

Stellungnahme

des Einzelsachverständigen Prof. Ivan Rusyn, MD, PhD

Texas A&M University

College of Veterinary Medicine and Biomedical Sciences

für die 40. Sitzung

des Ausschusses für Ernährung und Landwirtschaft

zur öffentlichen Anhörung

Glyphosat:

Auswirkungen auf die Gesundheit von Anwenderinnen und Anwendern und Verbraucherinnen und Verbrauchern sowie die Tiergesundheit sowie mögliche Konsequenzen im Hinblick auf die Zulassung als Pestizid-Wirkstoff

am Montag, dem 28. September 2015,

ab 15:00 Uhr

Marie-Elisabeth-Lüders-Haus,

Adele-Schreiber-Krieger-Straße 1, 10117 Berlin,

Anhörungssaal: 3.101

Ivan Rusyn, MD, PhD (irusyn@tamu.edu)

Fragenliste für die Anhörung am 28. September 2015

1. Auf welchen sachlichen Grundlagen beruhen die unterschiedlichen Einschätzungen, ob Glyphosat vermutlich krebserregend wirkt?

Es sieht so aus, als seien die wichtigsten Unterschiede zwischen der IARC und dem BfR bei den Bewertungen des Ergebnisses der Einstufung des Krebsrisikos durch Glyphosat auf Folgendes zurückzuführen:

- Unterschiede bei der Auslegung der Beweiskraft humanepidemiologischer Daten;
- Unterschiede bei der Auslegung der Beweiskraft verfügbarer Krebsstudien an Versuchstieren;
- Unterschiede in der Datengrundlage der Studien und deren Auslegung im Hinblick auf Mutagenität/Gentoxizität sowie
- Unterschiede bei der Berücksichtigung sonstiger Krebsmechanismen.

Was die Differenzen zwischen der IARC und dem BfR bei den Bewertungen des Ergebnisses der Einstufung des Krebsrisikos durch Glyphosat angeht, wird die EXPERT TASKFORCE ON DIAZINON, GLYPHOSATE AND MALATHION (http://www.who.int/entity/foodsafety/areas_work/chemical-risks/etc_final_new_1.pdf?ua=1) voraussichtlich eine Neubewertung von Glyphosat durch das JMPR empfehlen, da seit 2011 (letzte Glyphosatbewertung durch das JMPR) eine ganze Anzahl neuer einschlägiger Publikationen wie auch andere, nicht vom JMPR geprüfte Veröffentlichungen erschienen sind. Die Task Force dürfte ihre Empfehlungen im September 2015 vorlegen.

Schließlich ist auch zu bedenken, dass verschiedene Behörden die Kanzerogenität eines Stoffes unter Umständen in einem mehr oder weniger engen Zusammenhang bewerten. So betreffen JMPR-Bewertungen Pestizidrückstände in Lebensmitteln, während die IARC sich bei ihren Evaluierungen nicht auf den Expositionsweg, die Expositionsbedingungen usw. beschränkt. Solche Erwägungen können sich auf die Art der in die Bewertung einbezogenen Studien auswirken.

Wie sind diese Unterschiede zu bewerten und wie wird damit nun weiter verfahren?

Anscheinend ist der BfR-Neubewertungsbericht (Renewal Assessment Report, RAR) über Glyphosat (in der von diesem Experten geprüften Fassung vom 18. Dezember 2013) "... in Übereinstimmung mit der Verordnung (EG) Nr. 1141/2010 der Kommission und der Leitlinie (Guidance Document) SANCO/10837/2010 rev. 8 (erstellt worden)". Die oben erwähnten Rechtsvorschriften beziehen sich auf die Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 (Anhang II) zu "Verfahren und Kriterien für die Zulassung von Wirkstoffen, ...", in der es (in Abschnitt 3.6.3 von Anhang II) heißt, dass "Ein Wirkstoff [...] nur dann zugelassen (wird), wenn er auf der Grundlage der von der Behörde überprüften Auswertung von Karzinogenitätsversuchen entsprechend den Datenanforderungen für die Wirkstoffe [...], einschließlich einer Überprüfung der wissenschaftlichen Literatur, nicht gemäß der Verordnung Nr. 1272/2008 EG als karzinogene Substanz der Kategorie 1A oder 1B eingestuft wird oder einzustufen ist, es sei denn, die Exposition von Menschen gegenüber diesem Wirkstoff [...] in einem Pflanzenschutzmittel ist unter realistisch anzunehmenden Verwendungsbedingungen vernachlässigbar [...].

Auf der Grundlage der Überprüfung durch diesen Experten sieht es nicht danach aus, als seien diese Leitlinien in dem BfR-Neubewertungsbericht über Glyphosat (Fassung vom 18. Dezember 2013) bei der Evaluierung der Belege für die Kanzerogenität von Glyphosat bei Menschen und Tieren befolgt worden. So definiert Abschnitt 3.6 von Anhang I der Verordnung (EG) 1272/2008 eindeutig "besondere Erwägungen für die Einstufung von Stoffen als karzinogen". Es heißt ausdrücklich, dass "die Begriffe 'ausreichender Nachweis' und 'Verdacht' hier so verwendet worden sind wie von der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC) definiert [...]. Demgegenüber scheint der BfR-Neubewertungsbericht kein förmliches Verfahren für die Anwendung von IARC-Kriterien auf die Beurteilung der Beweiskraft von Belegen für Krebs vorzusehen.

