

Vurdering av plantevernmidlet

Signum – boskalid + pyraklostrobin

vedrørende søknad om godkjenning

Nasjonalt senter for planter og vegetabilsk mat, Ås

Saksbehandlere: Merete Dæhli, Abdelkarim Abdellaue og Terje Haraldsen

For Vitenskapskomiteen for mattrygghet, faggruppe 2
Mai 2007

Innholdsfortegnelse

1. Sammen drag	1-1
1.1 Identitet og fysikalsk/kjemiske data	1-1
1.2 Toksiske effekter og skadepotensiale for menneske	1-2
1.3 Skjebne i miljøet og økotoksiske effekter	1-3
1.4 Dokumentasjonens kvalitet	1-5

1. Sammendrag

Signum er et nytt preparat med to virksomme stoffer. Boskalid er et nytt stoff i Norge, mens pyraklostrobin er godkjent mot sopp i korn. Siden pyraklostrobin allerede er på markedet og ble vurdert av Rådet for plantevernmidler i 2004, er ikke opplysninger om dette tatt med videre i sammendraget. Alle opplysninger gjelder derfor boskalid som en del av preparatet Signum. Opplysningene er hentet fra "Listing of endpoints" (vedlegg Ø2) og nordisk rapport: "Registration Report: Signum, Boscalid and pyraclostrobin" som er skrevet av Danmark i 2006 (vedlegg Ø1). På grunn av tekniske problemer med EUs CIRKA database har det ikke vært mulig å skrive ut DAR for boskalid. Forhåpentligvis vil dette løse seg og den vil da kunne ettersendes. Normert arealdose er 100 g per dekar (tilsvarer 6,7 g pyraklostrobin og 26,7 g boskalid per dekar). Preparatet søkes brukt på friland i hodekål, rosenkål, blomkål, brokkoli, grønkål, kinakål, nepe, kålrot, ruccola, gulrot, pastinakk, kruspersille, rotpersille, stangselleri, knollselleri, kepaløk, sjalottløk, pipeløk, purre, erter bønner, salat og spinat med inntil 2 behandlinger mot slutten av vekstsesongen.

1.1 Identitet og fysikalsk/kjemiske data

Preparatnavn Signum.

Virksomt stoff Boskalid og pyraklostrobin.

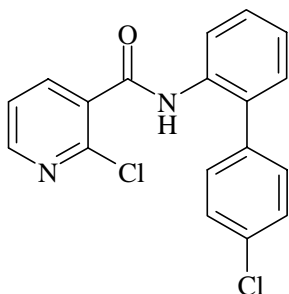
Formulering Vann dispergerbart granulat.

Konsentrasjon av
virksomt stoff 267 g Boskalid per kg preparat.

IUPAC-navn 2-chloro-*N*-(4'-chlorobiphenyl-2-yl)nicotinamide.

CAS nummer 188425-85-6.

Strukturformel



Molekylvekt 343,21 g/mol.

Vannløselighet Moderat 4,6 mg/l (20 °C)

Damptrykk Lavt 7,2 x 10⁻⁷ Pa (20°C)

Henrys kons. Lav 5,178 x 10⁻⁵ Pa m³/mol

log Pow Middels 2,96 (21 °C)

pKa Ingen dissosiasjon i vann

1.2 Toksiske effekter og skadepotensiale for menneske

Denne vurderingen er basert på en dansk rapport som ble utarbeidet i forbindelse med et Nordisk/Baltisk prosjekt om utvikling av preparatvurderinger i regionen. Vurdering av preparatet er derfor basert på den danske rapporten som er vedlagt (T1). Forutseningen for prosjektet er at diskusjonen om virksomt stoff er ferdig i EU. Dette innebærer at grenseverdiene AOEL, ADI og ARfD som er fastsatt i EU benyttes ved risikovurdering av preparatet. Boskalid er derfor i denne vurderingen kort oppsummert basert på EUs vurdering. EUs vurdering av boskalid er vedlagt (T2).

Boskalid

Toksikokinetikk

Absorpsjon: Boskalid absorberes raskt fra magetarmkanalen, men absorpsjonen er begrenset (44 %)

Distribusjon: Stoffet distribueres til alle organer og høyest nivå ble funnet i leveren, skjoldbruskkjertel og nyrer. Det var ingen tegn til akkumulering av stoffet.

Utskillelse: Boskalid ble utskilt i avføring og urinen i henholdsvis 80 og 20 % av tilført dose.

Metabolisme: Stoffet ble i stor grad metabolisert gjennom hydroksylering av difenylgruppen.

Akutt toksisitet

Boskalid har lav akutt giftighet i rotte, LD50 oralt > 5000 mg/kg, LD50dermalt >2000 mg/kg og LC50, 4 timer, > 5 mg/l luft. Stoffet var ikke irriterende og ikke allergifremkallende.

