Beglaubigte Übersetzung aus dem Englischen: ./J

Textstelle 1:

Bill,

Ich verstehe, was Sie sagen.

Der Toxikologe der Aufsichtsbehörde, mit dem ich in Kontakt war, wollte, dass wir zuerst eine 28-tägige Inhalationsstudie machen. Es gelang mir, ihn davon zu überzeugen, dass dies nicht sinnvoll wäre. Der Grund, warum sie darauf bestehen, eine klare Vorstellung von der echten Toxizität des K-Salzes zu haben, sind die Analogieregeln (mit anderen Worten die Struktur-Wirkungsbeziehung) im EU-Verfahren für die Notifizierung von neuen Substanzen. Das bedeutet, dass es uns gestattet ist, Daten von einer ähnlichen Substanz (in diesem Fall die Säure) für die Zwecke der Notifizierung zu borgen, wenn wir mit Hilfe von ein paar einfachen Tests beweisen können, dass die Toxizität dieselbe ist. Diese einfachen Tests sind eine Studie zur akuten Toxizität, und ein Ames-Test und ein Daphnien-Toxizitäts-Test. Da wir im Besitz der Inhalations-Toxizitäts-Studie sind, mussten wir ihnen diese Studie bekanntgeben. Wie Sie wissen, sind die Ergebnisse dieser Studie ziemlich verschieden von jenen zur Säure und das bringt sie in die Verlegenheit, erklären zu müssen, dass die Glyphosatsäure dem K-Salz ähnlich ist. Mit anderen Worten: Es könnte sein, dass sie die gesamte Glyphosatsäure-Datenbank zurückweisen.

In der Zwischenzeit ist das Notifizierungsverfahren im Rahmen der Richtlinie für gefährliche Substanzen hinfällig geworden (durch die Aufnahme von 91/414 in den Annex I), und die Behörden sind bereit, dies zu berücksichtigen.

Trotzdem wollen sie wissen, ob die drei Todesfälle auf einen Vorfall bei den Experimenten oder auf eine echte, mit der Substanz zusammenhängende Toxizität zurückzuführen sind. Die augenfälligste akute Toxizität ist jene von Kalium (führt zu Herzflimmern). Eine weitere Möglichkeit besteht darin, dass die Tiere an der osmotischen Wirkung der Inhalation eines Aerosols mit einer konzentrierten Salzlösung verendeten, aber das hätte eine Flüssigkeitsretention in der Lunge verursacht, die bei einer groben Autopsie nicht festgestellt wurde. Wir musterten die MON 21200-Studien und konnten keinen Grund finden, warum Kalium die Ursache für die Todesfälle hätte sein können. Wir werden uns das alles noch näher anschauen und Fabrice wird sich an Sie mit einem detaillierteren Bericht wenden.

Wenn wir zeigen können, dass es bei einer Wiederholung des Tests zu keinen gleichartigen Todesfällen kommt (die während des Expositionszeitraums eintraten), dann glaube ich, dass sie uns in Ruhe lassen werden. Ein einziger Test mit einer Dosierung von 2,0 mg/L bei 10 Tieren würde schon genügen (vorzugsweise 5 männliche und 5 weibliche Tiere).

Der Ames-Test (ich nehme an, dass er nach dem OECD-Protokoll und GLP durchgeführt wird) genügt für Brasilien.

Grüße, Mark

Teststelle 2:

Zuerst die einfache Sache. Terry sagt mir, dass wir einen Ames-Test bei einer K-Glyphosat-Rezeptur für Brasilien gemacht haben. Könnten wir den verwenden? Terry wird die Zusammensetzung dieser Rezeptur verschicken.

Bezüglich der akuten Toxizität: Terry, Donna und ich haben die Mortalitätsdaten aus der Inhalations-Datenbank für die IPA-, NH4-, MEA- und K-Glyphosatrezepturen überprüft. Auf der Grundlage der Mortalitätsdaten, die man bei diesen Studien sieht, liegt es nicht außerhalb des Bereichs der Möglichkeiten, dass die 3 Todesfälle durch die Behandlung verursacht wurden. Auf Grund dieser Aussage sind wir bereit, eine weitere Exposition durchzuführen, welche 2,0 mg/L zum Ziel hat. Wir würden nur männliche Tiere vorschlagen und „n" auf 10 erhöhen. Das würde etwa $ 14.000 kosten. Aber zuerst habe ich 2 Fragen für Sie und Mark:

1) Sind Sie zuversichtlich, dass Sie die Beamten der Aufsichtsbehörde dazu bringen können, die 3 Todesfälle in der früheren Studie zur Gänze zu ignorieren, wenn wir bei der nachfolgenden Studie keine Todesfälle haben?

