

Gesundheitliche Bewertung der Rückstände von Didecyldimethylammoniumchlorid (DDAC) in Obst- und Gemüseerzeugnissen

Stellungnahme Nr.024/2012 des BfR vom 29. Juni 2012

Bei Eigenkontrollen der Wirtschaft und Kontrollen der amtlichen Lebensmittelüberwachung wurden Rückstände von Didecyldimethylammoniumchlorid (DDAC) in Obst- und Gemüseerzeugnissen oberhalb des geltenden Rückstandshöchstgehaltes von 0,01 mg/kg gemessen. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat bewertet, ob durch die ermittelten Rückstandsmengen eine Gesundheitsgefährdung für Verbraucher besteht.

DDAC ist eine quartäre Ammoniumverbindung mit oberflächenaktiver Wirkung und gehört zur Gruppe der kationischen Tenside. Die Substanz wird in Desinfektions- und Reinigungsmitteln eingesetzt. Ferner ist DDAC in einem Pflanzenstärkungsmittel enthalten, das zur professionellen Anwendung als Frischhaltungsmittel an Schnittblumen gelistet ist. DDAC ist sowohl ein Biozid- als auch ein Pflanzenschutzmittelwirkstoff.

Das BfR hat auf Basis des Modells der Nationalen Verzehrsstudie II abgeschätzt, wie viel DDAC Verbraucherinnen und Verbraucher aus den belasteten Obst- und Gemüseerzeugnissen aufnehmen würden. Sowohl die akute Referenzdosis (ARfD) als auch die akzeptable tägliche Aufnahme (ADI) werden auch unter sehr konservativen Annahmen nicht überschritten. Die ARfD gibt die Menge eines Stoffes an, die bei einer Mahlzeit oder bei mehreren Mahlzeiten über einen Tag ohne erkennbares Gesundheitsrisiko mit der Nahrung aufgenommen werden kann. Der ADI-Wert gibt die Menge eines Stoffes an, die über die gesamte Lebenszeit täglich aufgenommen werden kann, ohne dass dadurch gesundheitliche Gefahren zu erwarten wären.

Das BfR kommt zu dem Schluss, dass sowohl eine akute als auch eine chronische Gefährdung für Verbraucherinnen und Verbraucher unwahrscheinlich ist.

Eine weitere Stellungnahme (027/2012) zum Thema hat das BfR am 11. Juli 2011 veröffentlicht.

1 Gegenstand der Bewertung

Bei Eigenkontrollen der Wirtschaft und bei der amtlichen Lebensmittelüberwachung wurden Rückstände von Didecyldimethylammoniumchlorid (DDAC) in Obst- und Gemüseerzeugnissen oberhalb des geltenden Rückstandshöchstgehaltes von 0,01 mg/kg gefunden.

Für die toxikologische Bewertung wurden von der amerikanischen Umweltschutzbehörde (EPA, Environmental Protection Agency) und dem niederländischen CTGB (Board for the Authorisation of Plant Protection Products and Biocides) unterschiedliche Grenzwerte abgeleitet.

Das BfR hat die toxikologischen Grenzwerte für DDAC unter Berücksichtigung der niederländischen und der amerikanischen Bewertung beurteilt. Weiterhin hat das BfR mögliche gesundheitliche Auswirkungen der aufgeführten Rückstandsgehalte auf Verbraucherinnen und Verbraucher bewertet.

2 Ergebnis

Das BfR unterstützt für DDAC den ADI-Wert von 0,1 mg/kg KG/Tag sowie die ARfD von 0,1 mg/kg KG.

Die berichteten Rückstandsgehalte von DDAC führen zu keinem akuten Risiko für Verbraucherinnen und Verbraucher in Deutschland. Auch die unter sehr konservativen Annahmen durchgeführte Abschätzung einer möglichen chronischen Exposition lässt kein chronisches Risiko für Verbraucherinnen und Verbraucher in Deutschland erkennen.

