Vurdering av plantevernmidlet

Topsin WG - tiofanatmetyl

vedrørende søknad om fornyet godkjenning

Nasjonalt senter for planter og vegetabilsk mat, Ås

Saksbehandlere: Marit Skuterud, Vibeke Lindberg, Pauline Book-Bratbak og Cathrine Waage Tveit

For Vitenskapskomiteen for mattrygghet, faggruppe 2
Mai 2007

Innholdsfortegnelse

1.	**Sammendrag**	**1-1**
1.1	Identitet og fysikalsk/kjemiske data	1-1
1.2	Toksiske effekter og skadepotensiale for menneske	1-1
1.3	Skjebne i miljøet og økotoksiske effekter	1-2
1.4	Dokumentasjonens kvalitet	1-3
2.	**Status for preparatet**	**2-1**
3.	**Agronomi**	**3-1**
3.1	Bruk/virkning	3-1
3.2	Behandlingsmåte og dosering	3-1
4.	**Identitet og fysikalsk/kjemiske data**	**4-1**
5.	**Toksisk effekt og skadepotensiale for menneske**	**5-1**
5.1	Tiofanatmetyl	5-1
	5.1.1 Gentoksisitet	5-1
5.2	Metabolitter	5-2
5.3	Eksponering ved bruk og arbeid med sprøytet kultur	5-3
6.	**Rester i produkter til mat eller fôr**	**6-1**
7.	**Skjebne i miljøet og økotoksiske effekter**	**7-1**
7.1	Tiofanatmetyl	7-1
	7.1.1 Nedbrytning i jord	7-2
	7.1.2 Sorpsjon og mobilitet	7-4
	7.1.3 Nedbrytning i vann	7-7
	7.1.4 Skjebne i luft	7-8
	7.1.5 Effekt på terrestriske organismer	7-8
	7.1.6 Effekt på akvatiske organismer	7-11
7.2	Formuleringsstoffer	7-12
7.3	Topsin WG	7-12
7.9	Eksponering (miljø)	7-13
	7.9.1 Skjebne i miljøet	7-13
	7.9.2 Organismer	7-15
8.	**Dokumentasjonens kvalitet**	**8-1**
	Referanser	**8-1**

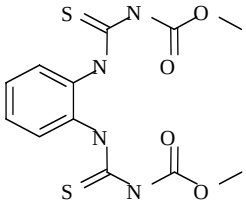
1. Sammendrag

Topsin WG er godkjent og tas opp til ny vurdering. Preparatet søkes godkjent mot soppsykdommer i eple, pære, kirsebær, plomme, kepaløk (beising), purre, kålvekster, prydplanter i veksthus og på friland samt bartreplanter. Normert arealdose er 105 gram per dekar (tilsvarer 73,5 g virksomt stoff per dekar).

1.1 Identitet og fysikalsk/kjemiske data

Preparatnavn	Topsin WG
Virksomt stoff	Tiofanatmetyl
Formulering	Vanndispergerbart granulat
Konsentrasjon av virksomt stoff	714 g/kg
IUPAC-navn	Dimethyl 4,4'-(o-phenylene)bis(3-thioallophanate)
CAS nummer	23564-05-8

Strukturformel



Molekylvekt	342,2 g/mol *Karbendazim: 191,2 g/mol*	
Vannløselighet	Middels: 20 mg/l (20°C) *Karbendazim: 28-36 mg/l ved pH 4 og 5-7 mg/l ved pH 7-8*)	
Damptrykk	Lavt: *Karbendazim:*	$8{,}8 \times 10^{-6}$ Pa (20°C) *9×10^{-5} Pa (20°C)*
Henrys kons.	Lav: *Karbendazim:*	$8{,}1 \times 10^{-5}$ Pa m3/mol *$3{,}6 \times 10^{-3}$ Pa m3/mol (24°C)*
log Pow	Middels 1,45 *Karbendazim: 1,5*	
pKa	7,28 *Karbendazim: 4,2*	

1.2 Toksiske effekter og skadepotensiale for menneske

Det ble gjort en grundig vurdering av tiofanatmetyl i 2001, som er vedlagt denne vurderingen. I den foreliggende vurderingen er det kun vurdert et nytt mikrokjerneforsøk og det er sett nærmere på eksponering for preparatet, samt at det er lagt ved informasjon fra EUs vurdering av metabolitten karbendazim. Tiofanatmetyl er oppført i stofflista med Xn, R20, R43, R68. Stoffet gir ikke punktmutasjoner, er ikke klastogent eller reagerer med DNA, men fører til kromosomavvik som aneuploidi og polyploidi. Karbendazim er oppført i stofflista med T; R46, R60, R61.

1.3 Skjebne i miljøet og økotoksiske effekter

Skjebne i miljøet

Nedbryting i jord
Tiofanatmetyl går raskt over til karbendazim (DT50 1 dag) som er hovedmetabolitten (maks 76 %). Mineraliseringen er lav (0-26 % CO_2), mens bundne rester derimot er høyt (28 – 73 %). Aerob primærnedbryting av tiofanatmetyl er meget høy. Aerob primærnedbryting av karbendazim er middels. Fotolyse: ikke viktig for nedbrytningen. Feltforsøk i Tyskland viser høy til middels nedbrytning av karbendazim.

Sorpsjon/mobilitet
Sorpsjon: lav til høy adsorpsjon i de undersøkte jordtypene. Det er stor usikkerhet i disse verdiene, men de mest realsistiske verdiene tilsvarer lav adsorpsjon. Karbendazim har også stor variasjon og usikkerhet i sorpsjonsverdiene: lav til meget høy adsorpsjon (medianverdien tilsvarer middels adsorpsjon). Kolonneforsøk viser at tiofanatmetyl og karbendazim kommer ut i sigevannet og har derfor mobilitetspotensial. Modellsimuleringer viser likevel at konsentrasjonene i grunnvannet er lave også for karbendazim.

Nedbrytning i vann
Hydrolyse er ikke spesielt viktig for nedbrytningen av tiofanatmetyl i vann, men det er derimot fotolyse. Vann/sediment: Primærnedbrytningen er høy. Mineraliseringen er lav, mens en del går til bundne rester.

Skjebne i luft
Tiofanatmetyl brytes raskt ned ved fotokjemisk oksidativ nedbrytning i luft, og faren for fordampning fra jord er liten.

Eksponering

Jord:
I henhold til en enkel modell anbefalt av EUs arbeidsgruppe FOCUS blir forventet konsentrasjon (PIEC, predicted initial environmental concentration) i jord 0,49 mg tiofanatmetyl/kg (og 0,21 mg karbendazim/kg) ved tilførsel av 73,5 g tiofanatmetyl/daa og 50 % plantedekke.

Overflatevann:
Modeller utviklet av EUs arbeidsgruppe FOCUS beregner forventede konsentrasjoner i overflatevann og sediment i ulike scenarier. Det scenariet som gir de høyeste verdiene (og som slår ut på TER beregninger) er valgt. PIEC for vannfasen blir 45,7 µg tiofanatmetyl/l og 0,9 µg karbendazim/l med sprøyting 1-3 meter fra vannforekomsten.

Grunnvann:
Simulering av konsentrasjoner i grunnvann er også beregnet med FOCUS modell (MACRO), men med nordiske scenarier. Dette gir forventet konsentrasjoner i grunnvann på < 0,005 µg karbendazim/l og ingen tiofanatmetyl.

Terrestriske organismer

Pattedyr
Lite akutt oralt giftig for mus/rotte.

Fugl
Lite akutt giftig både oralt og i diett. Karbendazim har høy kronisk reproduktiv giftighet (NOEL: 26,4 mg/kg kv/d). I følge EUs trinn 1-beregninger for fugl blir $TER_{kronisk}$ = 2,8 ved en dosering på 31,24 g karbendazim/daa. Dette er en overskridelse av EUs grenseverdi på 5 for kroniske effekter.

Bier
Tiofanatmetyl er lite giftig både oralt og ved kontakteksponering.

Andre leddyr
Det er effekter av tiofanatmetyl på opptil 100 % dødelighet i laboratoriestudier på rovmidd (*A.potentillae*) og blomsterflue, ved doser lavere enn NAD. Preparatet er testet på andre arter, og er ikke skadelig for snylteveps og rovmidd (*T.pyri*).

Meitemark
Tiofanatmetyl er lite akutt giftig, men preparatet er akutt giftig, og får en TER for akutt eksponering på 46. Karbendazim er meget akutt giftig, og får en TER på 26. TER for akutt eksponering overskrider ikke EUs grenseverdier på 10.
Kronisk er tiofanatmetyl og karbendazim meget giftig (med henholdsvis EC10: 0,85 mg v.s./kg jord og NOEC: 1 mg/kg jord), og TER er henholdsvis 2 og 5, som er en overskridelse av EUs grenseverdier på 5.

Akvatiske organismer

Preparatet er generelt mindre giftig akvatisk enn virksomt stoff, men for dafnier er preparatet mer giftig.

Tabell 1: Oversikt over de mest sensitive endepunktverdiene akvatisk

Organisme	Testforbindelse	Endepunktverdier	
		Akutt (LC50, mg/l)	Kronisk (NOEC, mg/l)
Fisk	tiofanatmetyl	1,1	0,32
	karbendazim	0,83	0,011
Dafnier	tiofanatmetyl	5,4	0,06 *
	karbendazim	0,15	0,02 *
Alger	tiofanatmetyl	0,8	0,25
	karbendazim	0,34	
Sedimentlevende org.	tiofanatmetyl		0,5
	karbendazim		0,016

* Verdiene er fra et studie på Topsin, målt karbendazim og tiofanatmetyl omregnet fra nominell preparatkonsentrasjon.

For å beregne TER-verdier brukes PEC-verdier fra simuleringer med FOCUS SW trinn 3 (scenarier i frukt).

TER-verdier overskrider EUs grenseverdier for tiofanatmetyl og fisk (akutt TER 24), ellers overskrides ikke grenseverdiene akvatisk verken akutt eller kronisk.

Biokonsentreringspotensiale i fisk
Moderat potensiale for biokonsentrering (BCF: 27), men rask utskillelse (94 % utskilt etter 14 dager i rent vann).

1.4 Dokumentasjonens kvalitet

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

2. Status for preparatet

Saksnummer	04/13165
Virksomt stoff	Tiofanatmetyl
Preparatnavn	Topsin WG
Tilvirker	Nisso Chemical Europa GmbH
Importør	NORGRO AS
Konsentrasjon av virksomt stoff	700 g/kg
Formulering	Vanndispergerbart granulat
Pakningsstørrelse	1 kg
Type preparat	Soppmiddel
Type sak	Revurdering
Søknadsdato	20.10.2006
Forrige godkjennings-periode utløp	31.3.2007
Sist vurdert	26.9.2001, sak 6/01 og 71/01
Krav	Ved forrige behandling ble det satt fram krav om innlevering av følgende dokumentasjon ved eventuell søknad om fornyet godkjenning:

Topsin WG:
• Effekter på alger, dafnier og fisk

Formuleringsstoffer:
• Helse-, miljø- og sikkerhetsdatablad for alle formuleringsstoffene må oppdateres i henhold til gjeldende forskrift, bl a inkludert CAS-nr, 2 gentoksisitetsforsøk (et tilbakemutasjonsforsøk i bakterier og et forsøk for kromosomforstyrrelser) og et subkronisk forsøk (28 eller 90 dagers), samt økotoksikologisk dokumentasjon (akutt giftighet for dafnier og fisk, veksthemming på al-ge, bakteriehemmende effekt, lett nedbrytbarhetstest og screeningforsøk med hensyn på ads-orpsjon/desorpsjon).

