



**Uttalelse fra
Faggruppe for plantevernmidler
i Vitenskapskomiteen for mattrygghet**

11. september 2007

**Helserisikovurdering av bruk av plantevernmidlet Totril
med det virksomme stoffet ioksyniloktanoat**

1. SAMMENDRAG

Totril er godkjent og tas opp til ny vurdering. Preparatet søkes godkjent mot frøugras i kepaløk, hvitløk og purre. Mattilsynet har i den forbindelse bedt VKM å gjøre en vurdering av helserisiko ved bruk av plantevernmidlet Totril, med hensyn til egenskapene til virksomt stoff, formuleringsstoffer, metabolitter og preparat. Virksomt stoff i Totril er ioksyniloktanoat. Risikovurderingen av preparatet ble vedtatt av Faggruppe for plantevernmidler (Faggruppe 2) på et møte 15. juni 2007. Det er VKM Faggruppe 2 sin oppfatning at: 1) Preparatet inneholder aromatiske hydrokarboner i konsentrasjoner som kan gi lungeskader ved innånding av preparatet i aerosolform. Det aktive stoffet ioksyniloktanoat er imidlertid ikke farlig ved innånding. 2) Ioksynil vurderes å være kreftfremkallende i forsøksdyr, men det foreligger ikke mekanistiske data som tilsier at dette funnet ikke har relevans for human-situasjonen. 3) Ioksynil vurderes å være teratogent i forsøksdyr i det stoffet har gitt økt forekomst av alvorlige misdannelser i avkommet ved doser som kun gir beskjeden toksisitet hos mordyrene. 4) Totril overskrider ikke foreslått AOEL for ioksynil ved bruk av hansker under utblanding og applisering og bruk av overtrekksdress under applisering. Eksponeringsberegninger ved arbeid med sprøytet kultur uten bruk av verneutstyr viser at AOEL ikke overskrides. 5) Faggruppen konkluderer med at eksponering for ioksyniloktanoat medfører liten risiko ved traktormontert åkersprøyting med bakgrunn i betenkelige iboende egenskaper både med hensyn til kreft og teratogenitet.

2. BAKGRUNN

I prosessen med å vurdere søknader om godkjenning av plantevernmidler skal VKM foreta risikovurderingene, jfr. Forskrift om plantevernmidler § 4. Mattilsynet, Nasjonalt senter for planter og vegetabilsk mat, Seksjon plantevernmidler, er ansvarlig for å vurdere tilvirkers dokumentasjon. VKMs risikovurdering vil sammen med informasjon om preparatets agronomiske nytteverdi og en vurdering av alternative midlers egenskaper danne grunnlaget for Mattilsynets vedtak. VKM fikk 2. mai 2007 i oppdrag av Mattilsynet å gjøre en risikovurdering av bruk av plantevernmidlet Totril. Risikovurderingen av preparatet ble vedtatt på møte i VKMs Faggruppe 2 den 15. juni 2007.

3. OPPDRAG FRA MATTILSYNET

Oppdraget lyder som følger: ” Totril er godkjent mot ugras i kepaløk, hvitløk og purre. Godkjenningsperioden utløper 30.6.2007 og preparatet er til revurdering hos Mattilsynet.

Mattilsynet ønsker i denne forbindelse en vurdering av:

- Helserisiko for brukere av Totril med hensyn til egenskapene til virksomt stoff, metabolitter, formuleringsstoffer og preparat. Mattilsynet ønsker også en uttalelse om de iboende egenskapene til preparatet. Det bes å se spesielt på:
 - Mulige kreftfremkallende og teratogene egenskaper av virksomt stoff.
 - Inhalasjonsgiftigheten av preparatet.

4. RISIKOVURDERING (HELSE OG MILJØ)

4.1. Bakgrunnsdokumentasjon

Faggruppens risikovurdering er basert på Mattilsynets vurdering (2007) av tilvirkers dokumentasjon, utarbeidet av Mattilsynet, Nasjonalt senter for planter og vegetabilsk mat, Seksjon plantevernmidler. Mattilsynet vil publisere sin rapport sammen med offentliggjøring av vedtaket i saken (<http://www.mattilsynet.no>).