Darüber hinaus sieht es danach aus, als spiele der BfR-Neubewertungsbericht über Glyphosat (Fassung vom 18. Dezember 2013) positive Erkenntnisse über Kanzerogenität in Tieruntersuchungen auf der Grundlage von Dosisbetrachtungen wiederholt herunter. Dieser Experte konnte keine einschlägigen EG-Leitlinien finden, die solche Betrachtungen nahelegen würden. Eine Bestimmung, in der eine solche Praxis implizit enthalten sein könnte, ist "die Möglichkeit eines beeinflussenden Effektes einer übermäßigen Toxizität in den Versuchsdosierungen" (Seite 106, Verordnung (EG) Nr. 1272/2008). Diese Klausel scheint jedoch nicht für Glyphosat zu gelten, da Untersuchungen, die die Entwicklung maligner und/oder benigner Tumoren bei mit Glyphosat oder Formulierungen (Zubereitungen) behandelten Tieren unter sorgfältiger Beachtung der tolerierten Höchstdosis durchgeführt wurden.

Außerdem herrscht weithin die Ansicht vor, dass diejenigen Tieruntersuchungen am aussagekräftigsten sind, die mit ausreichend hohen Dosierungen/Konzentrationen vorgenommen wurden, um angesichts begrenzter Stichprobengrößen Wirkungen beobachten zu können. Viele der in den Tabellen 2.6-7 und 2.6-8 des BfR-RAR (Fassung vom 18. Dezember 2013) aufgeführten negativen Ergebnisse wären darum als weniger aussagekräftig für die Bewertung der Kanzerogenität zu betrachten, da die höchsten Versuchsdosierungen deutlich unter der tolerierten Höchstdosis lagen.

Es ist jedoch zu bedenken, dass in den Zulassungskriterien (gemäß VERORDNUNG (EG) Nr. 1107/2009 KAPITEL II, ABSCHNITT 1, Unterabschnitt 1, Artikel 4) der Passus "unter der Voraussetzung realistisch anzunehmender Verwendungsbedingungen" enthalten ist. Dieser Experte konnte in EG-Dokumenten keine Definition des Begriffs "realistisch anzunehmende Verwendungsbedingungen" finden, sodass nicht klar ist, ob hierbei auf den Prozess der Ableitung der erlaubten Tagesdosis (Acceptable Daily Intake, ADI) oder anderer Expositionsleitlinien oder aber auf die Evaluierung des Krebsrisikos bei Tieruntersuchungen Bezug genommen wird. Nach Ansicht dieses Experten wäre es höchst ungewöhnlich, bei gut durchgeführten Tieruntersuchungen Einzeldosisgruppen allein auf der Grundlage einer wahrgenommenen Exposition von Menschen unberücksichtigt zu lassen.

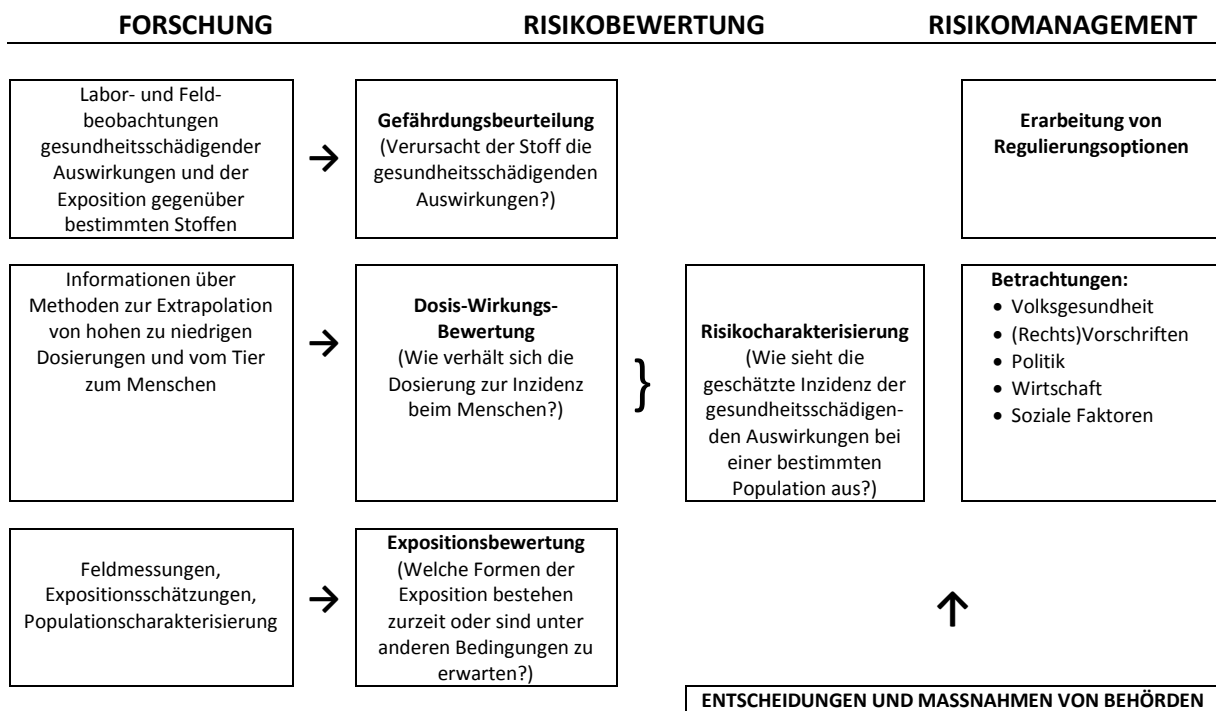
Ferner ist nicht klar, welche Fachliteratur das BfR bei der Ausarbeitung des RAR ausgewertet hat. Das am 16. August 2015 von der EFSA-Website abgerufene Dokument "Glyphosate_RAR_40_list of studies_version 1_CA-CP_2013-12-18.pdf" enthält eine tabellarische Aufstellung der für den BfR-Neubewertungsbericht (Fassung vom 18. Dezember 2013) herangezogenen Studien. Die überwältigende Mehrheit der Einträge in dem Dokument scheint als "unveröffentlicht" oder "veröffentlicht: N" gekennzeichnet zu sein. Selbst einige der in Fachzeitschriften erschienenen Einträge werden typischerweise nicht als Primärdatenquellen für humanmedizinische Evaluierungen betrachtet. Zum Beispiel werden viele

Belegstellen aus Leserbriefen (*letter to the editor*) aufgeführt, die in der Regel als Meinungsäußerungen, nicht als Fakten angesehen werden.