Tiofanatmetyl:
Helse:
• Gentoksisitet: in vivo-forsøk på kjønnsceller.
• Alle forsøk som er vurdert i EU men ikke mottatt i Norge må sendes inn. A- og B-skjema må oppdateres.

Miljø:
• Nedbrytning i vann/sedimentsystem (innsendt forsøk ikke godkjent)
• DT50 og DT90 for karbendazim i 3 jordtyper
• DT50 og DT90 ved 10°C, både for tiofanatmetyl og karbendazim
• Anaerob nedbryting
• Fotolyse jord, karbendazim
• Reproduksjonsgiftighet for fugl
• Subletale effekter på meitemark for karbendazim
• Giftighetsforsøk på 2 standardarter leddyr pluss to andre arter som er relevante for bruksområdet
• Effekter på jordlevende leddyr (spretthaler)
• Effekt på alger

• Effekter på sedimetlevende invertebrater
• Tidlig livsstadietest på fisk.

I tillegg skal følgende forsøk som er omtalt i EU-monografien og som ikke er mottatt i Norge sendes inn:

Anonym. 1981. EG:AIIA-7.1.1.1.1: BOD95-00480.
Anonym. 1989. EG:AIIIA-10.5: ANA96-00058.
Anonym. 1995. EG:AIIA-2.9: WAS96-00055.
Baer. 1992. WAT95-50228 (dafnier).
Baer. 1993. WAT94-01358 (fisk).
Bettencourt, M.J. 1993. EG:AIIA-8.2.1: WAT95-50821.
Bieber, W.-D. 1992. EG:AIIA-7.1.3.2: BOD95-00491.
Birgler, F. og Waldburger, M. 1990. EG:AIIIA-10.5: ANA96-00059.
Brasse, D. 1982. EG:AIIA-10.4.1: BIE96-00064.
Bürkle. 1989. BOD96-00152 (nedbrytning).
Dohmen. 1989. BMF95-00097 (mikroorganismer).
Dohmen. 1989. WAT95-50304 (mikroorganismer).
Dohmen, G.P. 1996. EG:AIIA-8.4.1: ARW96-00126.
Douglas og Handley. 1987. WAT94-01344 (alger).
Fischer. 1988. WAT94-01331 (dafnier).
Fischer. 1988. WAT94-01332 (dafnier
Fischer. 1988. WAT94-01333 (dafnier).
Fischer. 1988. WAT94-01334 (dafnier).
Fischer. 1988. WAT94-01335 (fisk).
Fleeker, J.R. et al. 1974. EG:AIIA-7.1.1.1.1: BOD96-00154.
Gerhardt. 1989. BMF95-00096 (mikroorganismer).
Gildemeister, H. et al. 1981. EG:AIIA-7.1.1.2.1: BOD95-00446.
Goerlitz et al. 1982. WAS95-00192 (hydrolyse).
Gorbach, S. og Thier, W. 1989. EG:AIIA-7.1.3.1: BOD95-00490.
Gottesbüren. 1995. LUF96-00043 (fotolyse).

Görlitz, G. og Klöckner, Ch. 1986. EG:AIIA-7.1.2: BOD95-00451.
Handley, J.W. et al. 1989. EG:AIIA-8.2.5: WAT95-50307.
Hassan, S.A. et al. 1983. EG:AIIIA-10.5: ANA96-00062.
Helweg, A. 1977. EG:AIIA-7.1.1.1.1: BOD95-00444.
Heusel. 1991. WAT94-01330 (alger).
Hutton. 1985. WAT94-01342 (bioakkumulering).
Hutton. 1988. WAT94-01346 (dafnier).
Keller, W. 1990. EG:AIIA-7.1.3.1: BOD95-00489.
Krebs, B. og Baedelt, H. 1990. EG:AIIA-7.1.1.2.1: BOD95-00450.
Putt, A.E. 1992. EG:AIIA-8.2.4: WAT95-50820.
Schwab, W. 1992. EG:AIIA-2.9: WAS95-00187.
Shiotani, H. 1992. EG:AIIA-7.1.2: BOD95-00653.

Soeda, Y. og Nomura, O. 1986. EG:AIIA-2.9: WAS96-00078.
Soeda, Y. og Shiotani, H. 1987. EG:AIIA-2.9: WAS95-00199.

Omsetning

Tiofanatmetyl har vært på det norske markedet siden 1986, og er godkjent i Topsin WG. Gjennomsnittlig omsetning av virksomt stoff de siste 5 år var 918 kg per år. Tabellen nedenfor viser utviklingen i omsetningen fra 1997 til 2006.

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
tiofanatmetyl	810	1030	1537	801	1583	831	1311	767	770	910

Status i EU

Tiofanatmetyl er inkludert på EU's positivliste

Land	Kultur	Behandlingsfrist
Sverige	Høstkorn, prydvekster og i grasmatter.	Høstkorn: senest på 2-nodiestadiet.
Andre EU-land	Alle bortsett fra LU, DE, LV og LT	

3. Agronomi

Teksten i dette kapitlet er hentet fra Bioforsk Plantehelse sin agronomiske vurdering samt etikettforslag fra importør.

3.1 Bruk/virkning

Bruksområde: Eple, pære, kirsebær, plomme, kepaløk, purre, kålvekster, prydplanter i veksthus og friland samt bartreplanter.

Virkeområde: Fusarium, mjøldogg, skurv, kjølelagersopp, gråskimmel. storknolla-råtesopp, monilia, rot- og rothalsråte i prydplanter (Rhizoctonia, Thielaviopsis, Cylondrocladioum m.fl.)

Virkemåte: Tiofanatmetyl er et systemsk middel som transporteres oppover i planten. Det må vannes ut for å få effekt i røtter. Preparatet har både forebyggende og noe kurativ virkning.

Virkemekanisme: Benzimidasolene påvirker mitosen i soppceller, og dette forstyrrer cellesyklusen og fører til død. Tiofanatmetyl brytes ned og omfordeles i planten til metabolitten karbendazim, som sannsynligvis er den virksomme forbindelsen. Lavere konsentrasjonen hindrer vekst hos sensitive arter mens høyere konsentrasjoner reduserer spiring.

Nytteorganismer/ Integrert plantevern: Veksthus: Tiofanatmetyl er rapportert skånsomt mot noen nytteorganismer som *Hypoaspis spp*., men mindre skånsomt for ande som nematoder og *Encarsia* formosa. I prydplanter anbefales det derfor å vente minst en uke etter behandling med tiofanatmetyl før en tilsetter nyttedyrene

Resistens: Resistens er kjent, og ensidig bruk av preparatet bør unngås. I frukt må preparatet ikke brukes mer enn en gang per vekstsesong.

3.2 Behandlingsmåte og dosering

Kultur	Skadegjører	Dosering/daa	Tidspunkt
Eple og Pære	Grå Monilia (gråskimmel, mjøldogg og skurv) Kjølelagersopp på eple	70 g i 100 liter vann	Under blomstring 14 dager før høsting
Kirsebær og plomme	Grå Monilia (heggflekk i kirsebær)	70 g i 100 liter vann Ved tåkesprøyte kan konsentrasjonen økes 5-7 ganger.	Under blomstring.
Kepaløk	Gråskimmel og fusarium	Dypp løken i 240 g pr. 100 liter vann. Konsentratbeising av setteløk: 30 g i 2–10 liter vann pr. dekar.	Før setting.
Purre	Mot Fusarium og gråskimmel	15 g i 10 liter vann og 2,5 liter væske pr. m^2.	Like etter såing og/eller like før utplanting.
Kålvekster	Rotbrannsopper, svartskurv, klumprot m.fl.	15 g i 10 liter vann like etter såing og 70 g i 10 liter vann like før utplanting og 2,5 liter væske pr. m^2.	Like etter såing og/eller like før utplanting.

Kultur	Skadegjører	Dosering/daa	Tidspunkt
Urteaktige prydvekster på friland og i veksthus	Rot- og rothalsråter og visnesyke forårsaket av Fusarium. Thielaviopsis, Rhizoctonia, Verticillium, Phialophora, Cylindrocladium, gråskimmel, lignoser m.fl.	Vann med 7 g i 10 liter vann. Tilfør vekstmediet 2–4 liter væske pr. m^2 ved planting og gjenta behandlingen med 2–3 ukers mellomrom.	
	Fusarium, Penicillium, Sclerotinia og gråskimmel på blomsterløk og knoller.	30 g i 10 liter vann. Dypp løk og knoller i løsningen i 15–20 minutter like før legging	Før planting.
Bartreplanter	Mot fallesyke, filtsyke, grankingel, gråskimmel og diverse andre sopper:	110 g i 30–50 liter vann pr. daa.	Sprøyt 2–3 ganger med 3 ukers mellomrom ved angrep og før innlegging på lager.

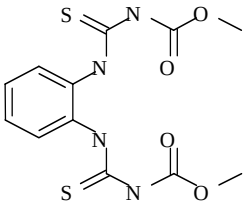
NAD

Med bakgrunn i preparatets dosering i eple foreslås normert arealdose (NAD) fortsatt satt til 105 g/daa. Dette tilsvarer 73,5 g v.s./daa.

Spredeutstyr

Tåkesprøyte i kjerne- og steinfrukt, konsentratbeising av kepaløk ved dyser i nedføringsrøret i settemaskinen samt dypping av setteløk, brusevanning i purre og håndholdt utstyr i kålvekster (før utplanting). Håndholdt utstyr i prydplanter i veksthus og på friland.

4. Identitet og fysikalsk/kjemiske data (tiofanatmetyl)

IUPAC-navn	Dimethyl 4,4'-(o-phenylene)bis(3-thioallophanate)
CAS nummer	23564-05-8
Strukturformel	
Molekylvekt	342,2 g/mol *Karbendazim: 191,2 g/mol*
Vannløselighet	Middels: 20 mg/l (20°C) *Karbendazim: 28-36 mg/l ved pH 4 og 5-7 mg/l ved pH 7-8*
Damptrykk	Lavt: $8{,}8 \times 10^{-6}$ Pa (20°C) *Karbendazim: 9×10^{-5} Pa (20°C)*
Henrys konstant	Lav: $8{,}1 \times 10^{-5}$ Pa m3/mol *Karbendazim: $3{,}6 \times 10^{-3}$ Pa m3/mol (24°C)*
log Pow	Middels: 1,45 *Karbendazim: 1,5*
pKa	7,28 *Karbendazim: 4,2*
Strukturaktivitets-sammenheng	-

5. Toksisk effekt og skadepotensiale for menneske

5.1 Tiofanatmetyl

Det ble gjort en grundig vurdering av tiofanatmetyl i 2001, som er vedlagt denne vurderingen (T1). I den foreliggende vurderingen er det kun vurdert et nytt mikrokjerneforsøk og det er sett nærmere på eksponering for preparatet, samt at det er lagt ved informasjon fra EUs vurdering av metabolitten karbendazim (se vedlagte "Final review report, European Commision, 5.jan 2007", vedlegg T2).