Gentoksisitet

Stoffet er tilstrekkelig undersøkt *in vivo* og *in vitro* og er ikke funnet gentoksisk.

Subkronisk/kronisk toksisitet

Stoffet ble undersøkt i rotte, hund og mus og målorganet var lever i de tre artene mens skjoldbruskkjertel var målorgan i rotte og hund. Økt lever- og skjoldbruskkjertelvekt ble sett hos rotte og hund. Mikroskopiske endringer i disse organene i form av hypertrofi ble sett kun hos rotte. NOAEL var på 22 mg/kg/dag i hund, 34 mg/kg/dag i rotte og 29 mg/kg/dag i mus.

I langtidsforsøk i rotte ble det sett redusert kroppsvekt og svak anemi ved høye doser samt mikroskopiske endringer i leveren og skjoldbruskkjertelen. I mus ble det sett redusert kroppsvekt og mikroskopiske endringer i leveren. NOAEL i rotte var på 4,4 mg/kg/dag og 13 mg/kg/dag i mus.

Kreftfremkallende potensial

Det er sett økt forekomst av kreft i skjoldbruskkjertel i rotte, men dette ble vurdert å være artsspesifikk effekt da tyroksin var redusert og TSH økt og dette er vist å være et resultat av økt utskillelse av tyroksin (økt glukuronidering i lever med videre utskillelse i galle). Denne mekanismen for kreftutvikling anses som lite relevant da menneske har et betydelig lager av tyroksin bundet til tyroksin bindende globulin (TBG). Dette proteinet finnes ikke hos gnagere. Proteinene finnes hos hund men i mindre grad enn menneske og hund kan også være motstandsdyktig mot effekter i skjoldbruskkjertelen. Fravær av histopatologi i dette organet i forsøk på hund støtter dette.

Reproduksjonstoksisitet og teratogenese

I generasjonsforsøk på rotte ble det sett redusert kroppsvekt og økt levervekt samt mikroskopiske endringer i leveren. Det ble ikke sett effekter på fruktbarheten. Fostervekt var redusert og ved høye doser ble sett økt dødelighet av avkom mellom dag 0 til 4 etter fødselen. I dette forsøket ble det også sett redusert miltvekt både hos foreldre og avkom, noe som kunne tyde på effekt på immunsystemet. Det er imidlertid utført spesielle forsøk med hensyn til dette og resultatene fra disse forsøkene var negative. NOAEL for foreldre og avkom var 11 mg/kg/dag.

I teratologiforsøk i rotte ble det sett økt forekomst av foster med ufullstendig forbeining av brystbein ved doser som ikke ga effekt hos mødre. I forsøk på kanin ble det også sett økt forekomst av foster med ufullstendig forbeining av brystbein, men dette var ved doser som ga redusert kroppsvekt. I rotteforsøket ble NOAEL for mødre = 1000 mg/kg/dag og for foster 300 mg/kg/dag. I kaninforsøket ble NOAEL for mødre 100 mg/kg/dag og for foster 300 mg/kg/dag.

Nevrotoksisitet

Det er utført nevrotoksisitetsforsøk på rotte, både akutt og subkronisk. Bortsett fra noen få tegn på generell toksisitet, ble det sett effekter på nevesystemet. Det er også utført et forsøk for å se på utvikling av nervesystemet og det eneste som ble sett var redusert kroppsvekt hos mødre og absolutt hjernevekt hos avkom. NOAEL for dette var 14 mg/kg/dag.

Spesielle forsøk

Det ble utført forsøk for å undersøke effekten av boskalid på omsetningen av tyroksin. Boskalid induerte aktiviteten av fase 1 og fase 2 biotransformasjonsenzymmer. Det er spesielt vist at aktiviteten av glukuronyltransferase var økt og at var assosiert med reduksjon i T4 og T3. TSH aktiviteten var økt.

Humane data

Boskalid er et nytt stoff og det foreligger per i dag ingen humane data.

Metabolitter

Para-klorbenzoylsyre som ble identifisert i grunnvann ble vurdert på grunnlag av tilgjengelig dokumentasjon i åpen litteratur. Stoffet har lav akutt toksisitet, men giftigheten (LD50 = 4170 mg/kg) var noe høyere enn for boskalid. Stoffet ga ingen nevneverdige effekter i subkroniske forsøk. De få testene som var utført ga ikke grunnlag for bekymring om gentoksisitet.

Klassifisering

Ingen klassifisering.