In den USA ist es für uns immer sehr schwer gewesen, die EPA dazu zu bringen, die früheren Daten zu ignorieren, ganz egal wie gut die nachfolgende(n) Studie(n) ist/sind.

2) Wenn wir in der nachfolgenden Studie 1 oder 2 Todesfälle haben – was würden Sie dann den Beamten der Aufsichtsbehörde sagen, und würde uns das in einer bessere aufsichtsbehördliche Position bringen?

Noch einmal, wir denken, dass dieses Szenario eine echte Möglichkeit ist.

Beste Grüße, Bill

Textstelle 3:

Ich habe kurz bei einer unserer CSWG-Besprechungen die Probleme diskutiert, die wir bei unserer Notifizierung einer neuen Substanz mit dem K-Salz-Glyphosat haben und wir hätten gerne Ihre Unterstützung bei einigen der Themen, die noch nicht gelöst werden konnten. Das zuständige Ministerium ist mehrmals wieder zu uns gekommen, und sie bearbeiten unseren Akt nicht eher weiter, als bis wir ihnen eine Klarstellung zu ein paar toxikologischen Punkten gegeben haben. Es ist uns endlich gelungen, den Namen ihres Toxikologie-Experten, der unseren Akt bearbeitet, zu bekommen, und Mark ist schon ein paar Mal mit ihm in Kontakt gewesen.

Hier sind die Themen, die wir behandeln müssen:

Datenüberleitung: Die meisten unserer Dateien stützen sich auf die Überleitung der Daten von dem K-Salz zu der Glyphosatsäure oder zu anderen Salzen. Die Behörden hier verwenden spezifische Richtlinien zur Beurteilung, ob eine analoge Verwendung (*read-across*) von Daten akzeptabel ist, und das erfordert eine Mindest-Toxizitätsserie, welche einen Vergleich mit Mutagenitäts-Potenzialen umfasst. Sie verlangen daher einen Ames-Test mit dem K-Salz, ehe sie mit der Überleitung zufrieden sind. Wir haben hier in unseren Unterlagen keinen Ames-Test und nehmen daher an, dass er nicht verfügbar ist. Bitte sagen Sie mir, wenn ich mich irre. Wenn nicht, ist es dann unsere Absicht, diesen Test zu machen oder nicht – oder könnten wir dies Vorgangsweise in Betracht ziehen?

Inhalations-Toxizität: Das Problem betrifft nach wie vor die 3 ungeklärten Todesfälle beim akuten Inhalationstest. Das löst auch einen Alarm bezüglich der Verlässlichkeit der Überleitung aus, wie gerade erörtert wurde. Sie wollten, dass wir einen zusätzlichen 28-tägigen Inhalationstest machen, aber nach Besprechungen mit Mark wollen sie nun, dass wir den akuten Inhalationstest wiederholen, um zu verifizieren, ob sich die Todesfälle während der Expositionsphase wiederholen. Da wir keine Erklärung haben, die wir zu den 3 Todesfällen geben können, sind wir der Meinung, dass alle

Aufsichtsbehörden mit derselben Frage kommen werden. Hier ist ein Auszug von einer Nachricht, die ich gerade von Mark bekommen habe:

„Fabrice und ich prüften die Möglichkeit einer K-induzierten Herztoxizität bei Ratten, die dem K-Salz durch Inhalation ausgesetzt wurden. Der Schlüssel für diese Interpretation sind die Serumsniveaus von K als Folge der K-Salz-Exposition. Um einen Eindruck zu bekommen, was sie Beziehung zwischen aufgenommenem K und den Serumsniveaus bei den Ratten ist, schauten wir uns die Toxikologie-Datenbank für MON 21200 an, welches ein K-Salz ist. Wir entdeckten, dass die gesamte Tagesration der Ratten in der akuten K-Salz-Studie nicht ausreicht, um die homeostatische Korrektur der Serum K-Niveaus zu überschreiten. Mit anderen Worten waren die K-Serumsniveaus bei den Ratten mit Exposition normal und hatten keinen Einfluss auf die Herzfunktion. Abschließend kann man sagen, dass die drei Todesfälle während der Expositionsperiode möglicherweise auf einen Fehler beim Experiment zurückzuführen sind und nicht auf eine mit der Verbindung zusammenhängende Toxizität. Fabrice wird nächste Woche einen detaillierteren Bericht verfassen."