5.1.1 Gentoksisitet

Ved forrige vurdering ble det krevd *in vivo* forsøk på kjønnsceller på tiofanatmetyl. Dette har vi ikke mottatt, men vi har mottatt og vurdert et nytt mikrokjerneforsøk med tiofanatmetyl hvor karbendazim ble brukt som positiv kontroll:

Mikrokjerneforsøk på mus:
Et nytt mikrokjerneforsøk på mus ble utført med tiofanatmetyl hvor karbendazim ble brukt som positiv kontroll. Målet med forsøket var å se om tiofanatmetyl ville gi mutagene effekter i mus etter oral eksponering. Det ble også undersøkt hvilke serumkonsentrasjoner av karbendazim som ble oppnådd etter *in vivo* eksponering med tiofanatmetyl. Først ble det utført et dosebestemmende forsøk. Det ble ikke sett noen dødsfall eller kliniske symptomer etter at forsøksdyra fikk en dose på 2000 mg/kg kv av tiofanatmetyl. De valgte dosenivåene ble som følge av dette 500, 1000 og 2000 mg/kg kv.

Plasmanivåer av tiofanatmetyl og karbendazim en time etter dosering:

Dosenivå (Tiofanatmetyl)	Plasmakonsentrasjon av tiofanatmetyl	Plasmakonsentrasjon av karbendazim
500 mg/kg kv	5,475 µg/ml	2,033 µg/ml
1000 mg/kg kv	5,370 µg/ml	3,085 µg/ml
2000 mg/kg kv	7,201 µg/ml	2,776 µg/ml

Generelt ble det sett et lavere nivå for karbendazim i forhold til tiofanatmetyl i plasma. Prøvene ble tatt en time etter dosering, etter det sank plasmakonsentrasjonene raskt.

Forekomst av mikrokjerner per 2000 umodne erytrocytter som ble undersøkt (etter 48 timer ble det ikke målt for karbendazim):

Prøvetaking-stidspunkt	Behandling	Dose (mg/kg kv)	Forekomst
24 timer	Kontroll	0	1,3
	Tiofanatmetyl	500	4,2**
	Tiofanatmetyl	1000	3,8**
	Tiofanatmetyl	2000	6,3**
	Karbendazim	1000	24,5**
48 timer	Kontroll	0	1,2
	Tiofanatmetyl	500	3,1**
	Tiofanatmetyl	1000	5,0**
	Tiofanatmetyl	2000	5,6**

** statistisk signifikant, $p < 0,001$.

Det ble ikke observert noen uventede dødsfall eller sett noen kliniske tegn til toksisitet. Det ble sett en signifikant økning i antall mikrokjerner ved alle tre doser tiofanatmetyl. Økningen var mye mindre enn for karbendazim. Det var ikke mulig å gjennomføre kvalitiative undersøkelser av mikrokjernene for å se på om mekanismen er den samme som for karbendazim (Proudlock 1999).

Konklusjon: Det ble sett en svak økning i antall mikrokjerner i unge blodceller ved behandling med tiofanatmetyl selv om økningen var mye mindre enn for karbendazim. Man antar at mekanismen er den samme som for karbendazim, men det var ikke mulig å fastslå sikkert. Det ble ikke fastsatt en NOAEL siden det ble brukt høye doser. For å unngå ytterligere bruk av forsøksdyr har man i EU brukt forsøk utført med karbendazim for å fastsette NOEL eller en terskelverdi for aneugene effekter *in vivo.*
Litteratursøk har avdekket et forsøk som støtter de ovennevnte funn. I et forsøk ble det sett en svak men signifikant økning i hyppigheten av mikrokjerner i forhold til kontrollverdier for både tiofanatmetyl og karbendazim, hvor tiofantametyl viste seg å være mindre effektiv enn karbendazim (Barale et al, 1993).

Tiofanatmetyl er oppført i Stofflista med Xn; R20, R43, mut3;R68. Stoffet gir ikke punktmutasjoner, er ikke klastogent eller reagerer med DNA, men fører til kromosomavvik som aneuploidi og polyploidi.
Metabolitten karbendazim er oppført i Stofflista med T; mut2;R46, kat2;R60-R61. ”The Scientific Committee on Plants” kom i 2001 til den konklusjonen at en mulig terskelverdi for den aneugene effekten for tiofanatmetyl og karbendazim kan finnes både i meiotiske og mitotiske celler. Dette synet ble støttet på et møte i EUROTOX i 2002, hvor det ble slått fast at ”virkningsmekanismen bak de mutagene effektene er hemming av tubulinpolymerisering. Siden det er flere kopier av tubulin tilstede i i prolifererende celler vil det ikke kunne ses en toksisk effekt ved lave konsentrasjoner av tiofanatmetyl og karbendazim, og man forventer å kunne bestemme en NOAEL-verdi samt AOEL og ADI”.

5.2 Metabolitter

Karbendazim

Karbendazim er den viktigste metabolitten til tiofanatmetyl. Karbendazim er godkjent som virksomt stoff i EU, og det er grundig undersøkt. Under følger en kort oppsummering av karbendazims viktige egenskaper, for mer utfyllende informasjon se vedlegg T2.

Absorpsjon — Absorpsjonen var rask og ca 80% av karbendazim ble absorbert og gjenfunnet i urin og avføring etter 72 timer.

Distribusjon — Det var utstrakt fordeling til vev, høyest nivåer i lever og nyre.

Utskillelse — Det var rask utskillelse av karbendazim, 60% via urinen og 35% via avføring etter tildeling 10 dager etter hverandre.

Metabolisme — Karbendazim omdannes i hovedsak til 5-hydroksymetyl benzimidazol karbamat (5-OH-MCB), konjugert som enten glukoronider eller sulfater.

Akutt toksisitet — Karbendazim er ikke farlig ved innånding, hudkontakt eller svelging Symptomene som ble sett var vekttap, tåredannelse, kortpustethet, høy gange (”high gait”), ujevn pels og diaré. Det er ikke vist at Karbendazim har irriterende eller allergifremkallende egenskaper. Degenerative endringer i testiklene og bitestiklene ble sett etter orale doser ≥ 1000 mg/kg kv.

Gentoksisitet — Karbendazim ble klassifisert som mutagen i klasse 2 med R46 i 2000 pga de aneugene egenskapene til stoffet. Karbendazim virker gjennom å binde seg til tubulin og forstyrrer dannelsen av det mitotiske spindelapparatet For aneugene stoffer av denne typen er det kjent at det finnes en terskelverdi for den mutagene aktiviteten. Terskelverdien for

den aneugene aktiviteten *in vitro* ble satt til 0,2-0,6 g/mg. NOEL for induksjon av aneuploidi *in vivo* er satt til 50 mg/kg kv. **Karbendazim er klassifisert som arvestoffskadelig med T; R46.**

Subkronisk/kronisk toksisitet

Ved subkronisk eksponering var de viktigste effektene som ble sett økt levervekt, økt blodkoaguleringstid, økt vekt av skjoldbruskkjertel og hjertet. Den lavest relevante orale NOAEL-verdien sett ved subkronisk eksponering var 300 ppm (10 mg/kg kv/dag) basert på et 90-dagers forsøk med hund hvor effektene som ble sett var redusert blodkoagulerings tid og økt vekt av lever, skjoldbruskkjertel samt hjertet.

Ved kronisk eksponering var de viktigste effektene som sett økt levervekt samt hemmet spermatogenese i testiklene. Den lavest relevante NOEL-verdien var 500 ppm (22 mg/kg kv/dag) basert på et to års rotteforsøk hvor det ble sett økt levervekt, økning i SAP og ALAT, leverskader, anemi, redusert kroppsvekt.

Kreftfremkallende potensiale

Det ble sett en økning i antall leversvulster i forsøk med to sensitive musestammer (CD-1 mus og swiss mus), ingen økt svulsthyppighet i en tredje stamme (NMRKf-mus) og heller ikke i to rotteforsøk Karbendazim ble ikke funnet å være kreftfremkallende.

Reproduksjonstoksisitet og teratogenese

De viktigste reproduksjonstoksiske effektene som ble sett var nedsatt fruktbarhet, nedsatt testikkel- og bitestikkelvekt, nedsatt spermproduksjon og redusert spermtall . Lavest relevante NOAEL med hensyn til effekter på forplantningsevnen var 2000 ppm (100 mg/kg kv/dag) i rotte basert på redusert vekt av avkom (pup weight). Lavest relevante NOAEL med hensyn til utviklingstoksisitet var 10 mg/kg kv/dag basert på effekter som økt resorpsjonsrate, redusert fostervekt, redusert antall foster og økt hyppighet av skjelettvariasjoner. **Karbendazim er klassifisert som reproduksjonsskadelig med T; R60, R61.**

Forsinket nevrotoksisitet

I et forsøk med 500, 2500 og 5000 mg/kg karbendazim gitt til hvite høner ble kliniske symptomer ble sett ved 500 mg/kg i form av lett spyttavsondring (1 høne), 2500 mg/kg (enda svakere spyttavsondring hos 1 høne) og 5000 mg/kg (spyttavsondring hos to høner som døde). I høydosegruppa ble det i tillegg sett forbigående tegn til systemisk toksisitet som dårlig kontroll over muskelbevegelser (ataksi) og svakhet i ben (leg weakness). Det ble ikke sett noen tegn til nevropati ved histologisk undersøkelse.

5.3 Eksponering ved bruk og arbeid med sprøytet kultur

Eksponering ved bruk

NAD for Topsin WG er satt til 105 g/daa (basert på tåkesprøyting i frukt). Sprøytemetoden(e) for de søkte bruksområdene er traktormontert tåkesprøyte (frukt på friland samt bartrær) og ryggtåkesprøyte (bartrær). Forventet eksponering er beregnet vha. 3 modelleringer, oppsummert i tabellen nedenfor. Eksponeringen er sammenlignet med en foreslått AOEL for tiofanatmetyl på 0,08 mg/kg kv/dag (basert på ett års forsøk med hund).

Annen eksponering ved bruk vil være dypping av setteløk (kepaløk), brusevanning over såkasser (purre, kålvekster, prydplanter), dypping av knoller og løk (prydplanter). I tillegg er det i enkelte tilfeller sveiset på et 3 meter høyt tårn på åkersprøyta slik at de kan sprøyte over rekkene med juletrær. Det finnes ingen modeller for disse eksponeringsmåtene i dag.

Beregnet eksponering ved bruk av traktormontert tåkesprøyte (frukt på friland, bartrær).