4.2. Prosedyre

De tre første trinnene i risikovurderingen (fareidentifisering, farekarakterisering og eksponeringsvurdering) er skrevet av Mattilsynet og er et sammendrag av Mattilsynets vurdering av tilvirkers dokumentasjon (2007). De tre trinnene er gjennomgått av faggruppen og eventuelle justeringer er gjort i henhold til faggruppens faglige vurderinger, både i dette dokumentet og i Mattilsynets vurdering av tilvirkers dokumentasjon (2007). Det fjerde trinnet (risikokarakterisering) er faggruppens konklusjon i risikovurderingen basert på de tre første trinnene.

Vurdering av mulig helserisiko ved bruk av plantevernmidler tar utgangspunkt i hvilke skadelige effekter virksomme stoffer og preparat har i et stort antall eksperimentelle testsystemer, inklusive langtidsforsøk med dyr. Med bakgrunn i dette fastsettes grenseverdier for eksponering som ikke skal innebære helsefare ved human eksponering. Slike grenser tar høyde for den usikkerhet som foreligger ved overføring av testdata fra dyreforsøk til humansituasjonen. Grenseverdiene sammenholdes deretter med den eksponering mennesker kan utsettes for ved yrkesmessig bruk av midlene og ved mulige rester av midlene i produkter som konsumeres.

Plantevernmidlers skjebne i miljøet og mulige skadelige effekter på naturmiljøet testes i en rekke laboratorie- og feltundersøkelser. Ut fra dette fastsettes grenseverdier for eksponering som ikke innebærer sannsynlighet for skade i akvatisk og terrestrisk miljø. Disse grenseverdiene benevnes PNEC (Predicted No Effect Concentration). PNEC-verdiene er beregnet fra verdier for akutt toksisitet (EC50 eller LC50-verdier) eller kronisk toksisitet (NOEC-verdier) fra tester gjennomført i laboratoriet eller i feltstudier, ved bruk av usikkerhetsfaktorer. Usikkerhetsfaktorene er satt lik EUs anbefalte nivåer for TER (Toxicity Exposure Ratio = toksisitet : eksponering) for plantevernmidler. PNEC-verdiene holdes deretter opp mot forventede eksponeringskonsentrasjoner i terrestrisk og akvatisk miljø, som

beregnes for standard scenarier. Risiko for toksiske effekter på bier og andre leddyr i terrestrisk miljø vurderes etter andre kriterier, som er spesifisert under kapittelet med grenseverdier. I tillegg vurderes plantevernmidlets skjebne i miljøet med hensyn på persistens og utlekking til overflatevann og grunnvann.

4.3. Mattilsynets sammendrag (fareidentifisering, farekarakterisering og eksponeringsvurdering)

Totril er godkjent og tas opp til ny vurdering. Preparatet søkes godkjent mot frøugras i kepaløk, hvitløk og purre. Normert arealdose er 100 ml per dekar (tilsvarende 22,5 g ioksynil per dekar). Preparatet brukes tidlig i vekstsesongen. Maksimal tillatte dose er 150 ml per dekar per sesong.

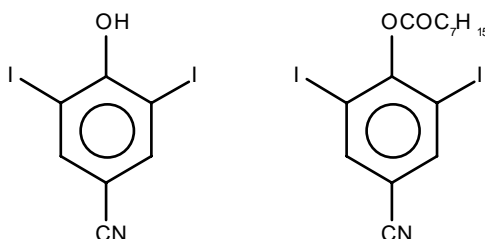
4.3.1. Identitet og fysikalsk/kjemiske data

Preparatnavn	Totril		
Virksomt stoff	Ioksyniloktanoat		
Formulering	Suspensjonskonsentrat		
Konsentrasjon av virksomt stoff	302 g/l Ioksyniloktanoat som tilsvarende 225 g/l ioksynil.		
IUPAC-navn	Ioksynil	4-Hydroxy-3,5-iodobenzonitrile	
	Ioksyniloktanoat	4-Cyano-2,6-di-iodophenyl octanoate	
CAS nummer	Ioksynil	1689-83-4	
	Ioksyniloktanoat	3861-47-0	

Strukturformel

Ioksynil

Ioksyniloktanoat



Molekylvekt	Ioksynil:	370.9	
	Ioksyniloktanoat	497.1	
Vannløselighet	Ioksynil	Middels	50 mg/l (20 °C)
	Ioksyniloktanoat	Lav	0,0005 mg/l (23 °C)

