



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Eidgenössisches Departement des Innern EDI
**Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und
Veterinärwesen BLV**
Risikobewertung

Gruppe Toxikologie des Fachbereichs Toxikologie und Biologie

21.04.2021

Toxikologisches Gutachten zum Gefahrenpotential von Anthrachinon als Rückstand in Lebensmitteln

Inhaltsverzeichnis

1	Ausgangslage	3
2	Wirkstoff	3
3	Beurteilung der toxikologischen Eigenschaften	4
3.1	Genotoxizität	4
3.2	Kanzerogenität	9
4	Schlussfolgerung	10
5	Bibliographie	11

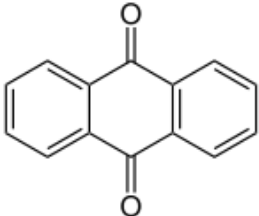
1 Ausgangslage

Im Rahmen der BLV-Früherkennung hat das Advisory Committee on Early Detection / Food Safety (ACE) beschlossen, die Problematik von Anthrachinon-Rückständen in Lebensmitteln weiterzuverfolgen ([Protocol 2nd meeting of ACE 20190328](#)). Anthrachinon-Rückstände in Lebensmitteln stellen ein Problem dar, da Anthrachinon kanzerogene Eigenschaften hat und offiziell eingestuft ist als Karzinogen Kat. 1B (ECHA 2015a). In der Industrie sind bereits verschiedene Monitoring Programme vorhanden, um Anthrachinon-Rückstände zu kontrollieren. Andererseits fehlen Expositionsdaten, die eine vertiefte Risikobewertung ermöglichen würden. Da Anthrachinon durch unvollständige Verbrennung von organischem Material entsteht, kann es unter anderem in Autoabgasen, aber auch in geräucherten Lebensmitteln nachgewiesen werden. Ein weiterer Eintragungsweg in Lebensmittel sind vermutlich Trocknungsprozesse, denn Anthrachinon kann auch in Tees oder getrockneten Pilzen nachgewiesen werden. Rückstände über den Eintrag als Pflanzenschutzmittel werden als eher unwahrscheinlich angesehen, da Anthrachinon als Pflanzenschutzmittel seit 2008 nicht mehr zugelassen ist (EU Kommission 2008a). Nach der Prüfung des Wirkstoffs kam der Ausschuss zum Schluss, dass es eindeutige Hinweise auf schädliche Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit gebe. Durch das Fehlen wesentlicher toxikologischer Daten war es aber nicht möglich, Referenzwerte für die Risikobewertung von Rückständen abzuleiten (EU Kommission 2008b). Das BLV hat die Risikobewertung von Anthrachinon-Rückständen in Lebensmitteln bis anhin auf Basis der Annahme, dass es ein nicht-genotoxisches Kanzerogen sei, getroffen und den maximal akzeptablen Expositionswert von 0.005 mg/kg für nicht-genotoxische Substanzen der Cramer-Klasse III verwendet (TTC-Approach). Anthrachinon wird aufgrund der Bewertung im CLH Report (Baua 2015), von OECD Tool Box Daten sowie Angaben aus dem IARC Monograph (IARC 2013) nicht als genotoxisch betrachtet. Von BLV-RB war bis anhin kein toxikologisches Gutachten zu Anthrachinon erstellt worden, weil Anfragen immer im Rahmen von RASFF Notifikationen von Pestizidrückständen gestellt wurden und kein spezifisches toxikologisches Gutachten zu Anthrachinon, und insbesondere zu möglichen Metaboliten, erforderlich war. Da speziell die Endpunkte Genotoxizität und Karzinogenität aber im Rahmen der offiziellen Einstufung diskutiert wurden (Baua 2015, ECHA 2015a und b), und deren Eigenschaften für die Bewertung von Anthrachinon-Rückständen im Hinblick auf eine vertiefte Risikobewertung relevant sind, sollen in diesem Gutachten die toxikologischen Daten zur Genotoxizität und Karzinogenität dargelegt und diskutiert werden. Abhängig von der Gefahrenbeurteilung hinsichtlich genotoxischer und kanzerogener Eigenschaften sollen weitere Schritte zur Abklärung des Risikopotentials definiert werden.