Modell*	Total absorbert dose (mg/kg kv/dag)							% av foreslått AOEL uten verne-utstyr	% av foreslått AOEL med fullt verne-utstyr
	Uten verne utstyr	Hansker utbl	Hansker utbl/spr	Hansker utbl/spr + maske utbl	Hansker utb/spr + overtr.-dress spr	Hansker utb/spr+ maske utbl/spr	Hansker utb/spr+ maske utbl/spr + overtrekk spr		
Europoem * *Note indicative values*	0,27	0,27	0,21	0,20	0,05	0,20	0,05	337,5	62,5
UKPoem ”solid” formulering (med tysk ubl. data 75 percentil) **	0,15	0,11	0,09	0,07	-	-	-	187,5	-
Tysk modell, 75 percenti ***	0,19	0,16	0,15	0,13	0,04	0,13	0,02	237,5	25

Beregnet eksponering ved bruk av håndholdt utstyr utendørs (bartrær på friland)

Modell*	Total absorbert dose (mg/kg kv/dag)							% av foreslått AOEL uten verne-utstyr	% av foreslått AOEL med fullt verne-utstyr
	Uten verne utstyr	Hansker utbl	Hansker utbl/spr	Hansker utbl/spr + maske utbl	Hansker utb/spr + overtr.-dress spr	Hansker utb/spr+ maske utbl/spr	Hansker utb/spr+ maske utbl/spr + overtrekk spr		
Europoem,håndholdt utstyr utendørs, upwards **Note indicative values*	3,83	3,83	3,47	3,47	0,78	3,41	0,7	4787,5	875
UK Poem Utendørs, high level target**	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tysk modell, 75 percenti (håndholdt utendørs, high level)***	2,26	1,22	1,04	1,04	0,22	0,97	0,14	2825	175

Felles parametre for alle modellene og bruksområder: Dermal absorpsjon, 10%, sprøytetid 6 timer, sprayvolum 1500 l/Ha, NAD = 105 g/daa.
*Sprøyteareal 5 ha (simulering av norske forhold for steinfrukt, kjernefrukt på friland og bartreplanter på friland) og kroppsvekt 60 kg. Med Europoem var det manglende data og indikative verdier ved bruk av Europoem både for traktormontert tåkesprøyting og håndholdt utstyr.
** Sprøyteareal 5 Ha. Kroppsvekt 60 kg. Kan ikke velge maske under sprøyting. Det er ikke mulig å gjøre beregninger for UK Poem utendørs, high level target på håndholdt utstyr.
***Sprøyteareal 5Ha.. Kroppsvekt 60 kg. Kan ikke velge maske under sprøyting.

Beregnet eksponering varierer fra 0,15 til 0,27 mg/kg kv/dag ved traktormontert tåkesprøyting i frukt og bartrær uten bruk av verneutstyr, dvs overskridelse av AOEL (0,08 mg/kg kv/dag) for tiofanatmetyl for alle 3 modeller. Eksponeringen kommer derimot under AOEL (0,05 mg/kg kv/dag, dvs 62% av AOEL) ved bruk av hansker under utblanding og sprøyting samt overtrekksdress under sprøyting med Europoem. Europoem gir kun indikative verdier i dette tilfellet, dvs. at det er for få datapunkter i modellen som dekker dette scenariet. Svakheten med de andre modellene er at det ikke gis en tilsvarende melding ved manglende datagrunnlag i modellen. Med UK Poem vil man komme under AOEL ved å bruke maske under utblanding samt hansker ved utblanding og sprøyting. Med Tysk modell (75 percentilen) vil man komme under AOEL ved å bruke overtrekksdress samt hansker ved utblanding og sprøyting.

Beregnet eksponering av bartreplanter viser at man ikke kommer under AOEL uten verneutstyr for noen av modellene ved bruk av håndholdt utstyr utendørs. Med Europoem og Tysk modell (75 percentilen) får man en overskridelse av AOEL selv med bruk av fullt verneutstyr, men Europoem gir kun indikative verdier i dette tilfellet også.

Eksponering ved arbeid med sprøytet kultur:
Det er innlevert beregninger som viser eksponering ved arbeid med sprøytet kultur uten bruk av verneutstyr. Beregningene viste systemisk og dermal eksponering som varierte fra 0,0063-0,0252 mg/kg kv/dag for 2-8 timers eksponering, dvs langt under AOEL for tiofanatmetyl. Dersom man sammenlikner med AOEL (0,02 mg/kg kv/dag korrigert for innholdet i frukt som ble målt til å være 33,4%) for karbendazim ser man at eksponeringen er godt under her også. Vil likevel henvise til anbefalt verneutstyr dersom en går inn i behandlet område, eller håndterer behandlede plantedeler i en periode på 24 timer etter sprøyting, siden preparatet er klassifisert som allergifremkallende.

Eksponering ved opphold i sprøytet kultur:
Mulige eksponeringsmåter for andre som måtte oppholde seg i kulturene under sprøyting er eksponering dermalt eller ved inhalasjon, og vil for det meste komme pga avdrift. Tilvirker har gjort beregninger for slik eksponering (høye kulturer, traktormontert utstyr). I beregningene har man beregnet for en person på 60 kg, med en avstand på 5-10 m til kilden, det er brukt 10% dermal absorpsjon. Beregningene gav verdier på 0,004 og 0,0019 mg/kg kv/dag for henholdsvis 5 og 10 meter avstand. Dette tilsvarer henholdsvis 5,5 og 2,4% av AOEL for tiofanatmetyl.

Direkte målinger av simulert ”bystander-eksponering” i frukttrær over et område på 0,9 ha og et sprayvolum på 470 L/ha, har blitt gjort i UK. PÅ bakgrunn av dette har tilvirker utført beregninger av bystander-eksponering for Topsin WG. Avstand til eksponeringskilden var 8 m. Potensiell dermal eksponering var satt til 13 mL sprayløsning. Gjennomsnittlig luftkonsentrasjon var på 0,006 mL sprayløsning/m³. Eksponeringsberegningen gav en verdi på 0,016 mg/kg kv/dag, og dette tilsvarer ca 20% av systemisk AOEL (tiofanatmetyl) på 0,08 mg/kg kv/dag. Her er det brukt ”worst case” i forbindelse med eksponeringsområde på huden. Det vil antakelig være for konservativt å anta at hele huden eksponeres, og det vil være mer realistisk å anta at 20-25% av huden vil kunne eksponeres i den simulerte eksponeringen.

Konklusjon og sammendrag eksponering, Topsin WG:
Beregnet eksponering overskrider AOEL i samtlige modeller ved bruk av håndholdt utstyr utendørs (bartrær på friland) både med og uten verneutstyr. Med Europoem var det kun indikative verdier og det er ikke mulig å gjøre eksponeringsberegninger med UK-modellen for håndholdt utstyr utendørs (oppover). Ved bruk av traktormontert

tåkesprøyte kommer man under AOEL ved å bruke hansker ved utblanding og sprøyting samt overtrekksdress. Europoem gir kun indikative verdier her. UK poem gir beregninger som viser at man kommer under AOEL ved å bruke hansker under utblanding og sprøyting samt maske under utblanding.

Tilvirkers beregninger for arbeid med sprøytet kultur uten verneutstyr viser akseptabel eksponering ved sammenlikning med AOEL for tiofanatmetyl samt (korrigert) AOEL for karbendazim, (som var lavere enn for tiofanatmetyl). Men det anbefales likevel å bruke verneutstyr i en periode på 24 timer etter sprøyting. Tilvirkers beregninger for opphold i sprøytet kultur viser eksponering under AOEL for tiofanatmetyl. Direkte målinger av ”bystander” eksponering viste også akseptable verdier i forhold til AOEL for tiofanatmetyl.

6. Rester i produkter til mat eller fôr

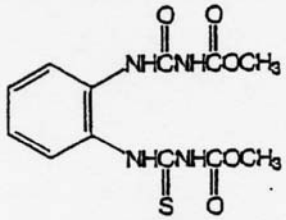
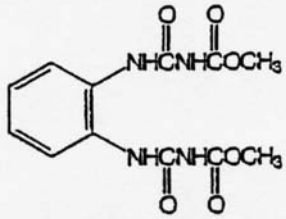
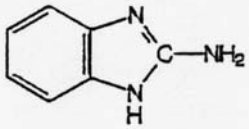
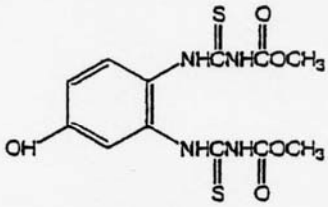
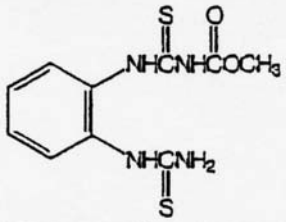
Er ikke tatt med i denne rapporten.

7. Skjebne i miljøet og økotoksiske effekter

Vurderingen er en oppsummering fra sist vurdering (Ø1) med mer fokus på metabolitten karbendazim. I tillegg er det tatt inn de nye studiene som ble krevd sist. Disse er som regel beskrevet mer nøye i DAR (Ø2) og i addendum (addendum 7, 2003 = Ø3). I tillegg brukes ”final review report, European Commision” på karbendazim og ”list of endpoint” derfra (jan 2007 = Ø4) for å gi ekstraopplysninger om karbendazim der vi ikke har mottatt studier. NAD er 105 g/daa som tilsvarer 73,5 g v.s./daa (ut fra eple).

7.1 Tiofanatmetyl

Tabell 7.1.1. Oversikt over metabolittene nevnt i økotoksvurderingen. Karbendazim og to nye metabolitter (M1 og M2) er ikke med i denne oversikten, men strukturformelen til disse vises i figur 7.1.1.1.