Signum

Formuleringsstoffer

Preparatet inneholder ingen formuleringsstoffer over merkegrensen i henhold til Stofflisten

Akutt giftighet, irritasjon, allergi

Signum er farlig ved svelging, LD50 oralt i rotte er > 200 mg/kg og < 500 mg/kg (Xn; R22 Farlig ved svelging). Alle dyr ved 500 mg/kg og høyere doser døde. Preparatet er lite giftig ved hudkontakt. LD50 dermalt i rotte var > 2000 mg/kg. Det er også lite giftig ved innånding, LC50, 4 timer, i rotte var > 5,6 mg/l luft,

Dermal absorpsjon

Dermal absorpsjon ble satt til 7 % basert på forsøk med at annet preparat som var sammenlignbar med Signum.

Klassifisering

Xn, R22 Farlig ved svelging.

Eksponering ved bruk og arbeid med sprøytet kultur

Beregnet eksponering ved bruk på Britiske og Tyske eksponeringsmodellene viste at AOEL ikke overskrides selv uten bruk verneutstyr.

1.3 Skjebne i miljøet og økotoksiske effekter

Skjebne i miljøet

Boskalid

Nedbryting i jord

Nedbrytningsveier: Ingen metabolitter er identifisert. Alt brytes ned til CO₂. Aerob primærnedbryting i lab er moderat til lav. DT50 (20°C): 108 – 384 d (5 jordtyper, gjennomsnitt 212 d), DT90 (20°C): 442 d og DT50 (10°C): 583 d. Nedbrytningshastigheten kan øke ved påvirkning fra lys. Det dannes 33 – 49 % bundne rester etter 119 d og 8 – 15 % mineraliseres etter 119 d. Anaerob primærnedbryting er lav, DT50 (20°C): 265/345 d. og det dannes 15 % bundne rester etter 120 d. Fotolyse: Er viktig for nedbrytningen, DT50=135 d. Feltforsøk: 3 er utført i Tyskland og 2 er utført i Spania. Studiet fra Spania er vurdert som ikke så relevant i List of endpoints fordi det var en lang tørr periode etter sprøyting. I tillegg er det heller ikke relevant for våre forhold. DT50 i de tre studiene er: 106, 212 og 98 d (snitt: 139 d). DT90 (felt) > 1 år. Egne akkumuleringsstudier med to ulike kulturer (vindruer og grønnsaker) og sprøytinger hvert år er derfor foretatt. Dosering i disse studiene var for høy i forhold til vår dosering (2x30 og 3x50 g vs/daa for grønnsaker). Resultatene er sammenlignet med modellberegninger med FOCUS-PEARL 1.1.1 og med scenariene Hamburg og Châteaudun og kulturen bønner. Det var overensstemmelse mellom resultatene fra felt og

simuleringene. Målt maksimal platåverdi var 0,649 mg/kg (tilsvarende 48 g vs/daa) og modellert nivå var 0,944 mg/kg (tilsvarende 70,8 g vs/ha). I dansk rapport konkluderes det med at persistensen som er påvist i laboratoriestudier ikke er bekreftet i feltstudiene som bare viser moderat persistens.

Sorpsjon/mobilitet

Sorpsjon: Moderat adsorpsjon i de undersøkte jordtypene, Koc: 507 – 1110 L/kg (n=6), gjennomsnitt: 771. Kolonneforsøk/lysimeter/modellsimuleringer: Ingen studier er utført siden det ikke er forventet noen lekkasje. Rester i overflate-/grunn-/drikkevann: Ikke undersøkt.

Nedbrytning i vann

Boskalid er stabil ved hydrolyse og fotolyse i vann. Stoffet er ikke lett nedbrytbart i nedbrytbarhetstest. Vann/sediment: Primærnedbrytningen er moderat, DT50 = 110 dager og DT90 = 370 dager. Det dannes 0,5 % CO₂ og 10-13 % bundne rester etter 100 dager.

Skjebne i luft

Potensialet for fordampning er lavt og fotokjemisk oksidativ nedbrytning er rask.

Eksponering

Danmark har beregnet PIEC til 1,33 mg/kg ved en dose på 100 g vs/daa. Ved en dose på 2x26,7 g boskalid/daa og 50 % intersepsjon har Mattilsynet beregnet PIEC til 0,35 mg/kg jord etter andre behandling. Etter 1. behandling er PIEC 0,18 mg/kg jord .

Ved bruk av en enkel modell basert på første ordens kinetikk får man akkumulering i jord med et platånivå på ca. 51 µg v.s./kg jord etter ca. 4 år med årlig bruk og 2 årlige sprøytinger med 26,7g vs/daa..

Danmark har vurdert sprøyteavdrift som viktigste tilførsel til rester av boskalid i vann. I dansk rapport er det også beregnet PEC-verdier fra sprøyteavdrift for tomat og jordbær (prydplanter er ikke tatt med videre). Doseringen her er for høy i forhold til vår dosering (150-180 g preparat/daa), men gir en indikasjon. I disse beregningene er PIEC for vannfasen og sedimentene hhv. 11,1 til 12,9 µg v.s./l og 0,104 µg 0,202 mg/kg våt sed. med sprøyting 1 meter fra vannforekomsten. Tidsvektet gjennomsnitt blir hhv. 11,5 og 12,5 µg v.s./l.