2 Wirkstoff

In Tabelle 1 sind Angaben zu Struktur und gefahrstoffrechtlicher Einstufung und Kennzeichnung des Wirkstoffs Anthrachinon dargestellt.

Tabelle 1: Angaben zu Struktur und Einstufung und Kennzeichnung

Bezeichnung	Struktur	Harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung – Anhang VI der Verordnung (EG) 1272/2008 (CLP-Verordnung)
Anthrachinon CAS-Nr. 84-65-1 EC-Nr. 201-549-0		Durch ECHA verfügte, harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung vorhanden: Karz. 1B, H350

3 Beurteilung der toxikologischen Eigenschaften

Der vorliegende Bericht stützt sich hauptsächlich auf die Angaben aus dem CLH Report von 2015 und dem IARC Monograph 2013. Für die Bewertung von Anthrachinon liegen dem BLV ausser den öffentlich verfügbaren NTP (2005) Studien keine Original-Studien vor. Die Bewertung der Daten basiert ausschliesslich auf den Informationen aus den oben genannten Quellen.

3.1 Genotoxizität

Die Beurteilung der Genotoxizität im CLH Report basiert auf insgesamt 27 Genotoxizitätsstudien, wovon allerdings nur 7 als relevant betrachtet wurden (siehe Tabelle 2). Viele der nicht zur Beurteilung verwendeten Studien wiesen erhebliche Mängel auf (ECHA 2015a). Zur Abklärung des mutagenen Potentials in Bakterienzellen wurden 4 Ames-Tests ausgewertet, von denen 3 als negativ und einer als positiv beurteilt wurden. Das Resultat im positiven Ames-Test ist höchstwahrscheinlich auf die Verunreinigung 9-NA (0.1%) zurückzuführen. 9-NA allein getestet erwies sich als Mutagen in Bakterienzellen. Zur Abklärung des mutagenen Potentials in Säugerzellen wurde ein Mouse Lymphoma-Test ausgewertet und als negativ bewertet. Anthrachinon hat sich *in vitro* ebenfalls als negativ erwiesen im Chromosomenaberrationstest. *In vivo* liegt ein negativer Mikronukleus-Test (MN-Test) vor (ECHA 2015a und 2015b). Wenn Anthrachinon hingegen Mäusen über längere Zeit gefüttert wurde (Futterkonzentrationen von 1'875 bis 30'000 ppm), wurde eine signifikant höhere Zahl an Erythrozyten mit Mikronukleus gefunden (14-wöchige Mausstudie, NTP 2005). Im CLH Report wurden diese Resultate als unverlässlich bewertet und für die Einstufung nicht in Betracht gezogen. Die vorhandenen Daten deuten also eher darauf hin, dass es sich bei Anthrachinon nicht um einen genotoxischen Stoff handelt. Anthrachinon wird aber umfassend metabolisiert und führt in der Ratte zur Bildung zweier quantitativ relevanter Metaboliten, 1-Hydroxyanthrachinon und 2-Hydroxyanthrachinon (1-OH-AQ und 2-OH-AQ). 2-OH-AQ ist quantitativ der bedeutendste Metabolit im Urin von Ratten nach intravenöser oder oraler Gabe von Anthrachinon (NTP 2005). Beide Metaboliten zeigten im Ames-Test positive Resultate und sind daher als bakterielle Mutagene zu betrachten (siehe Tabelle 3). Über das mutagene Potential in Säugerzellen *in vitro* und *in vivo* ist nichts bekannt, da keine weiteren Genotoxizitätstests mit den Metaboliten 1-OH-AQ oder 2-OH-AQ vorliegen. Da 1-OH-AQ oder 2-OH-AQ in der Ratte *in vivo* gebildet werden, könnten gegebenenfalls aus *in vivo* Genmutationstests mit Anthrachinon Rückschlüsse auf deren mutagenes Potential gezogen werden. Der einzige für diese Beurteilung vorliegende *in vivo* Test mit Anthrachinon ist aber ein *in vivo* MN-Test, welcher per Definition Chromosomenaberrationen misst und nicht DNA Mutationen. Der geeignete Follow-up Test, um Genmutationen *in vivo* zu detektieren, wäre der Transgene Nagertest (TGR assay) nach OECD Guideline 488 (ECHA 2017).