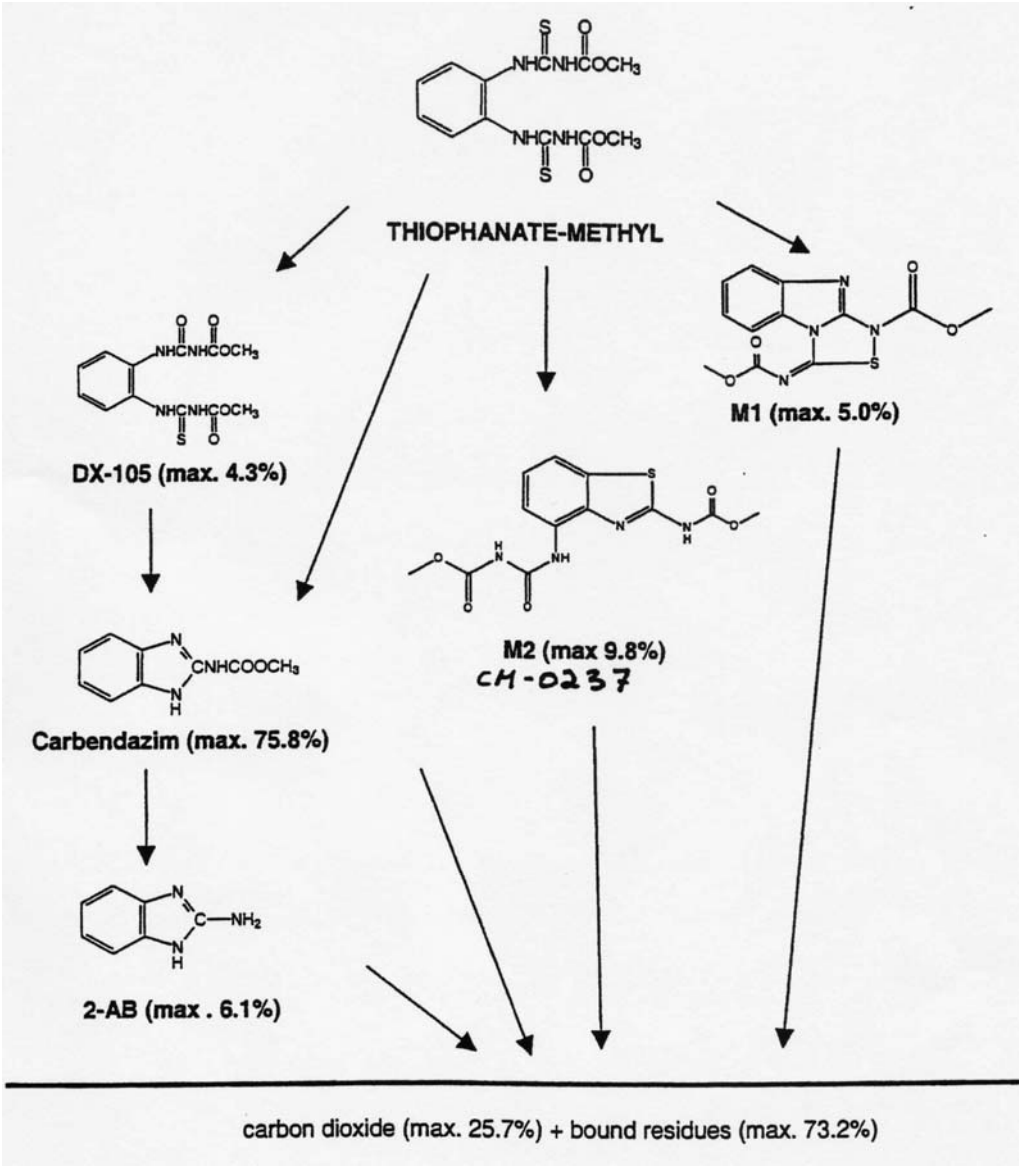
Chemical Name / Sponsor Code	Chemical Structure
Methyl-N-[2-N'-methoxy carbonylthioureido)phenyl-amino carbonyl] carbamate DX-105	
Dimethyl[(1,2-phenylene) bis(imino carbonyl)] bis (carbamate) FH-432	
2-Aminobenzimidazole 2-AB	
Dimethyl [(1,2-(4-hydroxyphenylene) bis (imonocarbonothioyl)] bis (carbamate) 4-OH-TM	
[2-(N-methoxy carbonyl thioureido) phenylene] thiourea AV-1951	

www.mattilsynet.no

7.1.1 Nedbrytning i jord

Nedbrytningsveier

Tiofanatmetyl går raskt over til karbendazim (MBC) som er hovedmetabolitten (maks 76 %). I et nyinnlevert studie er det også funnet 2-AB (< 6 %), M2 (maks 10 %) og M1 (maks 5 %). Ellers finnes det mindre mengder av metabolittene DX-105 og FH-432 i de andre studiene. Mineraliseringen er lav i forhold til den raske nedbrytningen av tiofanatmetyl, med 0,2-26 % CO_2 ved forsøkets slutt (28-120 dager). Andel bundne rester er derimot høy med 28 - 73 % ved forsøkets slutt. De høye konsentrasjonene av karbendazim går ned utover i forsøket: fra 63-76 % (dag 3-7) ned til 3-24 % (dag 120). Se tabell 7.1.1.1 for flere opplysninger.



Figur 7.1.1.1 Foreslått nedbrytningsvei for tiofanatmetyl under aerobe forhold i jord.

Aerobe forhold

Primærnedbrytingen er meget høy, DT50: < 1 døgn. I noen jordtyper virker nedbrytningen litt saktere, men der det er beregnet DT90 ligger den på 1,6 - 2,4 dager. **DT50 for karbendazim og M2** ble beregnet i det nyinnleverte studiet på morstoffet til henholdsvis **23-58 dager og 4,5- 86 dager** (se tabell 7.1.1.2). Ved sist vurdering var det beskrevet egne studier på nedbrytning av karbendazim. Disse studiene har vi ikke mottatt, og er derfor ikke tatt med i denne vurderingen. I EU sin "list of endpoint" (Ø4) er DT50: 25 – 502 dager.
I forsøk med 15 °C reduseres nedbrytningen (DT50 $\leq$ 7 dager) av tiofanatmetyl (se tabell 7.1.1.1).

Tabell 7.1.1.1 Oversikt over de aerobe nedbrytningsforsøkene utført med tiofanatmetyl. Karbendazim er i tabellen forkortet til MBC

	Silt loam	Clay loam	Sandy loam	Aichi, siltig sand	Odawara, mellomleire	Odawara, mellomleire	Oiso, lettleire	Oiso, lettleire
Varighet (antall dager)	120	120	120	64	21/ 28	64	21/28	64
Sand (%)	19	22	58	78	58	58	45	45
Silt (%)	61	44	33	10	24	24	22	22
Leire (%)	20	34	9	12	18	18	33	33
pH	5,8	7,5	6,5	6,3	7,4	7,4	5,7	5,6
Org.C.	2,0	3,0	1,3	0,35	0,99	0,99	2,44	2,44
CEC	9	36	10	8	36	36	31	36
MWHC (g/100 g jord)	61	66	38	-	-	-	-	-
Fuktighet under forsøket (% av MWHC)	46	46	46	40	50	40	50	40
Temp. (°C)	20	20	20	22	25 / 15	22	25 /15	22
DT50, dager (1.ordens)	**0,5**	**0,7**	**0,6**	0 % igjen etter 64 dager	28 / 51 % igjen etter 7 dager	0,8 % igjen etter 64 dager	1/ 2,5 % igjen etter 7 dager	0,5 % igjen etter 64 dager
DT90, dager	1,6	2,4	2,1					
CO2 (%) ved forsøkets slutt	26 (d 120)	8 (d 120)	7 (d 120)	20 (d 64)	0,2 (d 28)	26,5 (d 64)	1/ 0,2 (d 28)	6 (d 64)
Bundne rester (%) ved forsøkets slutt	40 (d 120)	73 (d 120)	66 (d 120)	51,5 (d 64)	28 /25 (d 28)	41 (d 64)	58 /56 (d 28)	39 (d 64)
Metab. > 5 % innen 100 d. maks kons (ved hvilken dag)	**MBC**: 76 % (d 7)	**M2**: 6,6 % (d 7) **2-AB**: 6 % (d 14) **MBC**: 63 % (d 3)	**M1:** 5 % (d 1) **M2**: 10 % (d 3) **MBC**: 66% (d 3)	**MBC**: 13 % (d 64)	**MBC**: 66/ 68 % (d 21)	**MBC**: 18 % (d 64)	**MBC**: 32/29 % (d 21)	**MBC**: 37 % (d 64)
Studiekvalitet	OK			Ok, kun analysert etter 64 dager	OK	Ok, kun analysert etter 64 dager	OK	Ok, kun analysert etter 64 dager
Referanse	Völk, 2002 (Ø3: s.5-7)			Anonym, 1981 + Anonym, 1984 (Ø1: s. 19 evt Ø2 s. 1-2)				

Tabell 7.1.1.2. Nedbrytning av metabolittene i jord under aerobe forhold ble beregnet ut fra forsøk på morstoffet med 1.ordens kinetikk (Völk, 2002, Ø3 s.5-7).

		Silt loam	Clay loam	Sandy loam
Karbendazim	**DT50**, dager	58	23	39
	DT90, dager	192	77	128
M2	**DT50**, dager	4,5	86	45
	DT90, dager	15	284	149

Anaerobe forhold Ingen opplysninger.

Sterile forhold Ingen opplysninger.

Fotolyse i jord Fotolyse kan bidra noe til nedbrytningen, men er ikke en viktig nedbrytningsvei for tiofanatmetyl. DT50 i mørke var 2,2 dager mens DT50 med lys var 1,6 dager. Ut fra dette beregner de en korrigert DT50 med fotolyse til 3,9 dager (Ø1 s. 19 + Ø2 s. 8)

Feltforsøk Det er utført tre forsøk i Tyskland på nedbrytningen av karbendazim, der DT50: 8-32 dager, DT90: 83-357 dager (Ø1 s. 20 + Ø2 s. 7-8 [4x Krebs & Baedelt, 1990]) .

Akkumulering i jord Ingen opplysinger.

7.1.2 Sorpsjon og mobilitet

Ads- og desorpsjon **Lav til høy adsorpsjon i de 14 undersøkte jordtypene, Kf: 0,3 – 14 (snitt: 3,6, median: 1,5).** Koc 118 – 859 (snitt: 283, median 242). Se tabell 7.1.2.1 for oversikt over jordtypene og sorpsjonsdataene.

Det er mange usikkerhetsmomenter i disse sorpsjonsverdiene:
- Noen av jordtypene er japanske, og derfor usikkert hvor representative de er for våre jordtyper.
- Mange av jordtypene har lavt innhold av organisk materiale (dvs org.C < 1%) og derfor blir Koc-verdiene usikre. En får f.eks. ingen Koc-verdier som tilsvarer lav adsorpsjon (dvs < 50) selv om det er 3 Kf-verdier som tilsvarer lav adsorpsjon (dvs < 0,75).
- 1/n er lav i flere jordtyper. I EU sin ”list of endpoint” (Ø4) er det tatt ut flere verdier ut fra denne begrunnelsen og følgene verdier listes opp: Kf: 0,27 – 0,66, Koc: 225 – 189: Verdiene tilsvarer som lav adsorpsjon ut fra Kf og middels adsorpsjon ut fra Koc. Disse to jordtypene har veldig lavt innhold av organisk karbon og en får derfor denne forskjellen i adsorpsjon mellom Kf og Koc (viser hvor usikker Koc-verdiene blir).

Koc-verdier trengs som input i beregning av forventet konsentrasjoner (PEC) til grunnvann og overflatevann. Mattilsynet velger å bruke snittet av verdiene oppgitt i EU sin ”list of endpoint” **(Koc 207)** som en representativ verdi (ikke som worst case).