Damptrykk	Ioksynil	Lavt	$2,04 \times 10^{-6}$ Pa (20 °C)
	Ioksyniloktanoat	lavt	$< 0,9 \times 10^{-7}$ Pa (45 °C)
Henrys kons.	Ioksynil	Lav	$1,5 \times 10^{-5}$ Pa m ³ mol ⁻¹ (25 °C)
	Ioksyniloktanoat	-	
log Pow	Ioksynil	Middels	2,2 (pH 5)
	Ioksyniloktanoat	meget høy	6,0
pKa	Ioksynil	4,1	
	Ioksyniloktanoat	Dissosierer ikke	

4.3.2. Toksiske effekter og skadepotensiale for menneske

Ioksyniloktanoat

Det virksomme stoffet i preparatet er ioksyniloktanoat. Forsøk som er utført på dette stoffet omfatter akutte og lokale effekter, gentoksisitet og subkroniske forsøk. Når det gjelder vurdering med hensyn til kroniske forsøk og forsøk på reproduksjonen viser tilvirker til forsøk som er utført på ioksynil.

Toksikokinetikk

Absorpsjon: Absorpsjon av ioksynil fra mage/tarmkanalen var 70 til 90 % av tilført dose. Det var ingen tydelige forskjeller mellom lav og høy dose. Gjentatt dosering påvirket heller ikke andelen som ble absorbert.

Distribusjon: Stoffet ble funnet i de fleste organene. Høyest innhold var i lever, nyre, hud og plasma. Restnivåer var imidlertid lave. Hunnene hadde noe høyere innhold i organene enn hanner. Uendret ioksynil var hovedkomponenten i organene med unntak av skjoldbruskkjertel som i tillegg inneholdt metabolitten 4-hydroksybenzonitril.

Utskillelse: Mesteparten av absorbert dose ble utskilt i urinen og liten andel ble utskilt i galle. Utskillelse i urinen hos hunner var noe lavere enn hanner. Uendret ioksynil og dets konjugater samt 3-iodo-4-hydroksybenzonitril konjugater var hovedkomponenter i urinen mens i avføring var det hovedsakelig uendret ioksynil

Akutt toksisitet

Ioksynil og ioksyniloktanoat er begge giftige ved svelging. Ioksynil er også giftig ved innånding og farlig ved hudkontakt. Ioksyniloktanoat er lite giftig ved innånding og ved hudkontakt.

Gentoksisitet

Ioksynil og ioksyniloktanoat er tilstrekkelige undersøkt for gentoksisitet. Ioksynil ga positivt resultat i en *Salmonella typhimurium*-stamme i ett forsøk, men dette kunne ikke reproduseres. Stoffet er ellers vist negativt i andre forsøk både *in vivo* og *in vitro*. Det var ingen positive funn i *in vitro* eller *in vivo* forsøk ved testing av ioksyniloktanoat. Ioksynil/ioksyniloktanoat oppfyller ikke kriteriene som gentoksisisk.

Subkronisk/kronisk toksisitet

Subkroniske effekter av ioksynil/ioksyniloktanoat i rotte omfattet økt fôrinntak og veksthemming samt økt vekt av lever, nyre og skjoldbruskkjertel. Det ble sett histopatologiske endringer i leveren og skjoldbruskkjertelen. I hund ble det sett hemmet vekst og markert anemi assosiert med celledskade i beinmarg ved tilførsel av ioksynil, mens ioksyniloktanoat ga kun svak anemi og ingen histopatologiske endringer. Dette gir grunnlag for å klassifisere ioksynil med R48/22 Alvorlig helsefare ved lengre tids påvirkning. NOAEL for ioksynil og ioksyniloktanoat er sammenlignbare i rotte og hund og ligger rundt 1 mg/kg/dag for ioksynil og fra 2 til 4 mg/kg/dag for ioksyniloktanoat

Kreftfremkallende potensial

Det er ikke utført langtidsforsøk med ioksyniloktanoat. Tilvirker mener at effektene som ble sett i langtidsforsøk med ioksynil kan benyttes for vurdering av oktanoatet da subkroniske effektene var sammenlignbare og da oktanoatet ikke er vist gentoksisk. I langtidsforsøk med ioksynil i rotte ble det sett økt forekomst av svulster i skjoldbruskkjertelen og livmoren hos rotte. Hos mus ble det sett økt forekomst av svulster i lever. Det er utført målinger av T4 i et av langtidsforsøkene som ble utført i rotte og som viste en nedgang. TSH nivået var imidlertid ikke påvirket. Det er også sett hypertrofi i lever som tyder på økt enzyminduksjon som kunne ha påvirket nivået av T4, men det er ikke utført noen målinger av enzymaktivitet i lever. Mekanismen bak kreftutviklingen er derfor ikke avklart.