3 Begründung

Der Wirkstoff war im Pflanzenschutz bereits Gegenstand der EU-Bewertung. Er wurde mittels Richtlinie 2009/70/EG der Kommission vom 25. Juni 2009 in Anhang I der Richtlinie 91/414/EWG ausschließlich aufgenommen für Anwendungen im Zierpflanzenbau in geschlossenen Räumen zur Reinigung und Desinfektion von Oberflächen und Gartenbaugefäßen und –geräten. DDAC ist in Deutschland in einem gelisteten Pflanzenstärkungsmittel zur professionellen Anwendung als Frischhaltungsmittel an Schnittblumen enthalten.

Im Biozidverfahren wird über die Aufnahme des ersten Produkttyps (PT 8, Holzschutzmittel) in Anhang I der Richtlinie 98/8/EG voraussichtlich im September 2012 entschieden. Der Bericht des bewertenden Mitgliedsstaats (Rapporteur Member State, RMS) zur Aufnahme der Produkttypen PT 1-4 (Desinfektionsmittel) befindet sich derzeit in der Kommentierung durch die Mitgliedstaaten.

3.1 Toxikologie Wirkstoff DDAC

Der Wirkstoff Didecyldimethylammoniumchlorid (DDAC; chem. Bezeichnung: Didecyldimethylammoniumchlorid; Gemisch aus quartären Ammoniumsalzen mit typischen Alkylkettenlängen von C8, C10 und C12, wobei der Anteil an C10 mehr als 90 % beträgt; chem. Gruppenzugehörigkeit: quartäres Ammoniumsalz) wurde nach den heute üblichen Anforderungen toxikologisch untersucht. Für ausführlichere Beschreibungen der toxikologischen Eigenschaften wird auf die Zusammenfassungen in der EFSA Conclusion (EFSA Scientific Report (2008) 214, 1-54), den Entwurf des Bewertungsbericht zur Wirkstoffprüfung Pflanzenschutz (draft assessment report, DAR) des RMS Niederlande, den Entwurf der Bewertungsberichte zur Wirkstoffprüfung Biozide für die Produkttypen 1, 2, 3, 4, 8 (draft CA-Reports; CA = competent authority) von RMS Italien sowie die toxikologische Bewertung der US EPA (Docket OPP-2006-0338) verwiesen.

Details zu der hier vorgenommenen toxikologischen Bewertung wurden in einem Anhang zu diesem Bewertungsbericht zusammengestellt.

Grenzwerte

Die nachfolgende Tabelle fasst die von verschiedenen Behörden oder in verschiedenen Verfahren abgeleiteten toxikologischen Grenzwerte zusammen.

Tabelle 1: Abgeleitete Grenzwerte für den diätetischen Verbraucherschutz

Bezeichnung	Wert	Studie /Tierart	Sicherheitsfaktor
ADI (BfR, NL)	0,1 mg/kg KG	1 Jahr / Hund	100
ARfD (BfR)	0,1 mg/kg KG	1 Jahr / Hund	100
ARfD (NL)	0,61 mg/kg KG	90 Tage / Ratte und 2-Generationen / Ratte	100
cPAD (US EPA)	0,1 mg/kg KG	1 Jahr / Hund	100
aPAD (Frauen im gebärfähigen Alter, US EPA)	0,1 mg/kg KG	Entwicklungstoxizität / Ratte	100
aPAD (Allgemeinbevölkerung, US EPA)	Nicht notwendig		
AEL (PT 1, 2, 3, 4)*	0,15 mg/kg KG	90 Tage / Hund	100
AEL (PT 8)*	0,1 mg/kg KG	1 Jahr / Hund	100
ADI und ARfD (Biozide, PT 1, 2, 3, 4, 8)*	Für den Produkttyp nicht notwendig		

* Die im Rahmen der Biozid-EU-Wirkstoffprüfung abgeleiteten Grenzwerte wurden den Entwürfen der Bewertungsberichte entnommen und gelten daher bisher nicht als harmonisiert.

3.2 Abschätzung der Aufnahmemenge von DDAC durch Verbraucher

3.2.1 Informationen zu Rückständen in Lebensmitteln

Nach mehrmaliger Anwendung eines Pflanzenstärkungsmittels, das mit bis zu 50 g/L DDAC kontaminiert war, traten Rückstände in Petersilie in Höhe von 1 bis 3 mg/kg auf. Bei einmaliger Anwendung in Petersilie lagen die Rückstände bei 0,5 bis 0,8 mg/kg.