Tabelle 2: Zusammenfassung der relevanten¹ *in vitro* und *in vivo* Mutagenitätsstudien mit Anthrachinon aus dem CLH Report 2015

Method	Results	Remarks	Reference
In vitro tests			

¹ In der Tabelle sind einzig Tests mit einem Zuverlässigkeitsfaktor von 1 aufgelistet (=höchst möglicher Faktor).

<p>Bacterial reverse mutation assay (Ames test; gene mutation)</p> <p>S. typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535 and TA 1537 (with and without S9-mix)</p> <p>E. coli WP2 uvr A (with and without S9-mix)</p> <p>Test concentrations: 0, 30, 60, 125, 250, 500, 1,000 and 2,000 µg/plate</p> <p>GLP: yes</p> <p>Equivalent to OECD Guideline 471</p>	<p>Evaluation of results: negative</p> <p>cytotoxicity: no</p> <p>precipitations: with and without S9-mix at the highest tested dose of 2,000 µg/plate</p> <p>negative controls valid: yes</p> <p>positive controls valid: yes</p>	<p>Klimisch score 1 (reliable without restrictions)</p> <p>key study</p> <p>preparation: 'Purified NTP AQ- OX' without 9- nitroanthracene as impurity</p> <p>purity: 99 %</p>	<p>Butterworth et al. 2001</p>
<p>Bacterial reverse mutation assay (Ames test; gene mutation)</p> <p>S. typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535 and TA 1537 (with and without S9-mix)</p> <p>E. coli WP2 uvr A (with and without S9-mix)</p> <p>Test concentrations: 0, 30, 60, 125, 250, 500, 1,000 and 2,000 µg/plate</p> <p>GLP: yes</p> <p>Equivalent to OECD Guideline 471</p>	<p>Evaluation of results: positive without and with S9-mix</p> <p>without S9-mix:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TA 98 (≥ 125 µg/plate); dose-dependent effect - TA 1537 (≥ 250 µg/plate); dose-dependent effect - TA 100 (2,000 µg/plate) <p>with S9-mix:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TA 98 (≥ 1,000 µg/plate); dose-dependent effect - TA 1537 (≥ 1,000 µg/plate); dose-dependent effect <p>cytotoxicity: no</p> <p>precipitations: with and without S9-mix at the highest tested dose of 2,000 µg/plate</p> <p>negative controls valid: yes</p> <p>positive controls valid: yes</p>	<p>1 (reliable without restrictions)</p> <p>key study</p> <p>preparation: 'NTP AQ-OX' with about 0.1 % 9-nitroanthracene as impurity</p> <p>purity: 99 %</p>	<p>Butterworth et al. 2001</p>
<p>Bacterial reverse mutation assay (Ames test; gene mutation)</p> <p>S. typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535 and TA 1537 (with and without S9-mix)</p> <p>E. coli WP2 uvr A (with and without S9-mix)</p> <p>Test concentrations: 0, 30, 60, 125, 250, 500, 1,000 and 2,000 µg/plate</p> <p>GLP: yes</p> <p>Equivalent to OECD Guideline 471</p>	<p>Evaluation of results: negative</p> <p>cytotoxicity: no</p> <p>precipitations: with and without S9-mix at the highest tested dose of 2,000 µg/plate</p> <p>negative controls valid: yes</p> <p>positive controls valid: yes</p>	<p>1 (reliable without restrictions)</p> <p>key study</p> <p>preparation: 'AQ-FC' without 9-nitroanthracene as impurity</p> <p>purity: 99 %</p>	<p>Butterworth et al. 2001</p>