Nach Ansicht dieses Experten hat sich der BfR-RAR nicht sachgerecht an die Verordnung (EG) 1272/2008 gehalten, als zu ermitteln war, ob Glyphosat im Rahmen eines Neubewertungsprozesses als kanzerogen eingestuft werden sollte (oder nicht).

Welche Rolle spielt für die Risikobewertung, dass unterschiedliche Anwendungsbestimmungen auch unterschiedliche Expositionen zur Folge haben?

Der allgemeine Risikobewertungsprozess wird in folgender Darstellung verdeutlicht:



Geändert nach:
National Research Council, 1983

Betrachtungen zur Exposition, wie z.B. die Variabilität je nach Gebrauchsanweisung, werden in dem Schritt "Expositionsbewertung" der Risikobewertung beurteilt und spielen deshalb vor allem bei der "Risikocharakterisierung" (d.h. dem Vergleich der Ergebnisse der "Dosis-Wirkungs-Bewertung" mit denen der "Expositionsbewertung" sowie den generellen Risikomanagemententscheidungen eine Rolle. Da die Exposition je nach den Verwendungsbedingungen und anderen Faktoren stark variieren kann, sind diese Entscheidungen ausgesprochen kontextabhängig.

Überlegungen zu Expositionsszenarien und Dosierungen spiegeln sich (jedenfalls solange die bei Langzeitstudien verabreichten Dosierungen unter einer entsprechenden tolerierten Höchstdosis lagen) zumeist nicht in dem Teil "Gefährdungsbeurteilung" des Verfahrens wider. Die Gefährlichkeit eines Stoffes ist nämlich eine ihm innewohnende (intrinsische) Eigenschaft, die sich gewöhnlich nicht mit dem Zeitverlauf und dem Expositionsszenario ändert (es sei denn, der Stoff kann auf bestimmten Expositionswegen wirksamer entgiftet werden als auf anderen). Die Exposition kann dagegen jederzeit (z.B. aufgrund der Verwendungsbedingungen) oder über einen bestimmten Zeitraum hinweg (z.B. bei einer Zunahme oder einer Abnahme des Einsatzes eines Stoffes aufgrund der Marktlage, von Regulierungsaufgaben usw.) deutlichen

Schwankungen unterliegen. Solche Expositions-betrachtungen spielen bei der Gefährdungsbeurteilung nur dann eine Rolle, wenn einzelne epidemiologische Studien auf ihre Aussagekraft im Hinblick auf die Einstufung der Gefährdung geprüft werden sollen.

Welche Expositionspfade, die zu erhöhter Krebsgefahr führen könnten, sind für Deutschland mit seinen derzeit geltenden Anwendungsbestimmungen relevant?

Die Erkenntnisse über mögliche Unterschiede bei der Krebsgefährdung durch Glyphosat je nach dem Expositionsweg sind begrenzt, und die Monographie-Arbeitsgruppe der IARC, die Glyphosat bewertete, hat sich mit dieser Frage nicht beschäftigt.

2. Wie beurteilen Sie die Zulassung von Wirkstoffen und Pflanzenschutzmitteln auf Ebene der Europäischen Union (EU) und auf nationaler Ebene?

Ich bin kein Experte für den rechtlichen Rahmen der "Zulassung von Wirkstoffen und Pflanzenschutzmitteln auf der Ebene der Europäischen Union (EU) und in den einzelnen Mitgliedstaaten" und kann mich nach einer Prüfung der sachdienlichsten EG-Verordnungen (siehe die Antworten zu der obigen Frage 1) nur eingeschränkt äußern. Anscheinend ist die Harmonisierung des Verfahrens innerhalb der EU noch im Gange und besteht aus einer Mischung aus EG-Verordnungen und einzelstaatlichen Rechtsvorschriften. Im Vergleich mit dem zentralisierten System der Pestizidregulierung in den Vereinigten Staaten, wo eine einzige Behörde innerhalb eines einheitlichen Rechtsrahmens Evaluierungen vorzunehmen hat, wirkt das System in Europa zersplittert und nur schwer standardisierbar. Die als Berichtersteller ausgewählten nationalen Behörden verfügen wohl auch in unterschiedlichem Maße über Kenntnisse, Mitarbeiter und Ressourcen für die Durchführung von Erst- und Neubewertungen.

Soll die bisherige rechtliche Vorgabe, dass Unternehmen, die einen Antrag auf Zulassung stellen, auch die notwendigen Studien dafür bereitstellen und finanzieren müssen, geändert werden?

Noch einmal: Ich bin kein Experte für die genauen Anforderungen. Es scheint aber eine umfassende Liste der Arten von Untersuchungen vorzuliegen, die zur Stützung der Registrierung eines Pestizidwirkstoffs in der EU durchgeführt werden sollten (z.B. die Verordnung (EG) Nr. 1107/2009).

Wenn ja, wer soll dann die Kosten übernehmen?

Gewöhnlich hat der Antragsteller (d.h. der Sponsor) die Verpflichtung, die für Zulassungsanträge erforderlichen Studien durchzuführen. Eine Regulierungsbehörde kann im Regelfall auch zusätzliche Informationen anfordern. Daneben können universitäre, staatliche oder privatwirtschaftliche Einrichtungen Untersuchungen über eine Prüfchemikalie vornehmen. Die Finanzierungsquellen dieser Studien können sehr unterschiedlich sein, sollten aber in allen auf diese Studien zurückgehenden Veröffentlichungen klar angegeben werden.

Wie viele Studien wurden bei Glyphosat im Hinblick auf die krebserregende Wirkung geprüft und bezogen sich diese Studien auf den Wirkstoff oder das Pflanzenschutzmittel?