In einer Veröffentlichung des Bayerischen Landesamtes für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit¹ wurden DDAC-Rückstände in Speiseeis im Milligramm-Bereich berichtet, die auf eine Behandlung der Apparaturen mit DDAC-haltigen Desinfektionsmitteln zurückgingen. Durch Nachspülen mit heißem Wasser nach der Reinigung ließen sich die Rückstände im Eis auf unter 0,1 mg/kg vermindern. Sie lagen offenbar aber nicht immer unter 0,01 mg/kg.

¹ H. Knapp, P. Fecher, K. Werkmeister, Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Erlangen, „Desinfektionsmittelrückstände in Lebensmitteln“, Lebensmittelchemie 65, 1-16 (2011)

Weiterhin sind folgende Gehalte aus Einzelmessungen in Lebensmitteln berichtet worden:

Tabelle 2: Gehalte aus Einzelmessungen in Lebensmitteln

Lebensmittel	Gehalt an DDAC (mg/kg)
Aprikosen	0,01
Trauben	0,063
Blaubeeren	0,07
Kiwi	0,08
Bananen	0,015 (2); 0,07; 0,098; 0,16 (2); 0,22; 0,28
Tomaten	0,03
Rucola	0,041
Petersilie	0,21; 0,28; 0,92
Frische Kräuter (Rosmarin, Thymian, Basilikum)	0,01 bis 0,09
Grüne Bohnen	0,09

Ein repräsentativer Überblick über Gehalte in Lebensmitteln kann nicht gegeben werden, da hierzu keine ausreichenden Daten vorliegen.

DDAC ist sowohl ein Biozid- als auch ein Pestizidwirkstoff und unterfällt somit der Verordnung (EG) Nr. 396/2005. Da bisher keine expliziten Rückstandshöchstgehalte festgesetzt wurden, gilt gegenwärtig für alle tierischen und pflanzlichen Lebensmittel der Auffangwert von 0,01 mg/kg.

Basierend auf einer Nacherntebehandlung in Zitrusfrüchten wurde im März 2012 durch die Niederlande ein Importtoleranzantrag bewertet. DDAC stellte in Früchten (es lagen Studien mit ¹⁴C-DDAC an Äpfeln, Tomaten und Zitronen vor) den Hauptrückstand dar und war auch bei Verarbeitung und Lagerung stabil. Für das Verhältnis der Rückstände, die in der Zitruschale verbleiben, zu denen im Fruchtfleisch wurde ein Faktor von 0,11 abgeleitet. Für die Verarbeitung zu Saft wird ein Verarbeitungsfaktor von 0,3 angegeben (abgeleitet aus 3 Studien). Entsprechend der beabsichtigten Anwendung wurden Rückstandsversuche vorgelegt. Im Fruchtfleisch von Orangen und Mandarinen wurden folgende Rückstände gemessen: 0,04; 0,09 (2); 0,22; 0,27; 0,32; 0,5; 1,0 mg/kg. Die Bestimmungsgrenze (limit of quantitation, LOQ) lag nach Angaben der Bewertungsbehörde aber nur bei 0,1 mg/kg, so dass die berichteten Rückstände <0,1 mg/kg fragwürdig sind. Für die ganzen Früchte wurden daraus folgende Rückstände berechnet: 1,2 (2); 1,6; 1,7; 1,8; 1,9; 2,0; 2,3; 4,1 mg/kg. Auf dieser Datenbasis wurde ein Rückstandshöchstgehalt von 6 mg/kg für Zitrusfrüchte vorgeschlagen, bislang aber noch nicht in EU-Recht umgesetzt.