Es scheint daher, dass die Expositionszahlen es nicht wahrscheinlich erscheinen lassen, dass die Salzkonzentration hoch genug war, um eine Kondensation in den Lungenbläschen und einen osmotischen Effekt herbeizuführen, mit einer Extraktion der Flüssigkeit, die zu einer chemischen Pneumonitis führen könnte. Es bleibt uns daher nur ein unerklärlicher toxischer Effekt und wir denken, dass wir uns vielleicht dafür entscheiden werden, den Test noch einmal durchzuführen, um dies weiter zu erforschen.

Die Notifizierung einer neuen Substanz ist für uns das erste aufsichtsbehördliche Verfahren in Europa. Die Tatsache, dass man uns nicht grünes Licht gegeben hat, kann unsere Möglichkeiten, Test-Chargen von MON 78273-Rezepturen durchzuführen – die schon von August auf den Herbst verschoben wurde, beeinträchtigen. In der Zwischenzeit haben wir einen Registrierungsantrag für die Rezeptur MON 78273 im Vereinigten Königreich eingebracht, unter Verwendung der Ergebnisse bei der ähnlichen US-Rezeptur MON78270. Wir erwarten daher, dass wir mehrmals zu diesem Inhalationseffekt werden berichten müssen und möchten gerne darauf vorbereitet sein, Argumente vorzubringen, wenn die Behörden (wie heute das belgische Ministerium) die Irrelevanz des Inhalations-Aerosol-Tests für flüssige Rezepturen nicht akzeptiert, die für den Benützer nicht zu einem Inhalationsrisiko führen. Da wir auf eine Registrierung im Vereinigten Königreich im Februar hoffen, und die Herstellung der Rezeptur und wir die Stabilität vorher getestet haben wollen, damit wir so rasch wie möglich verkaufen können, sobald wir die Registrierung haben, ist das alles heute ziemlich dringend.

Noch ein weiterer wichtiger Punkt: die neue Rezeptur MON 79531 ist als Ersatz für G3 geplant, mit einem sauberen Gefahrenhinweis. Wir planen nicht, eine Inhalationsstudie bei dem Produkt mit dieser Rezeptur zu machen, aber:
- wenn die K-Salz-Technologie für Inhalation klassifiziert wird, dann reicht der Inhalt von MON 79531 aus, damit die Rezeptur auch so klassifiziert wird.
- Wir werden dann eine Inhalationsstudie für die Rezeptur machen müssen, um diese Klassifikation zu beseitigen.

Meine Fragen an Sie lauten wie folgt:

* Wann könnten wir erwarten, die Ergebnisse des Ames-Test bekommen, wenn Sie dem zustimmen, dass er gemacht wird?
* Was ist Ihre Beurteilung als Fachmann bezüglich der Ergebnisse des akuten Inhalations-Tests?
* Wenn es heute keine Erklärung für die Todesfälle gibt, die während der Exposition eintraten, sind Sie damit einverstanden, dass wir den Inhalationstest noch einmal machen und versuchen, mehr

Informationen zu bekommen, im Falle dass sich die Todesfälle wiederholen? Wenn dies der Fall ist, wie schnell können wir darauf hoffen, diese Ergebnisse zu bekommen?

Vielen Dank für Ihre Hinweise und beste Grüße, Susan Monnet

- - - - - - -

Wien, am 30. August 2018

Die genaue Übereinstimmung der vorstehenden Übersetzung mit der angehefteten Abschrift bestätige ich unter Berufung auf meinen Eid.