Diese Frage bezieht sich wohl auf die IARC-Monographie über Glyphosat. Die erste Liste von Veröffentlichungen oder Informationsquellen (nach der Darstellung in der IARC-Präambel und der Glyphosatmonographie), die von der Arbeitsgruppe geprüft wurden, umfasste fast 1000 Belegstellen. Von IARC-Mitarbeitern und Mitgliedern der Arbeitsgruppe wurden umfassende Literaturrecherchen zu allen im Rahmen des Monographieprozesses der IARC betrachteten Aspekten (z.B. Expositionsdaten, Daten zu Krebs beim Menschen und bei

Versuchstieren sowie mechanistischen und anderen relevanten Daten) durchgeführt. Belegstellen wurden von Experten auf ihre Relevanz geprüft und nach Relevanz und Beweischarakter eingestuft. Der Prozess wurde entsprechend den "IARC Monographs Instructions for Authors" mit Hilfe des Online-Tools "Health Assessments Workspace Collaborative" (hawcproject.org) dokumentiert. Die endgültige veröffentlichte IARC-Monographie über Glyphosat enthält 269 Belegstellen. Dieser Experte warnt jedoch davor, allein die Verweise in der IARC-Monographie oder irgendeiner anderen Evaluierung als Beleg für eine umfassende Bewertung zu betrachten.

Die IARC-Monographie über Glyphosat enthielt auch Untersuchungen über Glyphosat (einzelne Salze und der Reinheitsgrad wurden ermittelt, wenn Angaben vorlagen), Glyphosat-Formulierungen und Aminomethylphosphonsäure (AMPA), den primären bakteriellen Metaboliten von Glyphosat. Wo immer möglich (z.B. Krebsuntersuchungen bei Versuchstieren, mechanistische und andere relevante Daten), wurden die Wirkungen dieser Stoffe sorgfältig voneinander getrennt, und für jede Art von Substanz wurden gesonderte Schlussfolgerungen gezogen.

3. Welche alternativen Pflanzenschutzmittel stehen für die Landwirtschaft als Ersatz für Glyphosat zu Verfügung und welche Auswirkungen auf Umwelt und Gesundheit hätte ein dann verstärkter Einsatz dieser Mittel? Welche Auswirkungen hätte ein möglicher Wegfall von Glyphosat auf das Resistenzmanagement? Welche Auswirkungen hätte ein Ersatz von Glyphosat auf die konservierende Bodenbearbeitung?

Auf diesen Gebieten bin ich kein Experte und kann mich dazu also nicht äußern.

4. Welche Hinweise auf Gesundheitsgefährdungen durch Glyphosat neben der wahrscheinlich krebsauslösenden Wirkung sind Ihnen bekannt?

In der IARC-Monographie über Glyphosat findet sich als Zusammenfassung anderer relevanter Daten folgender Passus (Abschnitt 5.4, Seite 78): "Schwere oder tödliche Vergiftungen von Menschen sind weltweit dokumentiert. Bei Nagern wird die organische und systemische Toxizität der Exposition gegenüber Glyphosat durch Auswirkungen auf das Lebergewicht und Nekrose bei hochdosiert behandelten Tieren belegt. Bei ähnlichen Dosierungen wurden außerdem Wirkungen auf Pankreas, Testes, Nieren und Ovarien sowie verminderte Einnistungen und nicht ossifizierte Sternebrae beobachtet."

Welche Institutionen, insbesondere auf internationaler Ebene, gehen diesen Hinweisen weiter nach und welche aktuellen Forschungsprojekte auf internationaler Ebene sind Ihnen bekannt, die den Wirkstoff auf mögliche Gesundheitsgefährdungen überprüfen?

Ich gehe davon aus, dass die US-Umweltschutzbehörde (EPA) und die EFSA zurzeit Evaluierungen der Gesundheitsrisiken von Glyphosat beim Menschen vornehmen und das WHO-JMPR eine Neubewertung erwägt. Forschungsprojekte zu Glyphosat sind mir über die in den populären Medien erwähnten Aktivitäten hinaus nicht bekannt.

5. Ein großer Teil der Studien, auf die das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) zugreift, werden von Seiten der chemischen Industrie finanziert oder initiiert. Was halten Sie von solchen Studien und wie schätzen Sie deren Ergebnisse ein?

Wie meinen Antworten auf die obige Frage 2 zu entnehmen ist, zeichnet gewöhnlich der Antragsteller (d.h. der Sponsor) für die Durchführung von Untersuchungen verantwortlich, die für Zulassungsanträge erforderlich sind. Normalerweise kann eine Regulierungsbehörde

außerdem zusätzliche Informationen anfordern. Die Hinzuziehung privat finanzierter Studien ist darum kein Problem. Die Nutzung solcher Untersuchungen und ihre Vertraulichkeit werden von den Behörden jedoch unterschiedlich gehandhabt. Während staatliche Regulierungsbehörden in den USA und der EU "vertrauliche Geschäftsinformationen" unter Umständen akzeptieren, greift die IARC in dem Entscheidungsfindungsprozess nicht darauf zurück – eine seit über 40 Jahren bestehende Praxis. Während die Daten einiger industriefinanzierter Studien vor kurzem als umfangreiche Beilagen zu zwei Übersichtsartikeln vorgelegt wurden, bei denen derzeitige oder frühere Mitarbeiter von Monsanto als Mitautoren genannt werden, wurden die in diesen Veröffentlichungen enthaltenen Informationen in der IARC-Monographie unter Angabe der Ausschlussgründe nur kurz zusammengefasst.

Darüber hinaus können Prüfchemikalien auch von universitären, staatlichen oder privatwirtschaftlichen Einrichtungen untersucht werden. Die Finanzierungsquellen solcher Studien können sehr unterschiedlich sein, sollten jedoch in jeder daraus hervorgegangenen Veröffentlichung klar angegeben werden.