Tabell 7.1.2.1 Binding av tiofanatmetyl i jord. Oversikt over jordtypenes egenskaper og sorpsjonsdata

	Aichi siltig sand	Odawara mellomleire	Oiso sandig mellomleire	Shizuoka sand	Hiratsuka siltig lettleire	Odawara siltig sand	Oiso mellomleire	Sakawa elvesediment	Fresno siltig sand	Burkesville lettleire	Knott sand	Chico mellomleire	Rosa lettleire	Phelps siltig sand
Sand (%)	78	58	45	97	25	53	38	13	63	43	89	21	47	81
Silt (%)	10	24	22	1	52	29	29	78	30	40	4	40	36	16
Leire (%)	12	18	33	2	23	18	33	9	7	17	7	39	17	3
pH	6,3	7,4	5,6	6,5	6,3	7,4	5,6	5,5	7,1	6,4	8,0	5,2	6,9	6,5
Org.C.	0,4	0,9	1,3	0,1	0,5	1,0	2,4	4,2	0,4	0,7	0,1	1,6	0,4	1,2
Kf (ads)	**4,3**	**5,5**	**10,2**	**0,3**	**0,6**	**3,0**	**5,7**	**1,5**	**0,7**	**1,0**	**0,3**	**14,4**	**1,5**	**1,5**
Koc (ads)	367	223	246	300 *	120 *	300 *	238 *	280 *	189	137	225	859	359	118
1/n (ads)	0,6	0,6	0,6	0,84	0,89	0,88	0,84	0,89	0,90	0,83	0,89	0,75	0,79	0,77
Kf (des)				5,0	3,4	4,3	4,4	3,8	1,5	2,1	0,45	40,5	2,1	2,8
Studie-valitet	OK, men lav 1/n			OK				OK, men sediment	OK					
Referanse	Anonym, 1984. BOD95-00485 s. 9 Ø2			Soeda & Shiotani, 1987. BOD95-00486 Ø2 s. 10					Shiotani, 1992. BOD95-00653 Ø2 s. 11					

* I sist helhetsvurdering var det oppgitt noen Koc-verdier som må være feil. Verdiene var heller ikke oppgitt i verken DAR eller selve forsøket.
Mattilsynet har nå beregnet nye verdier ut fra Koc = (Kf x 100) / % org.C.

Karbendazim har lav til meget høy adsorpsjon, Kf: 0,45 – 88 (snitt: 17,9, median: 4,6), Koc: 375 - 5348 (se tabell 7.1.2.2). Disse sorpsjonsverdiene har alle lave 1/n og de fleste jordtypene har lavt innhold av org.C (samme usikkerhetsmomentene som beskrevet under tiofanatmetyl). I EU sin list of endpoint for tiofanatmetyl (final 15.feb 2005) står karbendazim med Kf: 0,45 – 4,47 og Koc: 375 – 1090 (tatt ut noen pga 1/n), mens i EU sin "list of endpoint" for karbendazim (Ø4) er Kf: 6 – 6,3 og Koc: 200 - 246. **Til beregninger av forventede konsentrasjoner bruker Mattilsynet Koc: 375** som en realistisk sorpsjonskoeffisient siden det er dette forsøket vi har mottatt (selv om verdien er usikker).
I sist vurdering var det beskrevet et ekstra forsøk på karbendazim, men dette nevnes ikke siden Mattilsynet ikke har mottatt studiet

DX-105 har lav til høy adsorpsjon, Kf: 0,3 – 12 (snitt: 2,8 og median: 1,1).
FH-432 har lav til høy adsorpsjon, Kf: 0,28 – 10 (snitt: 2,4 og median: 0,9). Også for disse to metabolittene gjelder de samme usikkerhetene som beskrevet over

Det er utført en nytt forsøk på en ny metabolitt M2 (CM-0237), denne er ikke vurdert tidligere og forsøket er heller ikke beskrevet i DAR/addendum. **M2 har høy til meget høy adsorpsjon, Kf: 15- 111** (se tabell 7.1.2.3 for detaljer).

Tabell 7.1.2.2 Sorpsjonskoeffisientene til metabolittene (Shiotani, 1992. BOD95-00653. Ø1: s 17-18 eller Ø2 s. 11). Jordegenskapene er beskrevet i tabell 7.1.2.1 (jordtypene er de samme som for morstoffet).

Jordtype	Karbendazim			DX-105			FH-432		
	K_{ads}	1/n	K_{oc}	K_{ads}	1/n	K_{oc}	K_{ads}	1/n	K_{oc}
Fresno siltig sand	**3,77**	0,77	1077 *	**0,73**	0,90	209 *	**0,67**	0,94	191 *
Burkesville lettleire	**4,74**	0,71	668 *	**0,93**	0,88	131 *	**0,75**	0,91	106 *
Knott sand	**0,45**	0,83	375 *	**0,29**	0,91	242 *	**0,28**	0,93	233 *
Chico mellomleire	**88,2**	0,61	5348	**11,9**	0,77	720	**10,1**	0,81	613
Rosa lettleire	**4,47**	0,75	1090 *	**1,32**	0,86	322 *	**1,06**	0,90	259 *
Phelps siltig sand	**5,71**	0,75	461	**1,42**	0,85	115	**1,31**	0,86	106

* Disse jordtypene har så lavt innhold av org.C at Koc-verdiene blir usikre.

Tabell 7.1.2.3 Binding av metabolitten M2. Oversikt over jordtypenes egenskaper og sorpsjonsdata.

	Chelmorton	Empingham	Warsop
Sand (%)	19	38	77
Silt (%)	62	28	13
Leire (%)	19	34	10
pH	6,1	7,6	4,0
Org.C.	2,8	4,6	0,8
CEC	19,6	38,2	12,7
Kf (ads)	**111**	**71**	**15**
Koc (ads)	3970	1553	1929
1/n (ads)	0,75	0,75	0,73
Kf (des)	162	78	18
Koc (des)	5779	1687	2279
Studiekvalitet	OK		
Referanse	Shiotani, 2003		

Fersk kolonne

Flere kolonnestudier er beskrevet i sist vurdering, og de viser at tiofanatmetyl kan ha meget høy mobilitet. Gjenfunnet radioaktivitet med ferskt materiale er 55, 43, 22 og 0.4 % i japanske jordtyper, 7.7, 0 og 1.2 % i tyske jordtyper. I noen jordtyper er det tiofanatmetyl som gjenfinnes i sigevannet, mens i andre jordtyper er det verken tiofanatmetyl eller karbendazim i sigevannet. (Ø1 s. 18 + Ø2 s. 13 – 14).

Eldet kolonne

Middels til meget høy mobilitet med 1- 7 % i sigevannet etter elding på hhv 31 og 2 dager. Mobiliteten blir altså noe lavere når det brytes ned til karbendazim siden sigevannet i de samme jordtyper utført med ferskt materiale inneholdt 7,7 og 22 % (Ø2 s. 13: Soeda & Shiotani, 1987 + s.15: Bieber, 1992).

Lysimeter

Ingen opplysninger.

Rester i overflate- og grunnvann

Norge: Det er ikke analysert etter tiofanatmetyl eller karbendazim i JOVA-programmet.

7.1.3 Nedbrytning i vann

Hydrolyse

Hydrolysen er avhengig av pH, og ved relevant pH er den ikke rask nok til at den vil være viktig for nedbrytningen i vann. Hydrolysen (22 ^{o}C) var lav ved pH 5 (DT50: 867 dager), **moderat ved pH 7** (DT50: 36 dager) og høy ved pH 9 (DT50: 0,7 dager). Hovedproduktet var karbendazim. Andre metabolitter var AV-1951 og 2-AB. Karbendazim er stabil i vann (Ø1).

Fotolyse i vann

Fotolyse er en viktig nedbrytningsvei for tiofanatmetyl sammenlignet med kontrollen. DT50: 2,2 dager. 50 % av tilsatt radioaktivitet var gått over til karbendazim etter 5.5 dager. Metabolittene DX-105 og FH-432 ble også identifisert i mengder opp i henholdsvis 14 og 4 %. I mørket var det fortsatt 91 % tiofanatmetyl igjen etter 5.5 dager (Ø1: WAS95-00199).

Lett nedbrytbarhet

Ingen opplysninger.

Vann/sediment

Primærnedbrytingen er høy, DT50: 2- 4 dager (hele systemet) og DT90: 6-12 dager. Tiofanatmetyl går raskt over til karbendazim som har makskonsentrasjon på 82 %. Se tabell 7.1.3.1 for de andre metabolittene. Det er beregnet DT50 for metabolittene Karbendazim og 4-OH-TM ut fra forsøket på morstoffet:
Karbendazim: DT50 hele systemet: **75-85 dager** (DT90: 247-282 dager) og DT50 vannfasen: 15-21 dager,
4-OH_TM : DT50 hele systemet: **28-29 dager** (DT90: 94-96)
Selv om nedbrytningen av tiofanatmetyl og karbendazim går forholdsvis raskt, så er allikevel mineraliseringen lav, 1,6 % CO_2 etter 100 dager. Radioaktiviteten går over til sediment (øker opp til 84-89 % ved 100 d) og deler av dette er bundne rester (41-48 % dag 100) og karbendazim (30-33% i sedimentet dag 100).

Det er også utført et eget studie på **karbendazim der DT50 i vannfasen er 22-31 dager.** Radioaktiviteten går etterhvert over til sedimentet (30-52 % dag 91), og noe blir bundne rester (28-47 % dag 91). CO_2 etter 91 dager er 40-61 %. Metabolitten 2-AB blir funnet med maks 11 % (se oversikten i tabell 7.1.3.1)

I sist vurdering var det beskrevet et eldre studie (Ø1 s. 20. WAS95-00200) som var kort og kun ga indikasjoner på en middels nedbrytning. Dette tas ikke med her da vi har mottatt et nytt og bedre studie.

Tabell 7.1.3.1 Oversikt over nedbrytningen i vann/sedimentforsøk for både tiofanatmetyl og karbendazim.

	Tiofanatmetyl		**Karbendazim**	
	River sediment (1 % org.C)	Pond sediment (6 % org.C)	Rhine (0,8 % org.C, pH 8)	Pond (5,4 % org.C, pH 8,6)
Aerob/anaerob/steril	aerob		aerob	
Temp. (°C)	20	20	25	25
DT50 (vann)	-	**2,9**	**31**	**22**
DT90 (vann)	-	9,7	-	-
DT50 (hele systemet)	**1,8**	**3,7**	-	-
DT90 (hele systemet)	5,8	12,3	Kun 2 % igjen dag 91	Kun 4 % igjen dag 91
CO2 (%) e. 100 d	1,3	1,6	61(91d)	40 (91d)
Bundne rester e. 100 d	48	41	28 (91d)	47 (91d)
Metab. > 5 % maks % innen 100 d	**Karbendazim:** 82 % (d 8) **4-OH-TM**: 9,5 % (d 8) **2-AB** 6,5 % (d 16)	**Karbendazim**: 75 % (d 16) **4-OH-TM** 8,6 % (d 30) **AV-1951**: 6 % (d 2) **2-AB**: 7,5 % (d 58)	**2-AB:** 11 % (d 30)	
Studiekvalitet	OK		OK	
Referanse	Völkl, 2002 Ø3 s. 14-17		Ritter & Gildemeister, 1988. Ø2 s. 17-19 med feil DT50-verdier. Her oppgis verdiene fra forsøket	

7.1.4 Skjebne i luft

Nedbrytning i luft

Tiofanatmetyl brytes raskt ned ved fotokjemisk oksidativ nedbrytning i luft. DT50: 1,6 timer og 4,7 timer avhengig av OH-radikal konsentrasjoner.

Fordampning

Med temperatur på 34-36 grader ble det samlet opp fordampning fra jord over 17 dager. Ingen radioaktivitet ble målt, så verken tiofanatmetyl eller jordmetabolitter forventes derfor å fordampe fra jord (Ø2: s. 22).