Dipl. Dolm. Liese Katschinka

./J

Message

From:	MARTENS, MARK A [AG/5040] [/O=MONSANTO/OU=EA-5040-01/CN=RECIPIENTS/CN=21606]
Sent:	8/11/2003 8:27:04 AM
To:	HEYDENS, WILLIAM F [AG/1000] [/O=MONSANTO/OU=NA-1000-01/CN=RECIPIENTS/CN=230737]; WEBSTER, SUSAN [AG/5040] [/O=MONSANTO/OU=EA-5040-01/CN=RECIPIENTS/CN=127676]; FARMER, DONNA R [AG/1000] [/O=MONSANTO/OU=NA-1000-01/CN=RECIPIENTS/CN=180070]
CC:	GARNETT, RICHARD P [AG/5040] [/O=MONSANTO/OU=EA-5040-01/CN=RECIPIENTS/CN=107838]; DIRKS, RICHARD C [AG/1000] [/O=MONSANTO/OU=NA-1000-01/CN=RECIPIENTS/CN=214797]; BROECKAERT, FABRICE [AG/5040] [/O=MONSANTO/OU=EA-5040-01/CN=RECIPIENTS/CN=591489]
Subject:	RE: K-salt of glyphosate - MON 78623

Bill,

I understand what you are saying.

The regulatory toxicologist I was in contact with first wanted to have us done a 28-day inhalation study. I managed to convince him that this doesn't make any sense. The reason why they insist on having a clear view on the real toxicity of the K-salt are the read-across (in other words structure activity relationship) rules of the new substance notification procedure in the EU. That means that we are allowed to borrow data from a similar substance (in this case the acid) for notification reasons if we can prove through a couple of simple tests that the toxicity is the same. These simple tests are an acute tox study, and Ames test and a Daphnia tox test. Since we are in the possession of the inhalation tox study we had to notify them of that study. As you know the results of this study are quite different from those of the acid and that brings them in embarrassment to declare the glyphosate acid similar to the K-salt. In other words they may reject the complete glyphosate acid database.

In the meantime, the notification procedure within the framework of the dangerous substances directive has become redundant (because of the Annex I inclusion of 91/414) and the authorities are willing to take this into consideration.

Nevertheless, they want to know whether the three death are due to an experimental incident or to real substance related toxicity. The most obvious acute toxicity that would be expected is that of the potassium (leading to heart fibrillation). Another possibility is that the animals died of the osmotic effect of the inhalation of an aerosol of a concentrated salt solution, but this would have caused fluid retention in the lungs which was not observed in gross necropsy. We eyeballed through the MON 21200 studies and couldn't find a reason why potassium could have been the origin of the deaths. We are going to have a closer look to all this and Fabrice will get back to you with a more detailed report.

If we can show that the in a repeat test there are no deaths anymore of the same kind (occurred during the exposure period) I believe that they will get off our back. A single dose level test at 2.0 mg/L using 10 animals would do (preferable 5 males and 5 females).

The Ames test (I presume executed according to OECD protocol and GLP) for Brazil will do.

Regards, Mark.

-----Original Message-----
From: HEYDENS, WILLIAM F [AG/1000]
Sent: Friday, August 08, 2003 6:11 PM
To: WEBSTER, SUSAN [AG/5040]; FARMER, DONNA R [AG/1000]
Cc: MARTENS, MARK A [AG/5040]; GARNETT, RICHARD P [AG/5040]; DIRKS, RICHARD C [AG/1000]
Subject: RE: K-salt of glyphosate - MON 78623
Susan,

First, the easy part. Terry tells me that we have an Ames test on a K-glyphosate formulation done for Brazil. Could we use that? Terry will send out the composition of that formulation.

Regarding acute toxicity, Terry, Donna and I reviewed mortality data from the inhalation database for IPA-, NH4-, MEA- and K-glyphoste formalations. Based on the mortality data seen in those studies, it is not outside the realm of possibilities that the 3 deaths were treatment-related. That having been said, we are willing to reconsider running another exposure that targets 2.0 mg/L. We would suggest males only, and increase "n" to 10. This would cost about $14,000. But first, I have 2 questions for you & Mark:

1) Do you feel confident that you can get the regulators to totally ignore the 3 deaths in the previous study if we get no deaths in a follow-up study?
In the US, we have had a very difficult time getting EPA to ignore previous data no matter how good the subsequent study(ies) is (are).
2) What if we get 1 or 2 deaths in a follow-up study - what would be your message to the regulators, and would this get us to a better regulatory position?
Again, we feel this scenario is a real possibility.