6. Inwiefern sollte Ihrer Meinung nach die Monographie der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC) die Neuzulassung von Glyphosat auf EU-Ebene beeinflussen bzw. inwiefern sollte man bei der Zulassung von Glyphosat vor dem Hintergrund der Studien, die Glyphosat als "wahrscheinlich krebserregend" einstufen, auf das Vorsorgeprinzip zugreifen?

Wie bereits in meiner Beantwortung der obigen Frage 1 dargelegt wurde, verweist die Verordnung (EG) 1272/2008 auf die Kriterien der IARC-Monographien für die Bewertung von Krebsstudien beim Menschen und bei Versuchstieren. Da der Pestizid-Zulassungsprozess den Einstufungskriterien für Stoffe folgen sollte, wie sie in der Verordnung (EG) 1272/2008 angegeben sind, sollte in dem Neubewertungsbericht der IARC-Einstufung von Glyphosat Rechnung getragen werden.

7. *Welche gesundheitlichen Auswirkungen auf Anwender, Anwohner und Verbraucher sprechen aus Ihrer Sicht gegen eine Anwendung des Wirkstoffes Glyphosat in der Agrarwirtschaft?*

Ich habe keine Meinung dazu, ob Glyphosat in der Agrarwirtschaft eingesetzt werden sollte oder nicht. Eine solche Entscheidung sollten in jedem Rechtssystem die zuständigen Stellen treffen.

8. *Welche Auswirkungen des Wirkstoffes Glyphosat einerseits und herbizidresistenter gentechnisch veränderter Pflanzen andererseits auf die Umwelt und Landwirtschaft sprechen aus Ihrer Sicht gegen eine Anwendung des Wirkstoffes Glyphosat in der Agrarwirtschaft?*

Ich bin auf diesen Gebieten kein Experte und kann mich nicht dazu äußern.

9. *Welche Folgen hätte aus Ihrer Sicht ein Anwendungsverbot von Glyphosat für die Agrarwirtschaft in der EU und für die Agrarwirtschaft in den Staaten, die Agrarrohstoffe in die EU exportieren?*

Ich bin auf diesen Gebieten kein Experte und kann mich nicht dazu äußern.

10. *Wie unterscheiden sich nach Ihrer Kenntnis die Bewertungsregularien, -verfahren und -kriterien von IARC, Joint Meeting on Pesticide Residues (JMPR), BfR, European Food Safety Authority (EFSA) sowie ggf. United States Environmental Protection Agency (EPA), aufgrund welcher Regularien werden Studien ggf. nicht berücksichtigt, und wie lassen sich vor diesem Hintergrund die unterschiedlichen Schlussfolgerungen dieser Institutionen bezüglich einer Krebsgefährdung durch den*

Wirkstoff Glyphosat einordnen? (Sollten Sie eine der o.g. Institutionen vertreten, geben Sie bitte Links zu den Beschreibungen der relevanten Regularien, Verfahren und Kriterien an.).

Meine Antworten auf die Fragen 1, 2, 5 und 6 decken diese Frage ab.

11. Wie beurteilen Sie die derzeitige Datenlage bezüglich der Exposition verschiedener Bevölkerungsgruppen (insbesondere berufliche und nicht-berufliche Anwender, Anwohner/Bystander/Flächennutzer, Konsumenten und Kinder/Säuglinge) mit Glyphosat, insbesondere: wie genau lässt sich Ihrer Meinung nach die Expositionshöhe (akut und Hintergrundbelastung) einschätzen, und welche Empfehlungen haben Sie gegebenenfalls, um die Datenlage bezüglich Glyphosat zu verbessern?

In der IARC-Monographie über Glyphosat (Abschnitt 1.4(b), S. 5) heißt es: "Ungeachtet des großflächigen weltweiten Einsatzes liegen vergleichsweise wenige Studien über das Auftreten von Glyphosat in der Umwelt vor." Außerdem hält Abschnitt 5.1 (S. 75) fest: "Über die Exposition gegenüber Glyphosat am Arbeitsplatz oder in der Öffentlichkeit sind nur wenige Informationen verfügbar. Glyphosat findet sich im Boden, in der Luft, im Oberflächen- und Grundwasser sowie in Lebensmitteln. Es wurde im Urin nachgewiesen: in zwei Studien bei Landwirten in den USA, bei Stadtbewohnern in Europa und in Kolumbien bei Landbewohnern in der Nähe von Gebieten, die zur Drogenvernichtung besprüht worden waren. In mehreren früheren Untersuchungen bei Forstarbeitern, die Glyphosat sprühten, lagen die Urinkonzentrationen dagegen zumeist unterhalb der Nachweisgrenze. Die Exposition der allgemeinen Bevölkerung erfolgt hauptsächlich über die Ernährung."

In der frei zugänglichen Literatur scheinen somit nur sehr begrenzte Daten über "die Exposition verschiedener Bevölkerungsgruppen gegenüber Glyphosat" vorzuliegen. Angesichts des umfassenden Einsatzes von Glyphosat, der unterschiedlichen Expositionsszenarien (von der Aufnahme von Pestizidrückständen mit der Nahrung über den Einsatz im Haushalt und in der Landwirtschaft bis hin zur großflächigen Besprühung aus der Luft) sowie der Möglichkeit einer unbeabsichtigten Exposition sind großangelegte Expositionsbewertungsprogramme überall auf der Welt gerechtfertigt.

