, the following formula is used:

$$c_{\text{food item}} \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg}_{\text{ww}}} \right] = c_{\text{energy normalized}} \left[\frac{\text{mg}}{\text{kJ}} \right] \times \text{energy content}_{\text{food item, dw}} \times (1 - \text{moisture fraction}_{\text{food item}})$$

According to Table 7 of EU TGD for EQS, standard moisture content and energy content of fish are 73.7 % and 21 kJ/g_{dw}, respectively.

$$9.88 \frac{\text{mg}}{\text{kg}_{\text{ww}}} = 0.00179 \frac{\text{mg}}{\text{kJ}} \times 21000 \frac{\text{kJ}}{\text{kg}_{\text{dw}}} \times (1 - 0.737)$$

The resulting spiroxamine concentration in fish is 9.88 mg/kg_{ww}. To calculate the corresponding concentration of spiroxamine in water, the geometric mean of measured BCF combined with a default BMF of 1 (for substances with log K_{ow} < 4.5; Table 22, EU TGD for EQS) and the highest and lowest calculated BAF in fish are used, assuming a steady state distribution of spiroxamine between water, food and organism (Table 8).

**Table 8** Water concentrations of spiroxamine derived from the concentration in the critical food item

No.	Type [L/kg]	Value	Reference	Resulting concentration in water [µg/L]
1	BCF x BMF	79 x 1	Geometric mean, Grau (1995) (EC 2009, Vol. 3, B9, S.971 ff.)	125
2	BAF	801.1	Estimated with EPISuite/BCFBAF, US EPA (2007), including biotransformation	12.3
3	BAF	14600	Estimated with EPISuite/BCFBAF, US EPA (2007), without biotransformation	0.67

For the purpose of EQS derivation, a value based on experimental results should be given preference, however, for the worst-case scenario assumed here, no experimental data is available. Spiroxamine water concentrations based on estimated BAF would range from 0.67 – 12.3 µg/L assuming no biotransformation or structure-based biotransformation. The suggested assessment factor is 10 in accordance with EU TGD for EQS, as derivation is based on the lowest chronic value.

The application of an AF of 10 to the lowest credible chronic datum results in a $QS_{\text{Biota, sec pois, fw}} = 9.88$ mg/kg_{ww} or **0.067 – 1.23 µg/L** (based on est. BAF). The suggested AA-EQS of 0.063 µg/L is slightly lower than the lowest $QS_{\text{Biota, sec pois, fw}}$ which is based on an estimated BAF assuming a pH of 9 and no biotransformation. The AA-EQS can be considered protective of secondary poisoning of predators.



Table 9 Mammalian and avian oral toxicity data relevant for the assessment of secondary poisoning. For each type of effect, only the most sensitive study is listed. All other studies are available in the assessment reports and approval data.