<p>Bacterial reverse mutation assay (Ames test; gene mutation)</p> <p>S. typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535 and TA 1537 (with and without S9-mix)</p> <p>E. coli WP2 uvr A (with and without S9-mix)</p> <p>Test concentrations: 0, 30, 60, 125, 250, 500, 1,000 and 2,000 µg/plate</p> <p>GLP: yes</p> <p>Equivalent to OECD Guideline 471</p>	<p>Evaluation of results: negative</p> <p>cytotoxicity: no</p> <p>precipitations: with and without S9-mix at the highest dose tested of 2,000 µg/plate</p> <p>negative controls valid: yes</p> <p>positive controls valid: yes</p>	<p>1 (reliable without restrictions)</p> <p>key study</p> <p>preparation: 'AQ-DA' without 9-nitroanthracene as impurity</p> <p>purity: 99 %</p>	<p>Butterworth et al. 2001</p>
<p>Mouse lymphoma assay (L5178Y cells; TK locus)</p> <p>Test concentrations (with and without S9-mix): 0, 1.57, 3.13, 6.25, 12.5, 25, 37.5 and 50 µg/mL</p> <p>GLP: yes</p> <p>Equivalent to OECD Guideline 476</p>	<p>Evaluation of results: negative</p> <p>cytotoxicity: no</p> <p>negative controls valid: yes</p> <p>positive controls valid: yes</p>	<p>1 (reliable without restrictions)</p> <p>key study</p> <p>preparation: 'AQ-DA' without 9-nitroanthracene as impurity</p> <p>purity: 99 %</p> <p>The highest tested concentration is about twice the solubility limit in medium.</p>	<p>Butterworth et al. 2001</p>
<p>Chromosome aberration test (CHO cells)</p> <p>Test concentrations (with and without S9-mix.): 0, 12.5, 25, 37.5 and 50 µg/mL</p> <p>GLP: yes</p> <p>Equivalent to OECD Guideline 473</p>	<p>Evaluation of results: negative</p> <p>cytotoxicity: no</p> <p>negative controls valid: yes</p> <p>positive controls valid: yes</p>	<p>1 (reliable without restrictions)</p> <p>key study</p> <p>preparation: 'AQ-DA' without 9-nitroanthracene as impurity</p> <p>purity: 99 %</p> <p>Solubility considerations determined the highest dose to be 50 µg/mL.</p>	<p>Butterworth et al. 2001</p>
<p>In vivo tests</p>			

<p>Micronucleus test (bone marrow)</p> <p>Mice: Crl:CD-1 (ICR) BR mice (5 males and 5 females for each dose and each harvest time)</p> <p>Test concentrations: gavage of 250, 2,500 and 5,000 mg/kg bw</p> <p>Sampling times: 24, 48 and 72 h after administration</p> <p>GLP: yes</p> <p>Equivalent to OECD Guideline 474</p>	<p>Evaluation of results: negative</p> <p>toxicity: 'lack of significant toxicity' (only information)</p> <p>negative controls valid: yes</p> <p>positive controls valid: yes</p>	<p>1 (reliable without restrictions)</p> <p>key study</p> <p>preparation 'AQ-DA' without 9-nitroanthracene as impurity</p> <p>purity: 99 %</p>	<p>Butterworth et al. 2001</p>
--	--	--	--------------------------------

Tabelle 3: Zusammenfassung der Mutagenitätstests mit zwei *in vivo* Metaboliten von Anthrachinon aus dem CLH Report 2015

Method	Results	Remarks	Reference
<p>Bacterial reverse mutation test (Ames test; gene mutation)</p> <p><i>S. typhimurium</i> TA 98, TA 100, TA 1535 and TA 1537 (with and without S9-mix)</p> <p><i>E. coli</i> WP2 uvr A (with and without S9-mix)</p> <p>Test concentrations: 0, 3.3, 10, 33.3, 100, 333 and 1,000 µg/plate GLP: yes</p> <p>Equivalent to OECD Guideline 471</p>	<p>Evaluation of results: positive without and with S9-mix</p> <p>without S9-mix: - TA 1537 (≥ 3.3 µg/plate); without dose-dependency</p> <p>with S9-mix: - TA 1537 (≥ 3.3 µg/plate); without dose-dependency</p> <p>cytotoxicity: no</p> <p>negative controls valid: yes</p> <p>positive controls valid: yes</p>	<p>1 (reliable without restrictions)</p> <p>key study</p> <p>1-hydroxyanthraquinone</p> <p>highly pure</p>	<p>Butterworth et al. 2004</p>
<p>Bacterial reverse mutation test (Ames test; gene mutation)</p> <p><i>S. typhimurium</i> TA 98, TA 100 and TA 102 (with and without S9-mix)</p> <p>Test concentrations: 0, 100, 333, 1,000, 3,333 and 10,000 µg/plate</p> <p>GLP: no information</p> <p>Similar to OECD Guideline 471</p>	<p>Evaluation of results: negative</p> <p>cytotoxicity: no</p> <p>precipitations: with and without S9-mix $\geq 1,000$ µg/plate</p> <p>vehicle controls valid: yes</p> <p>positive controls valid: yes</p>	<p>2 (reliable with restrictions)</p> <p>support study</p> <p>1-hydroxyanthraquinone</p> <p>purity: not known</p>	<p>NTP 2005 (Table E7)</p>