12. Welche Konsequenzen hätte eine Übernahme der IARC-Klassifikation für Glyphosat als "wahrscheinlich krebserregend beim Menschen" für die Wiederzulassung von Glyphosat als Wirkstoff? (siehe dazu: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/de/TXT/?uri=CELEX%3A02008R1272-20150601> ab Seite 152, Anhang 1, 3.6: Karzinogenität)

Ich bin kein Experte für den rechtlichen Rahmen der "Zulassung von Wirkstoffen und Pflanzenschutzmitteln auf der Ebene der Europäischen Union (EU) und der Mitgliedstaaten" und kann darum nach Prüfung der einschlägigsten EG-Verordnungen über diese Thematik meine Ansichten nur in begrenztem Rahmen vortragen (siehe die Antworten auf die obige Frage 1).

List of questions for the hearing on 28 September 2015

1. What is the substantive basis for the different opinions which exist on the question of whether glyphosate is likely to be carcinogenic?

It appears that main differences in the outcome of the cancer hazard classification of glyphosate between IARC and BfR assessments are because of:

- Differences in the interpretation of the strength of evidence from human epidemiology data;
- Differences in the interpretation of the strength of evidence from available cancer studies in experimental animals;
- Differences in the database of the studies, and interpretation thereof, for mutagenicity/genotoxicity; and
- Differences in what other cancer mechanisms were taken into consideration.

With respect to the differences in the outcome of the cancer hazard classification of glyphosate between IARC and JMPR assessments, it is likely that a re-evaluation of glyphosate by JMPR may be recommended by EXPERT TASKFORCE ON DIAZINON, GLYPHOSATE AND MALATHION

(http://www.who.int/entity/foodsafety/areas_work/chemical-risks/etc_final_new_1.pdf?ua=1) because of the considerable number of new pertinent publications since 2011 (last time JMPR issues an assessment of glyphosate), as well as other publications that have not been considered by JMPR. The Task Force will likely issue its recommendations in September 2015.

Finally, it is also important to recognize that different agencies may evaluate carcinogenicity of a substance in a more or less narrow context. For example, JMPR evaluations concern pesticide residues in food, while IARC does not restrict its evaluations to the route of exposure, exposure conditions, etc. Such considerations may have an impact on the types of studies that are being included in the evaluation.

How should these differences be viewed and what course of action will now be taken in this regard?

It appears that the BfR renewal assessment report for glyphosate (18 December 2013 version examined by this expert) “has been prepared in accordance with Commission Regulation (EC) No 1141/2010 and Guidance Document SANCO/10387/2010 rev. 8”. The regulations mentioned above refer to Regulation (EC) No 1107/2009 (Annex II) for “procedure and criteria for approval of active substances,...” which states (section 3.6.3 of Annex II) that “An active substance [...] shall only be approved, if, on the basis of assessment of carcinogenicity testing carried out in accordance with the data requirements for the active substances [...], including the review of the scientific literature, reviewed by the Authority, it is not or has not to be classified, in accordance with the provisions of Regulation (EC) No 1272/2008, as carcinogen category 1A or 1B, unless the exposure of humans to that active substance [...] in a plant protection product, under realistic proposed conditions of use, is negligible [...]”.

Based on this expert's review, it does not appear that the BfR renewal assessment report for glyphosate (18 December 2013 version) followed these guidelines in evaluation of the human and animal carcinogenicity evidence for glyphosate. For instance, section 3.6 of Annex I of Regulation (EC) 1272/2008 clearly defines "specific considerations for classification of substances as carcinogens." It is specifically stated that "the terms 'sufficient' and 'limited' have been used here as they have been defined by the International Agency for Research on Cancer (IARC) [...]". However, the BfR renewal assessment report does not appear to include a formal process for using IARC criteria to evaluate the strength of cancer evidence.

In addition, it appears that the BfR renewal assessment report for glyphosate (18 December 2013 version) repeatedly downplays positive findings of carcinogenicity in animal studies based on dose considerations. This expert was not able to find relevant EC guidelines that would recommend such considerations. One provision that may imply such practice is "the possibility of a confounding effect of excessive toxicity at test doses" (page 106, Regulation (EC) No 1272/2008); however, it does not appear this clause applies in the case of glyphosate because studies that show development of malignant and/or benign tumors in animals treated with glyphosate, or formulations, have been conducted with careful consideration for maximal tolerated dose.

Moreover, it is widely regarded that most informative animal studies are those that have been conducted with sufficiently high doses/concentrations to observe effects given limited sample sizes. Therefore, many of the studies reporting negative findings listed in tables 2.6-7 and 2.6-8 of the BfR RAR (18 December 2013 version) would be considered less informative with respect to evaluating carcinogenicity, as the highest doses tested were well below maximal tolerated dose.

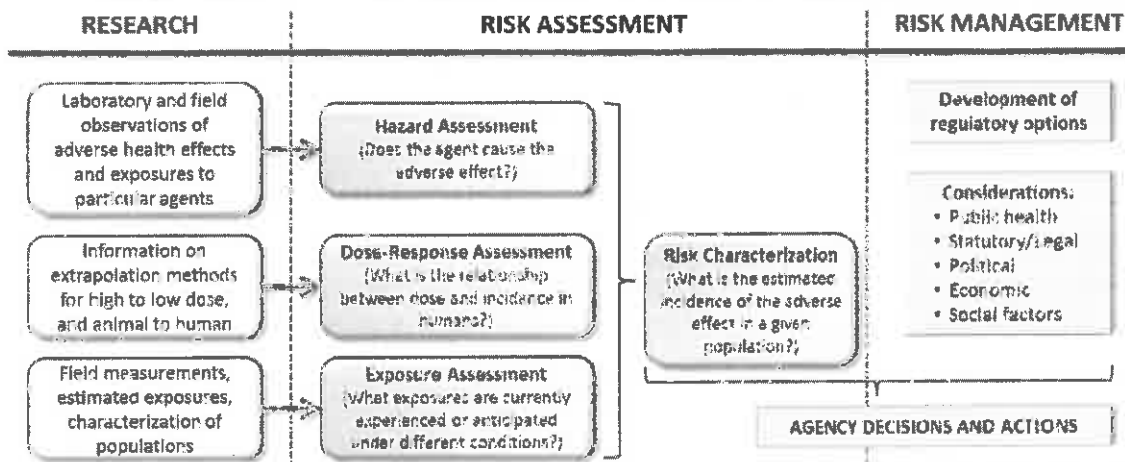
It should be noted, however, that "having regard to realistic conditions of use" provision is included in the approval criteria (as stated in REGULATION (EC) No 1107/2009 CHAPTER II, SECTION 1, Subsection 1, Article 4). This expert was unable to find a definition of the term "realistic conditions of use" in EC documents; therefore, it is not clear whether this refers to the process of deriving Acceptable Daily Intake (ADI) or other exposure guidelines, or to the evaluation of the cancer hazard in animal studies. It will be highly unusual, in this expert's opinion, to discount individual dose groups in well conducted animal studies based solely on a perceived level of human exposures.