Biozidprodukte, die den Wirkstoff DDAC enthalten, werden in Deutschland zur Desinfektion von Flächen und Apparaturen mit Kontakt zu Lebensmitteln eingesetzt. Diese Produkte sind bereits vor Einführung der Zulassungspflicht für Biozide in Verkehr gebracht worden und dürfen noch immer legal angewendet werden. Sie werden zukünftig ein Zulassungsverfahren durchlaufen. Dies schließt dann eine Beurteilung der Rückstandssituation anhand der konkret zur Zulassung beantragten Anwendungen ein. Bisher liegen keine ausreichenden Informationen vor, um die aus Biozidanwendungen resultierende Rückstandssituation in Le-

bensmitteln abschätzen zu können. Auf EU-Ebene werden derzeit Guidance-Dokumente für die Expositionsabschätzung von Bioziden entwickelt.

3.2.2 Abschätzung der chronischen Aufnahmemenge

Es kann nur eine sehr grobe Abschätzung vorgenommen werden, da nur wenige Einzelbefunde zu Rückständen in Lebensmitteln bekannt sind und insbesondere der Einfluss von Biozidanwendungen auf die Rückstandssituation nicht quantifiziert werden kann. Für die Berechnung wird ein ADI-Wert von 0,1 mg pro kg Körpergewicht pro Tag zugrunde gelegt.

Es erscheint unrealistisch anzunehmen, dass nur die Lebensmittel Rückstände aufweisen, von denen Messergebnisse bekannt sind. Viele der berichteten Werte lagen zwischen 0,01 und 0,1 mg/kg, lediglich bei Bananen und Petersilie sowie Zitrusfrüchten (hier nach gezielter Tauchanwendung) wurden höhere Rückstände berichtet. In Ermangelung besserer Daten wird daher pauschal angenommen, dass Bananen, Zitrusfrüchte und frische Kräuter je einen DDAC-Rückstand von 1 mg/kg und alle übrigen Lebensmittel (einschließlich tierischer Erzeugnisse) einen DDAC-Rückstand in Höhe von 0,1 mg/kg enthalten. Unter diesen sehr konservativen Annahmen errechnet sich mit dem deutschen NVSII-Modell² (NVSII: Nationalen Verzehrsstudie II) eine chronische Exposition, die bei Kindern 12 % und bei Erwachsenen 6 % des ADI-Wertes entspricht. Ein chronisches Risiko für Verbraucher ist somit unwahrscheinlich.

3.2.3 Abschätzung der Kurzzeit-Aufnahmemenge (IESTI)

In Abhängigkeit davon, welche Studien der Ableitung zugrunde gelegen haben, wurden ARfD-Werte von 0,1 mg/kg Körpergewicht (vom BfR unterstützt) bzw. 0,61 mg/kg Körpergewicht abgeleitet.

Die Kurzzeit-Aufnahmemengen für deutsche Verbraucherinnen und Verbraucher (Kinder und Erwachsene) wurden für die jeweils höchsten berichteten Rückstände je Erzeugnis mit dem deutschen NVSII-Modell berechnet. Anschließend wurde berechnet, zu welchem Prozentsatz die aufgenommene Menge die ARfD ausschöpft (Geschätzte kurzfristige Aufnahme mit der Nahrung, International Estimate of Short Term Intake, IESTI), wobei hier beide vorgeschlagenen ARfD-Werte parallel berücksichtigt wurden.

Rückstände in Zitrusfrüchten wurden in Deutschland bisher nicht berichtet. Da aber eine Importtoleranz beantragt wurde, ist der in diesem Zusammenhang übermittelte höchste Rückstand im essbaren Anteil für die nachfolgende Berechnung mit berücksichtigt worden.

² <http://www.bfr.bund.de/cm/343/bfr-berechnungsmodell-zur-aufnahme-von-pflanzenschutzmittel-rueckstaenden-nvs2.zip>

Die berechneten Aufnahmemengen und die jeweilige IESTI sind nachfolgend dargestellt.