7.1.5 Effekt på terrestriske organismer

Pattedyr

Tiofanatmetyl har **lav akutt giftighet** overfor rotte, med LD50 på 6640 – 7500 mg/kg kroppsvekt. Reproduktiv giftighet er ikke undersøkt for v.s. Karbendazim har **lav akutt giftighet** overfor pattedyr, men med NOEC på 100 mg/kg kv/dag på reproduksjon (Ø4 s.16).

Fugler

Tiofanatmetyl er **lite akutt giftig oralt og lite akutt giftig i diett** for nordkrattvaktel (*Colinus virginianus*) og stokkand (*Anas platyrhynchos*). Karbendazim er også **lite giftig oralt og i diett.**

Tabell. 7.1.5.1. Akutte effekter av tiofanatmetyl og karbendazim overfor nordkrattvaktel (*Colinus virginianus*) og stokkand (*Anas platyrhynchos*).

Testforbindelse	Studietype	Endepunkt	Giftighet	Studie-kvalitet	Referanse
Tiofanatmetyl	Oralt	LD50	> 4640 mg/kg kv	OK	Ø2, s.1 i del B-8: (Fink, 1977)
	Diett	LC50	> 10000 ppm (3500 mg/kg kv/d)*	OK	
Karbendazim	Oralt	LD50	>2250 mg/kg	OK	Ø4, s.21
	Diett	LC50	5000 ppm (615 mg/kg kv/dag)	OK	

* En default omregningsfaktor på 0,35 er brukt for å regne om fra mg/kg diett (ppm) til mg/kg kv/d (foreslått av PPR panel vedrørende azinfosmetyl, EFSA Q 2003-007).

Reproduksjonsforsøk: Et studie med dosene: 20, 100 og 500 ppm tiofanatmetyl er utført. Ved den høyeste dosen på 500 ppm ble det observert redusert overlevelse sammenlignet med de ubehandlede kontrollene (henholdsvis 84 og 93 %). Overlevelsen på 84 % er imidlertid en høyere verdi enn i gjennomsnittlige kontroller historisk sett, og tilvirker har vurdert resultatet som ikke relatert til testsubstans. NOEC: 500 ppm (Ø3: s.27.Pedersen & Solatycki, 1993).

Metabolitten **karbendazim har høy kronisk, reproduktiv giftighet**, med NOEL på 26.4 mg/kg kv/d (Mattilsynet har ikke mottatt studiet, verdien er hentet fra Ø4 s. 16).

Bier

Kontaktgiftigheten overfor bier er **lav**, og i forsøk med en formulering var tiofanatmetyl **lite giftig oralt**.

Tabell 7.1.5.2. Effekt av tiofanatmetyl overfor honningbier (*Apis melifera*).

Testforbindelse	Varighet (timer)	Eksponering	LD50, µg v.s./bie	Studie--kvalitet	Referanse
Tiafonatmetyl	48	Kontakt	100	OK	Ø2 s.10-11 Yamada, Matsuda, 1986
Cercobin FL (500g a.i/L)	24	Oralt	100	OK	Ø2 s. 10-11: Brasse 1982

Leddyr

Mattilsynet har ikke mottatt studier med bare tiofanatmetyl, men forsøk er utført med formuleringer (tabell 7.1.5.3 og tabell 7.1.5.4).

I formulering med Cercobin SC er **tiofanatmetyl skadelig for rovmidd (*A.potentillae*) og blomsterflue (*Syrphus vitripennis)*** med effekter > 50 % ved doser som er mye lavere enn det som er relevant for norsk bruk. I formulering med BAS 325 11F har tiofanatmetyl lav giftighet overfor de testede leddyrene når det gjelder dødelighet. Giftigheten er høyere for subletale effekter overfor snylteveps, men i utvidet labtest er effekten redusert.

Tabell 7.1.5.3. Akutte effekter av formulert tiofanatmetyl overfor leddyr. Standard laboratorietest.test.

Art	Stadium	Dose (g v.s./daa)	Endepunkt	Effekt, %	Referanse
Cercobin FL 500 g a.s/l					
Rovmidd *T. pyri*	adult	7	Dødelighet	4	Ø2 s.12 - 13 i del B-8 Anonymous, 1989
Gulløye *C. carnea*	larve	7	Dødelighet	28	Ø2 s.12 - 13 i del B-8 Bigler, Waldburger, 1990
Cercobin M 700 g a.s/l					
Rovmidd *A. potentillae*	livssyklus	14	Dødelighet	100	Ø2 s.12 - 13 i del B-8 Hassan et al, 1983
Snylteveps *T. cacoeciae*	voksne	14	Parasitering	<50	Ø2 s.12 - 13 i del B-8 Hassan et al, 1983
Blomsterflue *S. vitripennis*	larve	10.5	Dødelighet	50-79	Ø2 s.12 - 13 i del B-8 Hassan et al, 1983

Tabell 7.1.5.4. Effekt av relevante doser til norsk bruk, med formuleringen BAS 325 11F (tiofanatmetyl) overfor leddyr.

Art	Type test	Stadium	Varighet	Endepunkt	Dose (g v.s. /daa)	Effekt		Referanse
						Dødelighet (%)	Subletal (%)	
Rovmidd *T. pyri*	Labtest	protonymfer	14 dager	Dødelighet	48.5	25	30	Ø3 s.39 Bühler, 2001
					87.5	29	22	
					157.5	25	-	
						LR50 > 157.5 g v.s./daa		

Art	Type test	Stadium	Varighet	Endepunkt	Dose (g v.s. /daa)	Effekt		Referanse
						Dødelighet (%)	Subletal (%)	
Snylteveps *A. rhopalosiphi*	Labtest	voksne	48 timer	Dødelighet og parasitering	52.5	0	72	Ø3 s.39 Vinall,2001
					157.5	7	74	
	Utvidet lab	voksne	48 timer	Dødelighet og parasitering	50	0	14	Ø3 s.40 Becker,2001
					150	0	45	
Løpebille *P. cupreus*	Lab test	voksne	14 dager	Matopptak	52.5	0	0	Ø3 s.41 Bühler, 2001

Meitemark

Akutt giftighet er lav for tiofanatmetyl. I studier Mattilsynet ikke har mottatt er karbendazim og tiofanatmetyl **kronisk meget giftig** for meitemark og karbendaxim akutt giftig (tabell 7.1.5.5)

Tabell 7.1.5.5. Effekt på meitemark (*Eisenia fetida)* eksponert for tiofanatmetyl og karbendazim.

Testforbindelse	Eksponering,	LC50 (mg/kg)	NOEC (mg/kg)	Studiekvalitet	Referanse
Tiofanatmetyl	Akutt, 14 dager	>162	6	Ok	Ø2 Dohmen, 1996
	Kronisk, 56 dager		0.85 (EC10)*	*	*
Karbendazim	Akutt, 14 dager	5.4	-	Ok	Ø4 s.18
	Kronisk, 28 dager	3.9	1.0 Reproduksjon	Ok	Ø4 s.18

* Resultat hentet fra ”List of endpoint”, tiofanatmetyl, European Commission, 2005.

Feltstudier

Et feltstudie er beskrevet under, men dosen er høyere enn norsk dosering.

Feltstudiet er gjennomført i Tyskland, i en 4000 m^2 eplehage med jord hovedsakelig bestående av ”loamy silt”. Utført etter tilfeldig blokkdesign med 4 replikater (plots) / behandling (120 m^2 plots), 6 ulike konsentrasjoner av testsubstansen (med 3 påføringer av Cerobin FL), en ubehandlet kontroll. Den laveste konsentrasjonen er 2 x 100 g/daa + 1X 200 g/daa, som totalt blir 400 g/daa. Tetthet og biomasse ble målt. Oversikt over effektene er vist i tabell 7.1.5.6 og tabell 7.1.5.7. Effekter kan observeres på både biomasse og antall dyr i samtlige doser, også inntil et år etter siste applikasjon. Dose for avsetning på jorda er beregnet til 46 g v.s/daa ut fra applikasjonsdosen på 400 g v.s./daa. Antall juvenile i forhold til voksne reduseres over tid (Ø3,s 45. Ehlers, 2002).

Tabell 7.1.5.6. Overlevelse og biomasse hos *E. fetida*. Endepunkt er oppgitt som % av kontrollen

Behandling (g v.s/daa)	Før påføring		4 uker etter tredje påføring		7,5 mnd etter tredje påføring		10 mnd etter tredje påføring		1 år etter tredje påføring	
	Antall	Bio-masse	Antall	Bio-masse	Antall	Bio-masse	Antall	Bio-masse	Antall	Bio-masse
Kontroll	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
400	101.7	97.2	70.3	72.8	96.0	101.3	72.0	59.3	85.6	82.7

Tabell 7.1.5.7. Forhold mellom antall juvenile og antall voksne (% av totalt antall individer/m2) etter eksponering av Cercobin FL..

Behandling (g v.s/daa)	Før påføring		4 uker etter tredje påføring		7,5 mnd etter tredje påføring		10 mnd etter tredje påføring		1 år etter tredje påføring	
	Juv.	Voksne	Juv.	Voksne	Juv.	Voksne	Juv.	Voksne	Juv.	Voksne
Kontroll	91.0	9.0	70.4	29.6	68.6	31.4	63.0	37.0	52.2	47.8
400	89.9	10.2	73.0	27.0	62.4	37.6	57.3	42.7	39.4	60.6

Mikroorganismer **Ingen effekter** av en SC formulering (500 g tiofanatmetyl/l) på karbon- og nitrogenomsetning i loamy sand og sandy loam ved en dosering på opptil 500 g/daa (Ø1).

Planter En studie er utført på 34 ulike kulturer. **Ingen synlige skader** på frukt eller blader ble observert, og ingen tilbakemelding fra brukere om skader på planter er kjent (Ø3, s. 52).

7.1.6 Effekt på akvatiske organismer

Fisk **Tiofanatmetyl** er **akutt giftig til moderat giftig** for regnbueørret. I et kronisk studie er LC50: 0.6 mg/l **Karbendazim** er **meget giftig** ut fra studier Mattilsynet ikke har mottatt (tabell 7.1.6.1).

Tabell 7.1.6.1. Giftighet av tiofanatmetyl og karbendazim overfor regnbueørret.

Test-forbindelse	Art	Eksponering	LC50 (mg/l)	NOEC (mg/l)	Studie-kvalitet	Referanse
Tiofanatmetyl	*O. mykiss*	Akutt 96 t	11.0	2.4	Ok	Ø3 s.31 Bettencourt, 1993.
	S.gairdnerii	Akutt 96 t	1.1	0.5	OK	Ø3 s. 31 Nishibe, 1983
	S. gairdnerii	Kronisk 28 d	0.60	0.32	OK	Ø3 s. 31 Handley, 1990
Karbendazim	*O.mykiss*	Akutt 96 t	0.83	-	OK	Ø3, s. 32
	O.mykiss	Kronisk 79 d		0.011	OK	

Biokonsentrering Moderat potensiale for biokonsentrering av karbendazim i blågjellet solabbor med BCF på 27 og 23 med eksponeringskonsentrasjoner på henholdsvis 0,018 og 0,17 mg/l. Etter 2 uker var 94 % av radioaktiviteten skilt ut (Ø1).