Furthermore, it is not clear what literature database has been evaluated by BfR in preparation of the renewal assessment report. The "Glyphosate_RAR_40_list of studies_version 1_CA-CP_2013-12-18.pdf" document obtained from EFSA website on August 16 2015 contains a table of studies used for BfR renewal assessment report (18 December 2013 version). An overwhelming majority of the entries in this document appear to be marked as "not published" or "published: N". And even among those that have appeared in scientific journals, some are not typically considered as primary data sources in human health evaluations. For example, there are many "letter to the editor" citations listed, which are typically considered as opinions, not facts.

Therefore, in this expert's opinion, BfR RAR did not properly follow Regulation (EC) 1272/2008 and Regulation (EC) No 1272/2008 in terms of determining whether glyphosate should (should not) be classified as a carcinogen as part of renewal assessment process.

What role does the fact that exposure varies depending on directions for use play in assessing the risks?

The generic risk assessment process is illustrated in the image below:



Modified from National Research Council, 1983

Exposure considerations, such as variability depending on directions for use, are assessed in the “exposure assessment” step in the risk assessment, and therefore play a role mostly in the “risk characterization” (i.e., comparison of the results of “dose-response assessment” with the results of the “exposure assessment”) and in the overall risk management decisions. Because exposures can vary greatly depending on the conditions of use and other factors, these decisions are highly context dependent.

Considerations of exposure scenarios and dose (as long as doses used in chronic studies were below a corresponding maximal tolerated dose) are not typically reflected in the “hazard assessment” part of the process. This is done because the hazard of a substance is an intrinsic property that does not usually change with time and exposure scenario (unless certain exposure routes can detoxify the substance more efficiently than others). Exposure, on the other hand, can vary greatly at any given time (e.g., because of the conditions of use), or over a period of time (e.g., when the use of a substance increases or decreases because of the market conditions, regulatory regimes, etc.). The only time such exposure considerations play a role in hazard assessment is in evaluating individual epidemiologic studies as to their informativeness for assessing hazard.

What routes of exposure which could lead to an increased risk of cancer are relevant for Germany, with the directions for use currently in application?

The information on possible differences in cancer hazard of glyphosate depending on the route of exposure is limited and no such determination was made by the IARC monographs working group that evaluated glyphosate.

2. How do you view the approval of active substances and plant protection products at European Union (EU) level and at national level?

I am not an expert on the legal framework for “the approval of active substances and plant protection products at European Union (EU) level and at national level” and thus can offer only limited views after reviewing the most pertinent EC regulations (see answers to Q1 above). It appears that the harmonization of the process within EU is still evolving and that it represents a mixture of EC and national regulations. As compared to the centralized system of pesticide regulation in the United States, where one agency is charged with making evaluations using a unified legal framework, the system in Europe appears to be fragmented and such that is difficult to standardize. National authorities selected as rapporteur states may have varying levels of expertise, staff and resources to conduct assessments and re-assessments.

Should the existing legal requirement obliging companies applying for approval to make available and finance the necessary scientific studies be changed?

Again, I am not an expert in exact requirements; however, it appears that there is a comprehensive list of the types of studies that should be conducted in support of registration for a pesticide active substance in the EU (e.g., Regulation (EC) No 1107/2009).

And, if so, who should cover the costs?

It is usually the submitter's (i.e., sponsor) responsibility to conduct studies that are necessary for regulatory submissions. It is also typical that a regulatory agency may request additional information. In addition, studies of a chemical under consideration may be conducted by academic, governmental or private entities. The sources of funding for those studies may vary considerably but should be declared clearly in any publications that result from such studies.

How many scientific studies on the possible carcinogenicity of glyphosate were assessed and did the studies apply to the active substance or to the plant protection product?

I interpret this question as pertaining to the IARC monograph on glyphosate. The initial list of publications or sources of information (all publicly available according to the language in the IARC Preamble and the Glyphosate monograph) that were considered by the working group contained close to 1000 citations. A comprehensive literature searches for all aspects under consideration in the IARC monographs process (e.g., exposure data, data on cancer in humans and experimental animals, and mechanistic and other relevant data) were conducted by IARC staff and working group members. Citations were reviewed by experts for relevance and categorized in terms of their relevance and the type

of evidence. The process was documented using online tool “Health Assessments Workspace Collaborative” (hawcproject.org), in accordance with the IARC Monographs Instructions for Authors. The final published IARC monograph on glyphosate contains 269 citations. However, this expert cautions against simple counting of the references in IARC monograph or any other assessment as evidence of comprehensiveness of the assessment.

IARC monograph on glyphosate included studies on glyphosate (individual salts and purity were identified where information was available), glyphosate formulations, and aminomethyl phosphonic acid (AMPA) – primary bacterial metabolite of glyphosate. Where possible (e.g., cancer studies in experimental animals, mechanistic and other relevant data), careful separation of the effects among these substances was undertaken and conclusions were drawn separately for each type of substance.