Tabelle 3: Berechnete Aufnahmemengen und die jeweilige geschätzte kurzfristige Aufnahme mit der Nahrung

Erzeugnis	Rückstand [mg/kg]	Konsumenten- gruppe	Aufnahme [mg/kg KG]	IESTI 1 (ARfD 0,1 mg/kg KG)	IESTI 2 (ARfD 0,61 mg/kg KG)
Orange (essbarer Anteil)	1,0	Kinder, 2-4 Jahre	0,0868	87 %	14 %
		Erwachsene 14-80 Jahre	0,0162	16 %	3 %
Aprikose	0,01	Kinder, 2-4 Jahre	0,0004	< 1 %	< 1 %
		Erwachsene 14-80 Jahre	0,0001	< 1 %	< 1 %
Trauben	0,063	Kinder, 2-4 Jahre	0,0045	5 %	1 %
		Erwachsene 14-80 Jahre	0,0019	2 %	< 1 %
Blaubeeren	0,07	Kinder, 2-4 Jahre	0,0002	< 1 %	< 1 %
		Erwachsene 14-80 Jahre	0,0006	1 %	< 1 %
Kiwi	0,08	Kinder, 2-4 Jahre	0,0038	4 %	1 %
		Erwachsene 14-80 Jahre	0,0008	1 %	< 1 %
Banane	0,28	Kinder, 2-4 Jahre	0,0191	19 %	3 %
		Erwachsene 14-80 Jahre	0,0028	3 %	< 1 %
Tomate	0,03	Kinder, 2-4 Jahre	0,0015	1 %	< 1 %
		Erwachsene 14-80 Jahre	0,0004	< 1 %	< 1 %
Rucola	0,041	Kinder, 2-4 Jahre	0,0001	< 1 %	< 1 %
		Erwachsene 14-80 Jahre	k.A.	--	--
Petersilie	3	Kinder, 2-4 Jahre	0,0004	< 1 %	< 1 %
		Erwachsene 14-80 Jahre	0,0003	< 1 %	< 1 %
sonstige frische Kräuter	0,09	Kinder, 2-4 Jahre	<0,0001	< 1 %	< 1 %
		Erwachsene 14-80 Jahre	<0,0001	< 1 %	< 1 %
Grüne Bohnen	0,09	Kinder, 2-4 Jahre	0,0006	1 %	< 1 %
		Erwachsene 14-80 Jahre	0,0003	< 1 %	< 1 %

3.3 Gesundheitliche Bewertung

Keiner der berichteten Rückstandsgehalte von DDAC führt zu einem akuten Risiko für deutsche Verbraucherinnen und Verbraucher.

Die unter sehr konservativen Annahmen durchgeführte Abschätzung einer möglichen chronischen Exposition lässt auch kein chronisches Risiko für deutsche Verbraucherinnen und Verbraucher erkennen.

Anhang zur Toxikologie des Wirkstoffes DDAC

1. Toxikokinetik und Metabolismus

DDAC wurde nach oraler Verabreichung an Ratten zu etwa 1,2-2,5 % absorbiert (Basis: Ausscheidung über Urin, Speicherung im Gewebe). Innerhalb von 7 Tagen wurde der Wirkstoff praktisch vollständig ausgeschieden (siehe nachfolgende Tabelle).

Tabelle 1: Kenndaten aus den Studien zur Toxikokinetik an der Ratte

Verabreichung	Dosis (mg/kg KG/(d))	Ausscheidung		
		Bestimmt nach	Via Urin* (% Dosis)	Via Faeces* (% Dosis)
Einfachgabe	5	168 h	1,7/1,4	89/92
	50	168 h	1,2/2,3	99/92
Mehrfachgabe	5	168 h	1,2/1,7	94/90

* Angabe als Mittelwert, männliche/weibliche Tiere

Untersuchungen zur Ausscheidung über die Galle wurden nicht vorgelegt. Die höchsten Rückstände wurden nach 168 d in Leber und Pankreas nachgewiesen. Es liegen keine Hinweise auf eine Anreicherung im Organismus vor. Der Wirkstoff wurde nur teilweise metabolisiert; die wichtigsten Biotransformationsreaktionen bestanden in der Oxidation der Alkylseitenketten.

2. Akute Toxizität

Aus den Studien zur akuten Toxizität lassen sich die in der folgenden Tabelle zusammengefassten Ergebnisse ableiten.