Reproduksjonstoksisitet og teratogenese

Reproduksjonstoksisitet: Det er sett redusert fostervekt ved doser som ga redusert vekt hos mødrene. Det er også sett redusert kullstørrelse.

Teratogenese: I rotte ble det sett redusert fostervekt og økt forekomst av ekstra ribbein ved doser som ga ingen effekt hos mødrene. I kanin var forekomsten av både misdannelser og anomalier doserelatert. Det er også sett en mulig økning i postimplantasjonstap ved doser som var uten effekt hos mødrene. Hos mødrene ble det sett en doserelatert reduksjon i kroppsvekstøkning eller tap av vekt og dødelighet ved høyeste dose. NOAEL i reproduksjonsforsøket var på 2 mg/kg/dag og i teratologiforsøk var NOAEL på 4 mg/kg/dag.

Nevrotoksisitet

Ingen effekter er rapportert.

Spesielle forsøk

For å studere virkningsmekanismen bak kreftutviklingen i skjoldbruskkjertelen ble det utført forsøk for å undersøke hormonnivåer. Resultatene fra disse forsøkene ga inget tydelig bilde med hensyn til endringer i tyroksin og tyroksinstimulerende hormon.

Humane data

Det er rapportert få tilfeller av plager hos produksjonsarbeidere. De symptomene som ble rapportert var muskelplager og økt svetting og disse er i samsvar med stoffets virkning som avkopleter av den oksidative fosforyleringen og økt varmeutvikling som følge av dette.

Metabolitter

Det er ikke identifisert noen relevante metabolitter.

Preparat

Formuleringsstoffer

Preparatet inneholder Solvesso 100 (aromatiske hydrokarboner) mer enn merkegrensen på 10 %, som er klassifisert med R65 Farlig: Kan gi lungeskader ved svelging. Dette formuleringsstoffet skal føres opp på etiketten (i hht. til forskrift om klassifisering og merking, vedlegg IV, Kap. 1.2). Preparatet inneholder ingen andre formuleringsstoffer over merkegrensen ifølge Stofflisten.

Akutt giftighet

Totril er farlig ved svelging. Det er lite farlig ved hudkontakt. Inhalasjonsgiftighet er ikke undersøkt, men preparatet kan være farlig ved innånding da det inneholder aromatiske hydrokarboner. Totril er ikke hudirriterende, men er øyeirriterende. Preparatet er allergifremkallende ved hudkontakt

Dermal absorpsjon

Dermal absorpsjonen er satt til 4 % og gjelder både for konsentrert og fortynnet preparat.

Eksponering ved bruk og arbeid med sprøytet kultur

Beregnet eksponering for Totril overskrider ikke foreslått AOEL for ioksynil ved bruk av hansker under utblanding og applisering og overtrekksdress under applisering.

Eksponeringsberegninger ved arbeid med sprøytet kultur uten bruk av verneutstyr viser at AOEL ikke overskrides.

4.3.3. Rester i produkter til mat eller fôr

Er ikke tatt med i denne rapporten fordi det ikke inngår i bestillingen.

4.3.4. Skjebne i miljøet og økotoksiske effekter

Er ikke tatt med i denne rapporten fordi det ikke inngår i bestillingen.

4.3.5. Dokumentasjonens kvalitet

Toksikologi: En rekke forsøk på virksomt stoff ble utført før GLP og OECDs retningslinjer ble innført. En sammenligning med kravene i GLP og OECD retningslinjer viser at disse forsøkene hovedsakelig mangler målinger av stoffets stabilitet i fôr og mikroskopiske undersøkelser av noen organer. Resultatene fra disse forsøkene er imidlertid tilstrekkelige til å foreta en vurdering av virksomt stoff. Dokumentasjon på preparatet er også tilstrekkelig til å foreta vurdering av preparat.