3. What alternative plant protection products are available to the agricultural sector to replace glyphosate and what environmental and health impacts would increased use of these products have? What would be the impacts on resistance management if glyphosate were no longer used? What would be the impacts on conservation tillage of replacing glyphosate?

I am not an expert in these areas and have no opinion to share.

4. What indications of other health hazards posed by glyphosate are you aware of, apart from the probable carcinogenic effects?

The IARC monograph on glyphosate provides the following text as summary of other relevant data (section 5.4, page 78): “Severe or fatal human poisoning cases have been documented worldwide. In rodents, organ and systemic toxicity from exposures to glyphosate are demonstrated by liver-weight effects and necrosis in animals at high doses. Additionally, effects on the pancreas, testes, kidney and ovaries, as well as reduced implantations and unossified sternebra were seen at similar doses.”

Which institutions, particularly at international level, are investigating these indications of possible health hazards and what current international research projects assessing the possible health hazards posed by the active substance are you aware of?

It is my understanding that US EPA, EFSA are undertaking assessments, and WHO-JMPR is considering a re-evaluation, of human health risks of glyphosate. I am not aware of the research projects on glyphosate apart from those that have been reported on in the lay press.

5. A significant proportion of studies used by the Federal Institute for Risk Assessment (BfR) are financed or initiated by the chemical industry. What is your opinion of such studies and how do you view their findings?

As it is stated in my answers to Q2 above, it is usually the submitter’s (i.e., sponsor) responsibility to conduct studies that are necessary for approval submissions. It is also

typical that a regulatory agency may request additional information. Thus, there is no issue with using studies that have been conducted with private funding. The use of such studies and their confidentiality does, however, vary between authorities. While governmental regulatory bodies in US and EU may accept "confidential business information", IARC does not use it in the decision making process, a practice that has been in place for over 40 years. While the data from some industry-funded studies was recently released as voluminous supplements to two review articles co-authored by current or former employees of Monsanto, the information included in these publications was briefly summarized in the IARC monograph and the reasons for their exclusion are stated.

In addition, studies of a chemical under consideration may be conducted by academic, governmental or private entities. The sources of funding for such studies may vary considerably but should be declared clearly in any publication(s) that result from such studies.

6. To what extent should the monograph produced by the International Agency for Research on Cancer (IARC) influence the re-authorisation of glyphosate at EU level in your view and to what extent should the precautionary principle be applied regarding authorisation of glyphosate, against the background of studies concluding that glyphosate is "probably carcinogenic"?

As stated in my answers to Q1 above, Regulation (EC) 1272/2008 makes reference to IARC monographs criteria for evaluation of studies of cancer in humans and experimental animals. Because pesticide approval process should follow the classification criteria for substances as specified in Regulation (EC) 1272/2008, the renewal assessment report should take IARC classification of glyphosate under consideration.

7. What impacts on the health of users, local residents and consumers in your opinion indicate that glyphosate ought not to be used in agriculture?

I do not have an opinion on whether glyphosate should or should not be used in agriculture. Such decision should be made by appropriate government bodies in each jurisdiction.

8. In your view, what impacts on the environment and on agriculture of the active substance glyphosate on the one hand and herbicide-resistant genetically modified plants on the other indicate that glyphosate ought not to be used as an active substance in agriculture?

I am not an expert in these areas and have no opinion to share.

9. What consequences would a ban on the use of glyphosate have on the agricultural sector in the EU and in countries which export agricultural commodities to the EU?

I am not an expert in these areas and have no opinion to share.

10. What differences are you aware of regarding the regulations, procedures and criteria applied in assessments by the IARC, Joint Meeting on Pesticide Residues (JMPR), Institute for Risk Assessment (BfR), European Food Safety Authority (EFSA) and, if applicable, the United States Environmental Protection Agency (EPA)? Which regulations may lead to scientific studies not being taken into account and how are the different conclusions reached by these institutions regarding the carcinogenicity of the active substance glyphosate to be viewed against this background? (If you represent one of the institutions listed above, please indicate this to the *left* of the descriptions of the various regulations, procedures and criteria.)

My answers to Q1, 2, 5 and 6 above provide answers to this question.

11. How do you assess the current availability of data regarding the exposure of various groups in the population to glyphosate (with particular reference to professional and non-professional users, residents/bystanders/land users, consumers and children/infants)? In particular, how precisely can the level of (acute and background) exposure be assessed in your view and what (if any) recommendations do you have to improve the availability of data on glyphosate?

The IARC Monograph on glyphosate (section 1.4(b), p.5) states that “Despite extensive worldwide use, there are relatively few studies on the environmental occurrence of glyphosate.” In addition, section 5.1 (p. 75) states that “There is little information available on occupational or community exposure to glyphosate. Glyphosate can be found in soil, air, surface water and groundwater, as well as in food. It has been detected in air during agricultural herbicide-spraying operations. Glyphosate was detected in urine in two studies of US farmers, in urban populations in Europe, and in a rural population living near areas sprayed for drug eradication in Columbia. However, urinary concentrations were mostly below the limit of detection in several earlier studies of forestry workers who sprayed glyphosate. Exposure of the general population occurs mainly through diet.”

Therefore, it appears that there is very limited data in open literature on “the exposure of various groups in the population to glyphosate.” Because of the widespread use of glyphosate, the varying exposure scenarios (from consumption of pesticide residues in food, to household use, to agricultural use, to large-scale aerial spraying programs), and the potential for unintended exposure, large-scale exposure assessment programs around the globe are warranted.

12. What consequences would adoption of the IARC classification as “probably carcinogenic to humans” have on the possible new authorisation of glyphosate as an active substance? (c.f.: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02008R1272-20150601> p. 152 onwards, Annex 1, 3.6: Carcinogenicity)

I am not an expert on the legal framework for “the approval of active substances and plant protection products at European Union (EU) level and at national level” and thus can offer only limited views after reviewing the most pertinent EC regulations that pertain to this subject (see answers to Q1 above).