<p>Bacterial reverse mutation test (Ames test; gene mutation)</p> <p><i>S. typhimurium</i> TA 98, TA 100, TA 1535 and TA 1537 (with and without S9-mix)</p> <p><i>E. coli</i> WP2 uvr A (with and without S9-mix)</p> <p>Test concentrations: without S9-mix: 0, 1.0, 3.3, 10, 33.3, 100, 333 and 1,000 µg/plate with S9-mix: 0.3, 1.0, 3.3, 10, 33.3, 100 and 1,000 µg/plate</p> <p>GLP: yes Equivalent to OECD Guideline 471</p>	<p>Evaluation of results: positive with S9-mix</p> <p>with S9-mix: - TA 1537 (≥ 0.3 µg/plate); dose-dependent effect</p> <p>cytotoxicity: - with S9-mix: increased toxicity from 33 µg/plate upwards</p> <p>negative controls valid: yes</p> <p>positive controls valid: yes</p>	<p>1 (reliable without restrictions)</p> <p>key study</p> <p>2-hydroxyanthraquinone</p> <p>highly pure</p>	<p>Butterworth et al. 2004</p>
<p>Bacterial reverse mutation test (Ames test; gene mutation)</p> <p><i>S. typhimurium</i> TA 98 and TA 100 (with and without S9-mix)</p> <p>Test concentrations: 0, 3.3, 10, 33, 100, 200, 333 and 450 µg/plate</p> <p>GLP: no information</p> <p>Similar to OECD Guideline 471</p>	<p>Evaluation of results: positive without and with S9-mix</p> <p>without S9-mix: - TA 98 (≥ 10 µg/plate); dose-dependent effect</p> <p>with S9-mix: - TA 98 (≥ 33 µg/plate); dose-dependent effect</p> <p>precipitations: with and without S9-mix ≥ 333 µg/plate</p> <p>cytotoxicity: no</p> <p>vehicle controls valid: yes</p> <p>positive controls valid: yes</p>	<p>2 (reliable with restrictions)</p> <p>support study</p> <p>2-hydroxy-anthraquinone</p> <p>purity: not known</p>	<p>NTP 2005 (Table 8)</p>
<p>Bacterial reverse mutation assay (Ames test; gene mutation)</p> <p><i>S. typhimurium</i> TA 98, TA 100, TA and TA 2637 (with and without S9-mix)</p> <p>Test concentrations: 0.1 to 1,000 µg/plate (only range reported)</p> <p>GLP: not reported</p> <p>Due to the lack of information, no statement of compliance with OECD Guideline 471 is possible.</p>	<p>Evaluation of results: positive</p> <p>with S9-mix: - TA 100 (3.4 rev/nmol) - TA 2637 (9.6 rev/nmol)</p> <p>cytotoxicity: not reported</p> <p>vehicle controls valid: yes</p> <p>positive controls valid: yes</p>	<p>4 (not assignable)</p> <p>2-hydroxy-anthraquinone</p> <p>purity: not known</p>	<p>Tikkanen et al. 1983</p>