Tabelle 2: Kenndaten aus den Studien zur akuten Toxizität

Endpunkt	Ergebnisse
Akute orale Toxizität (Ratte)	LD ₅₀ ≈ 256 mg/kg KG Makroskopische Befunde ab 150 mg/kg KG Mortalität ab 275 mg/kg KG
Akute dermale Toxizität (Kaninchen, Ratte)	LD ₅₀ > 1000 mg/kg KG Makroskopisch sichtbare Veränderungen an der Haut Mortalität ab 1000 mg/kg KG
Akute inhalative Toxizität (Ratte)	LC ₅₀ = 0,07 mg/L Luft (4 h Exposition) 0,07 mg/L (Studie liegt im BfR nicht vor, zitiert nach US EPA)
Hautreizung	Ätzend
Augenreizung	Stark reizend (Studie liegt im BfR nicht vor, zitiert nach US EPA und CA-Report)
Hautsensibilisierung	M & K-Test, Buehler-Test: Kein Hinweis auf sensibilisierende Wirkung (Studie liegt im BfR nicht vor, zitiert nach US EPA und CA-Report)

3. Kurzzeittoxizität

In Studien zur Kurzzeittoxizität an Ratten wurden ab einer Dosis von 175,4 mg/kg KG/d Mortalität, verringerte Futtermittelaufnahme und Körpergewichtsentwicklung, makroskopisch und mikroskopisch sichtbare Veränderungen des Magen-Darm-Traktes sowie mikroskopisch festgestellte Veränderungen der Lunge und der Leber beobachtet.

In Studien an Hunden wurden ab einer Dosis von 30/20 mg/kg KG/d (Männchen/Weibchen) verringerte Futtermittelaufnahme und Körpergewichtsentwicklung, Gewichtserhöhung der Leber sowie Veränderungen von Blutparametern (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Albumin, Gesamtprotein) beobachtet.

Mäuse zeigten ab einer Dosis von 183 mg/kg KG/d die folgenden substanzbedingten Symptome: verringerte Körpergewichtsentwicklung sowie histopathologische Veränderungen des Magen-Darm-Traktes. Bei höheren Dosierungen trat zusätzlich Mortalität auf.

Die verfügbaren Studien mit dermalen Applikation der Prüfsubstanz wurden für die vorliegende Bewertung nicht berücksichtigt.

Die ermittelten NOAEL- und LOAEL-Werte sind in der nachfolgenden Tabelle wiedergegeben.

Tabelle 3: Kenndaten aus den Studien zur Kurzzeittoxizität

Spezies	Studiendauer	Ziel(organe)	NOAEL*	LOAEL*
Ratte	90 Tage (Futter)	Mortalität, verringerte Futtermittelaufnahme und Körpergewichtsentwicklung, Magen-Darm-Trakt (makrosk., mikrosk.), Lunge (mikrosk.), Leber (mikrosk.)	60,7 (1000)	175,4 (3000)
Hund	90 Tage (Futter)	verringerte Futtermittelaufnahme und Körpergewichtsentwicklung (Studie liegt im BfR nicht vor, zitiert nach US EPA)	15	50
	1 Jahr (Futter)	verringerte Futtermittelaufnahme und Körpergewichtsentwicklung, Leber (Gewichtserhöhung), Blutparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Albumin, Gesamtprotein)	10	30/20
	8 Wochen (gavage)	Klinische Zeichen für einen schlechten Allgemeinzustand (Studie liegt im BfR nicht vor, zitiert nach CA Report PT 8)	< 7,5	7,5
Maus	90 Tage (Futter)	verringerte Körpergewichtsentwicklung, Magen-Darm-Trakt (mikrosk.) (Studie liegt im BfR nicht vor, zitiert nach CA Report PT 8)	107 (600)	183 (1000)

* in mg/kg KG/d (mg/kg Futter)

4. Genotoxizität

In In-vitro-Kurzzeittests an Bakterien und Säugerzellen sowie In-vivo-Kurzzeittests an Säugern wurden die in der nachfolgenden Tabelle beschriebenen Ergebnisse gefunden.