Best regards,
Bill

-----Original Message-----
From: WEBSTER, SUSAN [AG/5040]
Sent: Friday, August 08, 2003 2:54 AM
To: FARMER, DONNA R [AG/1000]; HEYDENS, WILLIAM F [AG/1000]
Cc: MARTENS, MARK A [AG/5040]; GARNETT, RICHARD P [AG/5040]; GOLDSTEIN, DANIEL A [AG/1000]
Subject: K-salt of glyphosate - MON 78623
Donna and Bill,

I discussed briefly at one of our CSWG meetings the problems we are having with our New Substance Notification for the K-salt of glyphosate and we would like your support with some issues that have not yet been resolved. The ministry in charge has come back to us several times and they are not moving our file forward until they get clarification on a couple of toxicology points. We were finally able to get the name of their toxicology expert working on our file and Mark has been in contact with him a couple of times already.

Here are the issues that we need to address:
Data bridging: most of our file relies on the bridging of data between the K-salt and either glyphosate acid or other salts. The authorities here use specific guidelines to assess whether a 'read-across' of data is acceptable, and this specifies a minimum tox battery that includes comparing Mutagenicity potentials. They are therefore requesting an

Ames test on the K-salt before they can feel comfortable with the bridging. We do not have an Ames test in our files here and are therefore assuming it is not available. Please tell me if this is wrong. If not, is it our intention to run this test or not- or could we consider doing this?

Inhalation toxicity: the problem is still around the 3 unexplained deaths in the acute inhalation test. This raises alarms as to the reliability of the bridging we just discussed. They wanted us to run an additional 28-day inhalation test but, after discussion with Mark, they are now asking that we repeat the acute inhalation test, in order to verify whether the deaths during the exposure phase repeat themselves. As we have no explanation to give around these 3 deaths, we feel that all regulatory authorities will come up with the same question. Here is a excerpt from a message I just received from Mark :

"Fabrice and I looked into the possibility of K-induced cardiac toxicity in the rats exposed to K-salt by inhalation. The key for the interpretation of this are the serum levels of K as a result of K-salt exposure. In order to get an idea what the relationship is between ingested K and serum levels in rats we had a look at the toxicology database of MON 21200 which is a K-salt. We discovered that the total daily dose of the rats in the acute K-salt study is not enough to overrun the homeostatic correction of serum K levels. In other words the K serum levels of the exposed rats would have been normal and thus of no influence to cardiac function. In conclusion, the three deaths during the exposure period may have been due to an experimental error rather than to compound related toxicity. Fabrice will produce a more detailed report next week."

It therefore seems that the exposure numbers don't make it likely that the salt concentration was high enough to induce condensation in alveoli and an osmotic effect, with extraction of liquids that could lead to chemical pneumonitis. We are therefore left with an unexplained toxic effect and we feel we may want to choose to re-run the test to explore this further.

The New Substance Notification is the first regulatory process for us in Europe. The fact that we have not been given the green light may affect our ability to do test batches of MON 78273 formulations- which were already postponed from August to the Fall. In the meantime, we have submitted a registration file for the formulation MON 78273 in the UK- based on results on the similar US formulation MON 78270. We therefore expect that we'll have to report on this inhalation effect in several instances and would like to be prepared to argue our case when authorities (like the Belgian Ministry today) do not accept the irrelevance of inhalation aerosol testing for liquid formulations which do not give rise to any inhalation risk for the user. As we are hoping for a UK registration in February, and to have had the formulation production and stability tested before that in order to sell as soon as we get the registration, all of this is rather urgent today.

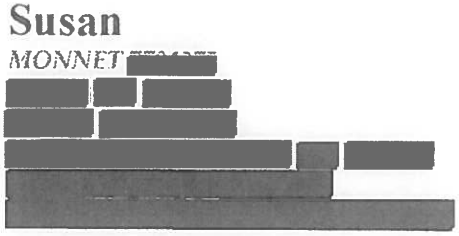
One other point of importance: The new formulation MON 79531 is planned to be a G3 replacement with a clean hazard label. We do not plan to run an inhalation study on the formulated product, but:

- if the K salt tech is classified for inhalation, then the content in MON 79531 is sufficient to cause the formulation to be classified as well.
- we might then have to undertake an inhalation study on this formulation to try to remove this classification

My questions to you are as follows:

- When could we expect to get results of an Ames test if you agree to run it?
- What is your expert assessment of the acute inhalation test results?
- If there is no explanation today for the deaths that occurred during the exposure, do you agree that we should re-run an inhalation test and try to get more information in case the deaths do repeat themselves? If so, how quickly could we hope to get these results?

Many thanks for your guidance and best regards,


Susan
MONNET