3.2 Kanzerogenität

Die Bewertung des kanzerogenen Potentials für die Einstufung von Anthrachinon beruht auf zwei oralen 2-Jahresstudien in Ratten und Mäusen (NTP 2005). Die Studien wurden sowohl von der ECHA (2015b) als auch vom IARC bewertet. Eine Übersicht der Resultate ist in Tabelle 4 zu finden. Sowohl in Ratten wie auch in Mäusen wurden Tumore gefunden in den Organen, in welchen in den Kurzzeitstudien toxische Effekte beobachtet wurden (Niere, Harnblase, Schilddrüse und Leber). Bei Ratten zeigten sich hauptsächlich Nieren- und Blasentumore, bei Mäusen hauptsächlich Lebertumore. Für den Mechanismus der Tumorentstehung wurden im Draft Assessment Report von Anthraquinone zwar verschiedene Wirkungsweisen vorgeschlagen, der wirklich relevante Mechanismus konnte jedoch nicht definitiv geklärt werden (ECHA 2015b). Ein mutagener Mechanismus durch Anthrachinon selbst wurde nicht in Betracht gezogen. Im Hintergrund Dokument zum CLH Report wird aber eingeräumt, dass möglicherweise mutagene Mechanismen bei der Tumorentstehung mitwirken (ECHA 2015b). Diskutiert wurde auch ein Einfluss der Verunreinigung 9-NA auf die Tumorentstehung, da dieses im Ames-Test positiv war. Aufgrund dessen vergleichbar geringer Konzentration sowie vergleichbar geringer mutagener Potenz wurde es aber als unwahrscheinlich erachtet, dass 9-NA einen signifikanten Beitrag zu den kanzerogenen Effekten liefert (ECHA 2015b, IARC 2013, NTP 2005). Die kanzerogenen Effekte sind daher mit hoher Wahrscheinlichkeit auf Anthrachinon oder seine Metaboliten zurückzuführen (ECHA 2015 a und b). Obschon sich Anthrachinon in den durchgeführten Tests nicht als mutagen erwies, so kann nicht ausgeschlossen werden, dass mutagene Effekte der beiden Metaboliten 1-OH-AQ und 2-OH-AQ zur Tumorentstehung beigetragen haben. Nach Meinung der Gutachter der NTP Studien ist ein Beitrag der Metaboliten, hauptsächlich 2-OH-AQ, zur Tumorentstehung plausibel (NTP 2005). 2-OH-AQ ist ein bakterielles Mutagen und dessen Bildung in der Leber und Ausscheidung im Urin ist konsistent mit den beobachteten Leber- und Niereneffekten (NTP 2005). Der Verdacht von mutagenen Effekten wird durch die Resultate der Kanzerogenitätsstudien erhärtet. Die Tumore in den Kanzerogenitätsstudien treten in mehreren Spezies auf (Ratten und Mäuse), in mehreren Organen (Leber, Niere, Schilddrüse, Blase) und in beiden Geschlechtern, und zeigen damit eindeutig ein Profil, wie es bei bekannten genotoxischen Kanzerogenen beobachtet wird (siehe z.B. Nohmi 2018).

Tabelle 4: Zusammenfassung der relevanten Kanzerogenitätsstudien aus dem CLH Report 2015

Method	Results	Remarks	Reference
B6C3F ₁ Mice 50M/50F 2-year study Test concentrations in diet: 0, 833, 2,500, or 7,500 ppm (eq. to average daily doses of app. 90, 265 or 825 mg/kg bw to M and 80, 235 or 745 mg/kg bw to F) GLP conform	AQ caused liver cancer in M/F; and thyroid gland tumours in mice may have been related to AQ. No NOAEL can be proposed.	1 (reliable without restriction) key study Test material (EC name): Anthraquinone purity: 99.8 %	NTP 2005
F344/N Rats 50M/50F 2-year study Test concentrations in diet: 469, 938, 1,875 or 3,750 ppm (eq to average daily doses of approximately 135, 275, 555, 1,130 or 2,350 mg /kg bw) GLP conform	AQ caused cancer of the kidney and urinary bladder in M/F rats and of the liver in F rats. The occurrence of some liver tumours in M rats may have been related to AQ exposure. No NOAEL can be proposed.	1 (reliable without restriction) key study Test material (EC name): Anthraquinone purity: 99.8 %	NTP 2005