Terrestriske organismer

Pattedyr

Lite akutt oralt giftig for mus/rotte (LD50: > 5000 mg v.s./kg kv).

Fugl

Lite akutt oralt giftig (LD50: > 2000 mg v.s./kg kv), Lite giftig i diett (LC50: > 5000 mg v.s./kg fôr) og lite kronisk giftig (NOEC: 300 til 1000 mg v.s./kg fôr).

I følge EUs trinn 1-beregninger for fugl blir TER_{akutt oral} > 294 ved en dosering på 50 g/daa. Dette er *ikke* en overskridelse av EUs grenseverdi på 10.

Bier

Lite giftig ved oral (LD50: 100 µg v.s./bie) og kontakteksponering (LD50: 100 µg v.s./bie).

Farekvotienter for både oral- og kontakteksponering er 3 til 3,61. Dette er *ikke* en overskridelse av EUs grense på 50.

Andre lededyr

Det er lite effekter ved relevante doser i laboratorie- og feltstudier.

Meitemark

Moderat akutt giftig (LC50 = 565,9 mg v.s./kg jord) og kronisk giftig (NOEC: 1,197 mg v.s./kg jord). I to feltstudier med doseringene: 3x60 g/daa og 3x120g/daa var det en ikke signifikante reduksjon på antall og biomasse på 30 % ved høyeste dose. Ved den laveste var det ingen effekter på antall og biomasse, men det var 30 % effekt på enkeltarter i feltstudier ved begge doseringene. Begge dosene er alt for høye sammenlignet med norsk dosering. TER for akutt eksponering er i list of endpoints beregnet til 375. Dette er *ikke* en overskridelse av EUs grenseverdier på 10 for akutte effekter. Mattilsynet har beregnet TER for kroniske effekter ut ifra PIEC-verdiene for 1 og 2 behandlinger. TER for 1 behandling er 7 og TER for 2 behandlinger er 3. TER = 3 er en overskridelse av EUs grenseverdi på 5. Danmark vurderer risikoen for kroniske effekter som lav ut ifra feltstudiene.

Mikroorganismer

Boskalid ser ikke ut til å ha vesentlig innflytelse på nitrogenomsetning eller dehydrogenaseaktivitet. I følge to "Litter Bag" studie vil ikke boskalid ha negativ innvirkning på nedbrytningen av organisk materiale.

Akvatiske organismer

Fisk

Boskalid er akutt giftig (LC50: 2700 µg v.s./l).

Med en avstand til vann på 1 meter blir TER 1095, som *ikke* er en overskridelse av EUs grense på 100.

Invertebrater

Boskalid er akutt giftig (EC50: 5330 µg v.s./l). Lite kronisk giftig for dafnier (NOEC: 1310 µg v.s./l).

Med en avstand til vann på 1 meter blir TER 2162, som *ikke* er en overskridelse av EUs grense på 100.

Sedimentlevende invertebrater

Lite giftig for fjærmygglarver (NOEC: 2000 µg v.s./l).

Vannplanter

Ikke utført studie.

Alger

Boskalid er akutt giftig (EC50: 1340 µg v.s./l).

Med en avstand til vann på 1 meter blir TER 543, som *ikke* er en overskridelse av EUs grense på 10.

Mikroorganismer

Lite giftig (Respirasjonshastighet: > 1000 µg v.s./l).

Mesokosmos

Ikke utført studie.

Biokonsentreringspotensiale i fisk

Moderat potensiale for biokonsentrering (BCF: 89-125), men *rask* utskillelse, DT50 1 d og DT90 3,3 d.

Metabolitter

Ingen metabolitter er identifisert.

1.4 Dokumentasjonens kvalitet

Toksikologi

Den foreliggende dokumentasjon er tilstrekkelig til å foreta en vurdering av virksomt stoff og preparat.

Økotoksikologi

Den foreliggende dokumentasjon er tilstrekkelig til å foreta en vurdering av virksomt stoff og preparat.

Vedlegg

Følgende vedlegg sendes alle ekspertene i VKM Faggruppe 2:

F1: Fullstendig sammensetning av preparatet og formuleringsstoffenes egenskaper (konfidensielt, vedlegges til ekspertene i VKM).

F3: Foreløpig klassifisering og merking.

Følgende vedlegg sendes til ekspertene innen henholdsvis toksikologi og økotoksikologi:

T1/Ø1: Registration Report: Signum, Boscalid and Pyraklostrobin, 2006 (DK)

T2: Toxicology and metabolism. Utdrag av EU DAR 2002

Ø2: List of endpoints, EU 2006 (DE).