Species	Exposure	Duration	Endpoint	Effect concentration	Comment	Reference
Short-term						
<i>Rattus norvegicus</i> (Wistar rats)	Oral	13 w	NOAEL	2.7 mg/kg bw/d ♀ 1.9 mg/kg bw/d ♂	10 male and 10 female rats per group Dose levels (nominal): 0, 25, 125, 625 ppm Purity: 93.6 % spiroxamine NOAEL based on histopathological findings in the oesophagus and forestomach	Eiben & Hartmann (1992) cited in EC (2009) Vol3 B6 p. 234
<i>Mus musculus</i> (B6C3F1 mice)	Oral	13 w	NOAEL	28.5 mg/kg bw/d ♀ 24.9 mg/kg bw/d ♂	10 male and 10 female mice per group Dose levels (nominal): 0, 25, 125, 625 ppm Purity: 93.5-95.6 % spiroxamine NOAEL based on epidermal hyperplasia (auricles) and liver morphology	Eiben & Hartmann (1992) cited in EC (2009) Vol3 B6 p. 238
<i>Canis familiaris</i> (Beagle)	Oral	1 y	NOAEL	2.47 mg/kg bw/d ♀ 2.48 mg/kg bw/d ♂	4 male and 4 female mice per group Dose levels (nominal): 0, 25, 75, 1000, 2000 ppm Purity: 94.6 % spiroxamine NOAEL based on effects on liver and eyes	Jones & Elock (1995) cited in EC (2009) Vol3 B6 p. 246
Long-term						
<i>Rattus norvegicus</i> (Wistar rats)	Oral	2 y	NOEL	5.67 mg/kg bw/d ♀ 4.22 mg/kg bw/d ♂	50 male and 50 female rats per group Dose levels (nominal): 0, 10, 70, 490 ppm Purity: 94.3-95.6 % spiroxamine Spiroxamine concentrations were 80-87% after 14 d of food storage (analytical test concentrations were below and above highest test concentrations)	Anonymous (1994) cited in EC (2017a) Vol3 B6 p. 77
<i>Mus musculus</i> (B6C3F1 mice)	Oral	2 y	NOAEL	64.6 mg/kg bw/d ♀ 41 mg/kg bw/d ♂	50 male and 50 female mice per group Dose levels (nominal): 0, 160, 600 ppm Dose levels (measured): 100-85.3 % and 103.8-83.3 % of nominal Purity: 95 % spiroxamine	Anonymous (1994) cited in EC (2017a) Vol3 B6 p. 85
Repro and Dev						
<i>Oryctolagus cuniculus</i> (f. dom. Himalayan rabbit, CHBB:HM)	Oral/gavage	Application 6-18 d post-coitum 29 d endpoints	NOAEL maternal toxicity	20 mg/kg bw/d	15 female rabbits per group Dose levels (nominal): 0, 5, 20, 80 mg/kg bw/d Dosage volume: 4 mL/kg bw Purity: 94.3-95.3 % spiroxamine	Anonymous (1994) cited in EC (2017a) Vol3 B6 p. 109
			NOAEL embryotoxicity	20 mg/kg bw/d		
<i>Rattus norvegicus</i> (Wistar rats)	Oral	na (two-generation study)	NOAEL general toxicity	5 mg/kg bw/d	30 male and 30 female rats per group Dose levels (nominal): 0, 20, 80, 300 ppm Purity: 95.1 % spiroxamine General toxicity: body weight, increased incidence of hyperkeratosis of the oesophagus and increased APTT values	Anonymous (1994) cited in EC (2017a) Vol3 B6 p. 98
			NOAEL reproduction	21 mg/kg bw/d		
			NOAEL development	5.5 mg/kg bw/d		



					Reproductive effect: no substance-specific effects Development effect: reduced pup weight and weight gain, delayed balanopreputal separation and vaginal patency	
Other effects in mammals						
<i>Rattus norvegicus</i> (Wistar rats)	Oral	13 w	NOAEL systemic toxicity	11.1 mg/kg bw/d ♀ 10.6 mg/kg bw/d ♂	12 male and 12 female rats per group Dose levels (nominal): 0, 35, 155, 700 ppm Dose levels (measured): 90-98 % of nominal Purity: 94.3 % spiroxamine No specific neurotoxic effects. Overall NOAEL based on irritation-induced local effects on epithelium of the oesophagus	Anonymous (1994) cited in EC (2017a) Vol3 B6 p. 117
			NOAEL overall	2.5 mg/kg bw/d ♀ 2.4 mg/kg bw/d ♂		
Subchronic and reproductive toxicity in birds						
<i>Colinus virginianus</i> (bobwhite quail)	oral	21 w	NOEC	78.6 mg/kg bw	20 males and 20 females (25 w) per group Dose levels (nominal): 0, 30, 77, 200 mg as/kg diet Dose levels (measured): 29.3, 78.6, 204 mg as/kg diet Purity: Spiroxamine technical (≥97 %) NOEC revised by RMS in view of historical body weight data at 14 d.	Anonymous (1995) cited in EC (2017a) Vol3 B9 p. 5
<i>Anas platyrhynchos</i> (mallard duck)	oral	20 w	NOEC	10.6 mg/kg bw/d	16 males and 16 females (23 w) per group dose levels (measured): 0, 28.4, 78.8, 205 ppm Purity: Spiroxamine technical (100 %)	Anonymous (1997) cited in EC (2017a) Vol3 B9 p. 8