4 Schlussfolgerung

Die vorhandenen Daten aus dem CLH Report (2015) und dem IARC Monograph (2013) lassen darauf schliessen, dass Anthrachinon selbst kein genotoxisches Potential hat. Hingegen waren seine *in vivo* Metaboliten 1-OH-AQ und 2-OH-AQ, welche in der Ratte gefunden wurden, im Ames Test positiv und damit *in vitro* mutagen. Obschon das RAC die Weight of Evidence gegen eine Einstufung von Anthrachinon als mutagen verwendet hat, werden mutagene Mechanismen bei der Tumorentstehung nicht ausgeschlossen (ECHA 2015a und b, IARC 2013, NTP 2005). Das BLV geht davon aus, dass das RAC mutagene Mechanismen angesichts der klaren Erhöhung verschiedener Tumorarten bei mehreren Spezies, der *in vitro* mutagenen Eigenschaften mindestens zweier Metaboliten und in Ermangelung anderer plausibler MoAs zur Tumorentstehung weiterhin als möglich erachtet. Solange keine adäquaten *in vitro* oder *in vivo* Daten vorliegen, aufgrund deren sich die Mutagenität von Anthrachinon und seiner Metaboliten ausschliessen lässt, muss von einem Mechanismus der Tumorentstehung ohne Schwellenwert ausgegangen werden. Aus Sicht der Risikobeurteilung ergeben sich daraus Konsequenzen für die Risikobewertung. Da die Daten darauf hindeuten, dass es sich bei Anthrachinon aufgrund seiner *in vivo* Metaboliten 1-OH-AQ und 2-OH-AQ um ein genotoxisches Kanzerogen handeln könnte, sollte zur Abschätzung des Risikos bei Anthrachinon-Rückständen/-Kontaminationen in Lebensmitteln vorsorglich der Wert von TTC-Wert von 0.0025 µg/kg KG für genotoxische Substanzen verwendet werden. Die potentiellen genotoxischen Eigenschaften von Anthrachinon bzw. seiner *in vivo* Metaboliten und deren Konsequenzen aufs Risikomanagement sollten mit den zuständigen Personen im Management des BLV diskutiert werden.

5 Bibliographie

- Baua (2015). CLH report: Proposal for Harmonised Classification and Labelling based on Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation), Annex VI, Part 2. Substance Name: Anthraquinone. <https://echa.europa.eu/documents/10162/60be7d85-630f-438d-3926-45e66b019a00>
- ECHA (2015a). Committee for risk assessment RAC: opinion proposing harmonised classification and labelling at EU Level of Anthraquinone. CLH-O-0000001412-86-86/F adopted 4 December 2015.
- ECHA (2015b). Committee for risk assessment RAC: Annex 1: Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU Level of Anthraquinone. CLH-O-0000001412-86-86/F adopted 4 December 2015.
- ECHA (2017). Guidance on information requirements and chemical safety assessment, chapter R.7a: endpoint specific guidance. Version 6.0. July 2016.
- EFSA Scientific Committee (2012a). Scientific Opinion on Exploring options for providing advice about possible human health risks based on the concept of Threshold of Toxicological Concern (TTC). EFSA Journal, 10.
- EFSA (2012b). Scientific Opinion on Evaluation of the Toxicological Relevance of Pesticide Metabolites for Dietary Risk Assessment. EFSA Journal, 10.
- EFSA (2012c). Reasoned opinion on the review of the existing maximum residue levels (MRLs) for anthraquinone according to Article 12 of Regulation (EC) No 396/2005. EFSA Journal 2012;10(6):2761.
- European Food Safety Authority and World Health Organization (2016). Review of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach and development of new TTC decision tree. EFSA Supporting Publications, 13.
- EU Kommission (2008a). Entscheidung der Kommission vom 15. Dezember 2008 über die Nichtaufnahme von Anthrachinon in Anhang I der Richtlinie 91/414/EWG des Rates und den Widerruf der Zulassungen für Pflanzenschutzmittel mit diesem Wirkstoff (2008/986/EG). Amtsblatt der Europäischen Union.
- EU Kommission (2008b). Final Review report for the active substance Antraquinone. Finalised in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its meeting on 26 September 2008 in support of a decision concerning the non-inclusion of antraquinone in Annex I of Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant protection products containing this active substance.
- IARC (2013). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 101. Lyon, France 2013.
- Nohmi (2018). Thresholds of genotoxic and non-genotoxic carcinogens. *Toxicol. Res.* Vol. 34, No. 4, pp. 281-290 (2018). <https://doi.org/10.5487/TR.2018.34.4.281>
- NTP (2005). NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of anthraquinone (CAS No. 84-65-1) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (Feed Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser*, 494: 1 - 358.