Tabelle 4: Kenndaten aus den Studien zur Genotoxizität

Endpunkt		Testsystem	Ergebnis
In vitro	Genmutation in Bakterien	<i>S. typhimurium</i> (Ames-Test)	mit S9-Mix: negativ ohne S9-Mix: negativ
	Genmutation in Säugerzellen	CHO-Zellen, <i>HPRT</i> -Locus	mit S9-Mix: negativ ohne S9-Mix: negativ
	Strukturelle Chromosomenaberration in Säugerzellen	CHO-Zellen	mit S9-Mix: negativ ohne S9-Mix: negativ
In vivo	Strukturelle Chromosomenaberration	Knochenmark (Ratte) 1 x 0-300 mg/kg KG	negativ

Insgesamt erbrachten die durchgeführten Untersuchungen keine Anhaltspunkte für erbgutverändernde Eigenschaften des Wirkstoffes.

5. Chronische Toxizität und Kanzerogenität

In Studien zur Langzeittoxizität und Kanzerogenität an Ratten wurden ab einer Dosis von 64 mg/kg KG/d eine verringerte Körpergewichtsentwicklung sowie histologische Veränderungen der Gallengänge sowie von Lymphknoten beobachtet. Es wurden keine relevanten Hinweise auf krebserzeugende Eigenschaften des Wirkstoffes gefunden. Im CA-Report zu den PT 1, 2, 3 und 4 wird über eine weitere Studie berichtet, welche insgesamt ähnliche Wirkungen beschreibt, jedoch nicht im BfR vorliegt.

Mäuse zeigten in Studien zur Langzeittoxizität und Kanzerogenität ab einer Dosis von 64 mg/kg KG/d eine verringerte Körpergewichtsentwicklung. Es wurden keine Hinweise auf krebserzeugende Eigenschaften des Wirkstoffes gefunden.

Die ermittelten NOAEL- und LOAEL-Werte sind in der nachfolgenden Tabelle wiedergegeben.

Tabelle 5: Kenndaten aus den Studien zur Langzeittoxizität und Kanzerogenität

Spezies	Studien-dauer	Ziel(organe)	NOAEL*	LOAEL*
Ratte	2 Jahre** (Futter)	verringerte Körpergewichtsentwicklung, Gallengänge (mikrosk.), mesenteriale Lymphknoten (mikrosk.),	32 (750)	64 (1500)
		Tumoren: keine	64 (1500)	> 64 (> 1500)
Maus	18 Monate*** (Futter)	verringerte Körpergewichtsentwicklung	76,3 (500)	155,5 (1000)
		Tumoren: keine	155,5 (1000)	> 155,5 (> 1000)

* in mg/kg KG/d (mg/kg Futter) ** Kombinierte Langzeit- und Kanzerogenitätsstudie ***Kanzerogenitätsstudie

6. Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

In den Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität (Mehrgenerationenstudie) an Ratten wurden keine schädlichen Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit festgestellt. Die Entwicklung der Nachkommen war ab einer Dosis von 100 mg/kg KG/d beeinträchtigt; es wurde folgende Substanzwirkung festgestellt: verringertes Körpergewicht. Die Effekte auf die Nachkommen wurden in einem Dosisbereich beobachtet, der auch bei den Elterntieren zu Vergiftungsercheinungen (verringerte Futtermittelaufnahme und Körpergewichtsentwicklung) führte. Im CA-Report zu den PT 1, 2, 3 und 4 wird über eine weitere Studie berichtet, welche insgesamt ähnliche Wirkungen beschreibt (NOAEL: 30 mg/kg KG/d, LOAEL: 52 mg/kg KG/d), dem BfR jedoch nicht vorliegt.

Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität (Embryotoxizität, Teratogenität) wurden an Ratten und Kaninchen durchgeführt. Dabei wurden bei der Ratte bis zu einer Dosis von 20 mg/kg KG/d keine systemischen Effekte auf die Muttertiere sowie keine Effekte auf die Nachkommen festgestellt. Toxische Effekte, die eher mit einer lokalen Reizwirkung in Zusammenhang stehen (hörbare Atmung), wurden bei den Muttertieren ab einer Dosis von 10 mg/kg KG/d beobachtet.

US EPA hat diese Studie anders interpretiert und einen NOAEL für Entwicklungstoxizität von 10 mg/kg KG/d abgeleitet; gem. dieser Bewertung wurden bei der nächst höheren Dosierung leicht erhöhte Inzidenzen von Skelettvariationen festgestellt.