4.4. Faggruppens vurdering helse

4.4.1. Humantoksikologisk oppsummering/iboende egenskaper

Faggruppen har gjennomgått forelagt dokumentasjon og påpeker følgende iboende egenskaper til preparatet, virksomt stoff og eventuelle metabolitter:

Ioksynil og ioksyniloktanoat er begge giftige ved svelging. Ioksynil er også giftig ved innånding og farlig ved hudkontakt. Ioksyniloktanoat er lite giftig ved innånding og ved hudkontakt. Studier viser at ioksynil og ioksyniloktanoat ikke er gentoksisk, men har vist subkroniske/kroniske effekter hos rotter og hund.

Ioksynil vurderes å være kreftfremkallende i forsøksdyr i det stoffet har gitt biologisk signifikant økt forekomst av svulster i skjoldbruskkjertel i to uavhengige forsøk med rotter. Det foreligger ikke mekanistiske data som tilsier at dette funnet ikke har relevans for human situasjonen.

Ioksynil vurderes å være teratogent i forsøksdyr i det stoffet har gitt økt forekomst av alvorlige misdannelser i avkommet ved doser som kun gir beskjeden toksisitet hos mordyrene.

4.4.2. Risikokarakterisering helse

Helserisiko som følge av yrkeseksponering

Faggruppen legger eksponerings- og doseresponsvurderingene presentert under avsnitt 4.3 og i Mattilsynets vurdering av tilvirkers dokumentasjon (2007) til grunn for risikokarakterisering for brukere av Totril:

Ved beregning av yrkesmessige eksponering har man benyttet en verdi på 4 % for opptak gjennom huden basert på forsøk med ioksynil i rotte og preparatforsøk med menneskehud. Det foreligger ikke spesifikke eksponeringsforsøk med det aktive stoffet ioksyniloktanoat. Totril overskrider ikke foreslått AOEL for ioksynil ved bruk av hansker under utblanding og applisering og bruk av overtrekksdress under applisering. Eksponeringsberegninger ved arbeid med sprøytet kultur uten bruk av verneutstyr viser at AOEL ikke overskrides.

Samlet sett vurderes eksponering for ioksyniloktanoat å medføre liten risiko ved traktormontert åkersprøyting med bakgrunn i betenkelige iboende egenskaper både med hensyn til kreft og teratogenitet.

Helserisiko som følge av rester i produkter til konsum

Inngår ikke i bestillingen

4.5. Faggruppens vurdering miljø

Faggruppen har ikke blitt bedt av Mattilsynet om å vurdere miljørisiko vedrørende Totril.

4.6. Bakgrunnsdokumentasjonens kvalitet

Faggruppe 2 er av den oppfatning at den foreliggende dokumentasjonen er tilstrekkelig til å foreta en risikovurdering av virksomt stoff og preparatet med hensyn til helse.

5. KONKLUSJON

Preparatet inneholder aromatiske hydrokarboner i konsentrasjoner som kan gi lungeskader ved innånding av preparatet i aerosolform. Det aktive stoffet ioksyniloktanoat er imidlertid ikke farlig ved innånding.

Ioksynil vurderes å være kreftfremkallende i forsøksdyr, men det foreligger ikke mekanistiske data som tilsier at dette funnet ikke har relevans for human situasjonen.

Ioksynil vurderes å være teratogent i forsøksdyr i det stoffet har gitt økt forekomst av alvorlige misdannelser i avkommet ved doser som kun gir beskjeden toksisitet hos morddyrene.

Totril overskrider ikke foreslått AOEL for ioksynil ved bruk av hansker under utblanding og applisering og bruk av overtrekksdress under applisering. Eksponeringsberegninger ved arbeid med sprøytet kultur uten bruk av verneutstyr viser at AOEL ikke overskrides.

Faggruppen konkluderer med at eksponering for ioksyniloktanoat medfører liten risiko ved traktormontert åkersprøyting med bakgrunn i lav beregnet eksponering og betenkelige iboende egenskaper både med hensyn til kreft og teratogenitet.

6. VURDERT AV

Faggruppe for plantevernmidler:

Erik Dybing (leder), Ole Martin Eklo, Torsten Källqvist, Ingeborg Kligen, Edgar Rivedal, Erik Ropstad, Janneche Utne Skåre, Line Emilie Sverdrup, Steinar Øvrebø.

Koordinator fra sekretariatet:

Anne Finstad

7. VEDLEGG

Mattilsynets vurdering av plantevernmidlet – Totril – ioksynil vedrørende søknad om fornyet godkjenning (2007).