In der entsprechenden Studie an Kaninchen wurden ab einer Dosis von 10 mg/kg KG/d erhöhte Mortalität sowie ein verringertes Gewicht der Nachkommen festgestellt. Toxische Effekte, die eher mit einer lokalen Reizwirkung in Zusammenhang stehen (hörbare Atmung, verringerte Körpergewichtsentwicklung), wurden bei den Muttertieren ab einer Dosis von 3 mg/kg KG/d beobachtet. Bis zu einer Dosis von 10 mg/kg KG/d wurden keine systemischen Effekte auf die Muttertiere festgestellt. Im CA-Report zu den PT 1, 2, 3 und 4 wird über eine weitere Studie berichtet, welche insgesamt ähnliche Wirkungen beschreibt, jedoch nicht im BfR vorliegt.

Die ermittelten NOAEL- und LOAEL-Werte sind in der nachfolgenden Tabelle wiedergegeben.

Tabelle 5: Kenndaten aus den Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Spezies, Studie	Endpunkt	NOAEL*	LOAEL*
Ratte, 2-Generationen-Studie	Systemische Toxizität (Elterntiere)	50 (750)	100 (1500)
	Fortpflanzungsfähigkeit (Fruchtbarkeit)	100 (1500)	> 100 (> 1500)
	Entwicklungstoxizität	50 (750)	100 (1500)
Ratte, Pränataltoxizität	Systemische Toxizität (Muttertiere)	20	> 20
	Lokale Toxizität (Muttertiere)	1	10
	Pränataltoxizität	20	> 20
Kaninchen, Pränataltoxizität	Systemische Toxizität (Muttertiere)	10	> 10
	Lokale Toxizität (Muttertiere)	1	3
	Pränataltoxizität	3	10

* in mg/kg KG/d (mg/kg Futter)

7. Neurotoxizität

DDAC enthält keine chemischen Strukturelemente, die bekanntermaßen eine verzögerte periphere Neuropathie auslösen können. Spezielle Untersuchungen zur akuten oder subchronischen Neurotoxizität wurden nicht durchgeführt.

8. Zusätzliche Untersuchungen und medizinische Daten

Gesonderte Untersuchungen zu Auswirkungen von DDAC auf den Hormonhaushalt von Mensch oder Tier wurden nicht durchgeführt. Arbeitsmedizinische Untersuchungen der Beschäftigten bei der Herstellung und Formulierung des Wirkstoffes ergaben keine Hinweise auf daraus resultierende gesundheitliche Risiken.

9. Grenzwerte

Die nachfolgende Tabelle fasst die von verschiedenen Behörden oder in verschiedenen Verfahren abgeleiteten toxikologischen Grenzwerte zusammen.

Tabelle 6: Abgeleitete Grenzwerte für den diätetischen Verbraucherschutz

Bezeichnung	Wert	Studie /Tierart	Sicherheitsfaktor
ADI (BfR, NL)	0,1 mg/kg KG	1 Jahr / Hund	100
ARfD (BfR)	0,1 mg/kg KG	1 Jahr / Hund	100
ARfD (NL)	0,61 mg/kg KG	90 Tage / Ratte und 2-Generationen / Ratte	100
cPAD (US EPA)	0,1 mg/kg KG	1 Jahr / Hund	100
aPAD (Frauen im gebärfähigen Alter, US EPA)	0,1 mg/kg KG	Entwicklungstoxizität / Ratte	100
aPAD (Allgemeinbevölkerung, US EPA)	Nicht notwendig		
AEL (PT 1, 2, 3, 4)	0,15 mg/kg KG	90 Tage / Hund	100
AEL (PT 8)	0,1 mg/kg KG	1 Jahr / Hund	100
ADI und ARfD (Biozide, PT 1, 2, 3, 4, 8)	Für den Produkttyp nicht notwendig		

Die im Rahmen der Biozid-EU-Wirkstoffprüfung abgeleiteten Grenzwerte wurden den Entwürfen der Bewertungsberichte des jeweiligen RMS entnommen und gelten daher bisher nicht als harmonisiert.