Invertebrater **Tiofanatmetyl** er **giftig til moderat giftig** for dafnier i akutte studier, og moderat giftig i et kronisk studie. Studiene på karbendazim har Mattilsynet ikke mottatt, men er nevnt i addendum til DAR. Ut fra disse er **karbendazim meget akutt giftig og kronisk giftig**.

Tabell 7.1.6.2. Giftighet av tiofanatmetyl og karbendazim overfor dafnier.

Test-forbindelse	Art	Eksponering	LC50 (mg/l)	NOEC (mg/l)	Studie-kvalitet	Referanse
Tiofanatmetyl	*D. carinata*	Akutt, 48 t	12.7	3.2	OK	Ø3 s.31 Nishibe, 1986
		Akutt, 48 t	5.4	<4.2	OK	Putt, 1992 (Ø3)
		Kronisk, 21 d. Reproduksjon	0,32	0,18	OK	Ø3 s. 31 Handley, 1990
		Kronisk 21 d. Dødelighet	3,1	1,8	OK	
Karbendazim	*D. magna*	Akutt 48 t	0,15	-	Ok	Ø3 s.32 Fisher, 1988
		Kronisk 21 d. Reproduksjon	0,025	0,0015	Ok	Kelly, Thirkettle, Smith, Graham, 1997 *
		Kronisk 21 d. Dødelighet	0,074		Ok	

* Hentet fra addendum 9 til DAR.

Sedimentlevende organismer Tiofanatmetyl og karbendazim påvirker utvikling og klekking hos fjærmygg, og NOEC-verdier viser at metabolitten karbendazim er **mer giftig** enn virksomt stoff (tabell 7.1.6.3).

Tabell 7.1.6.3. Effekt av tiofanatmetyl og karbendazim på *Chironomus riparius.*

Testforbindelse	Art	Eksponering	Endepunkt	LC50 (mg/l)	NOEC (mg/l)	Studie-kvalitet	Referanse
Tiofanatmetyl	*C. riparius*	28 d	Utvikling	>1,0	1,0	OK	Ø3, s.30 Memmert, 2002
			Emergens	1,23	0,5		
Karbendazim	*C. riparius*	28 d	Utvikling	-	0,016	OK	Ø3 s, 32 WAT-nr. 2002-316
			Emergens	-	0,016		

Vannplanter Ingen opplysninger.

Alger Tester av tiofanatmetyl og karbendazim er utført på tre ulike algekulturer med varierende følsomhet. Både virksomt stoff og metabolitt er **meget giftig** overfor hhv. *C. vulgaris* og *C. pyrenoids*, mens giftigheten overfor *Pseudo-kirchneriella subcapitata* er **moderat** (tabell 7.1.6.4).

Tabell 7.1.6.4. Effekt av tiofanatmetyl og karbendazim på alger.

Testforbindelse	Art	Ekspo-nering	Endepunkt	EC50 (mg/l)	NOEC (mg/l)	Studie-kvalitet	Referanse
Tiofanatmetyl	*C. vulgaris*	96 t	Vekst	0,8	0,25	Ok	Ø3, s.31 Saito, 2002
	P. subcapitata	72 t	Vekst	>25.4	9.12	Ok	
			Biomasse	12	4.38	Ok	
Karbendazim	*C. pyrenoides*	96 t	Vekst	0,34	-	Ok*	Ø3, s.32 WAT-nr: 950251

* Resultat hentet fra Addendum 7, 2003. Analyse av testsubstans i testmedium er ikke foretatt.

Mikroorganismer Ingen opplysninger

Modellsystemer Ingen opplysninger

7.2 Formuleringsstoffer

Et formuleringsstoff kan være giftig i akvatisk miljø, men anses ikke som viktig siden den har lav konsentrasjon.

7.3 Topsin WG

Studiene på preparat er nye, Mattilsynet har ikke vurdert disse tidligere.

Effekt av Topsin WG på terrestriske organismer

Fugl Ingen opplysninger

Pollinerende insekter Ingen opplysninger

Leddyr Topsin M WDG har ikke effekter > 50 % for rovmidd og snylteveps.

Et klart dose-respons forhold kunne ikke observeres i testene med rovmidd (*T. pyri)* og snylteveps (*A. rhopalosiphi)* i doser som er relevante for norsk bruk. (tabell 7.3.1).

Tabell 7.3.1. Effekt av relevante doser for norsk bruk av TOPSIN M WDG på rovmidden *Typhlodromus pyri* og snyltevepsen *Aphidius rhopalosiphi.* Labtest.

Art	Konsentrasjon, g/l	Korrigert dødelighet, %	Eksponerings tid	Referanse
T. pyri	58.3	2.56	7 dager	Geuijen, 2003
	105	7.69		

Art	Konsentrasjon, g/l	Korrigert dødelighet, %	Eksponerings tid	Referanse
A. rhopalosiphi.	10	0	48-49 timer	
	100	5.0		

Meitemark

Et akutt preparatstudie er utført på meitemark, og Topsin M 70% WDG kan karakteriseres som **giftig** (tilsvarer LC50: 22,4 mg tiofanatmetyl /kg).

Tabell 7.3.2. Effekt av TOPSIN WDG på meitemark (*Eisenia fetida*).

Testforbindelse	Varighet, dager	LC50 (mg/kg)	95% konf.int. (mg/kg)	NOEC (mg/kg)	Referanse
TOPSIN M 70% WDG	14	32	29-35	18	Wetton, 2002

Mikroorganismer

Ingen opplysninger.

Effekt av Topsin WG på akvatiske organismer

Topsin har generelt lavere giftighet enn virksomt stoff og karbendazim i akvatisk miljø.

Fisk

Topsin MWDG/Topsin MDF er akutt **lite giftig til moderat giftig** for fisk.

Invertebrater

Topsin MWDG er **akutt giftig** for dafnier.

Alger

Topsin WG er **moderat giftig** for alger.

Tabell 7.3.3. Effekt av Topsin overfor fisk, dafnier og alger.

Test-forbindelse	Art	Eksponering	LC50 (mg/l)	NOEC (mg/l)	Referanse
Topsin M WDG	*O. mykiss*	Akutt 96 t	12	3.2	Sewell, 2002
Topsin M DF	*C. carpio*	Akutt 48 t	>100	-	Saika, 2001
Topsin M WDG	*D. magna*	Akutt 48 t	4.2	1.8	Sewell, 2002
Topsin M WDG *	*D. magna*	21 d reproduksjon	0,23 prep	0,08 prep	Schäfers, 2007
			0,05 karbendazim	0,02 karbendazim	
Topsin WG	*P.subcapita*	96 t	28	6.25	Mead, 2002

*Test substans som ble utsatt for ”aldring” i 8 dager før selve testen og hvor mellom 60 og 70 % karbendazim ble dannet i løpet av perioden. Effektkonsentrasjon er derfor oppgitt som nominell Topsin og målt karbendazim.

Vannplanter

Ingen opplysninger.

7.7 Eksponering (miljø)

NAD er 105 g/daa som tilsvarer 73,5 g v.s./daa (ut fra eple). I kulturene purre og kålvekster sprøytes det før utplanting. I bartreplanter sprøytes det over små trær i plugg, før de legges på lager. I prydplanter på friland vannes det med preparatet ved planting (samme dosering som kjernefrukt). Dosering i kjerne- og steinfrukt gir høyest miljøeksponering, og brukes derfor i eksponeringsberegningene.

7.7.1 Skjebne i miljøet

Jord

Aerob primærnedbryting av tiofanatmetyl i jord er meget høy under standard laboratorieforhold, DT50 < 1 d, DT90: 1,6-7 d. Hovedmetabolitten karbendazim har snitt DT50: 40 d. Feltforsøk på karbendazim: DT50: 8-32 d. Det er ikke fare for akkumulering av tiofanatmetyl eller karbendazim i jord.
Relevante metabolitter (i forhold til effekter): Karbendazim

PIEC (predicted initial environmental concentration) i jord ved tilførsel av 73,5 g tiofanatmetyl/daa blir 0,98 mg/kg uten plantedekke og **0,49 mg tiofanatmetyl/kg** med 50 % plantedekke.
For å beregne er PIEC i jord for karbendazim antas at 76 % dannes fra tiofanatmetyl. Med forskjellen i molekylærvekt (1,79) tilsvarer dette en tilførsel av 31,24 g karbendazim/daa. PIEC blir da 0,42 mg karbendazim/kg uten plantedekke og **0,21 mg karbendazim/kg** med 50 % plantedekke.

Grunnvann

Vannløseligheten er middels, adsorpsjonen i jord varierer mye fra lav til høy. Adsorpsjon av karbendazim er lav til høy. GUS = 1 for tiofanatmetyl. I jordtypene der adsorpsjonen er lav vil det kunne være mulig at karbendazim kom til grunnvannet. Men konsentrasjonene forventes å være lave ut fra simuleringer til grunnvann som Mattilsynet har utført:
I simuleringen er det brukt eple/kjernefrukt med FOCUS scenarie, danske, svenske og norske scenarier i MACRO med tiofanatmetyl og metabolitten karbendazim.
Tiofanatmetyl ble ikke funnet igjen, og konsentrasjonen av karbendazim var lave: 0,0005 µg/l og 0,005 µg/l i henholdsvis Heia og Nesbygård, og < 0,000001 µg/l i alle de andre scenariene.
Input-verdiene i simuleringene:
Tiofanatmetyl: DT50: 1 dag, Koc: 207, 1/n: 0,9, conversion factor (til karbendazim): 0,424 (0,76/1,79, ut fra maks 76 % karbendazim og en forskjell i molekylærvekt på 1,79)
Karbendazim: DT50: 100 dager, Koc: 375, 1/n: 0,83
Tilførsel av 25,725 g tiofanatmetyl/daa til jorda (65 % intersepsjon av 73,5 g/daa) dag 135 (blomstring).
I tillegg er det kjørt et scenarie (Heia) med tilførsel **rett før høsting** (dag 261, 80 prosent intersepsjon gir dose til jorda: 14,7 g tiofanatmetyl/daa), der simulert konsentrasjon av karbendazim i grunnvann er **0,0003 µg/l.**

Vann/sediment

Primærnedbrytningen i vann/sediment er høy, DT50: 2-4 dager (hele systemet), og for karbendazim er DT50: 80 dager (hele systemet). En del av radioaktiviteten går til bundne rester og kan nok akkumuleres, men dette er mest sannsynlig lite biotilgjengelig.

For å beregne PEC-verdier for **overflatevann** er det utført FOCUS modellsimuleringer trinn 1, 2 og 3. Simuleringene med trinn 1 og 2 viste lave TER verdier (Trinn 2: PEC =71,5 µg/l og TER = 15,3). Trinn 2 er ”worst case” og det ble derfor utført modellsimuleringer for trinn 3. Resultater fra trinn 2 simuleringen indikerer at opp mot 97,5 % av konsentrasjonene av plantevernmidlet i vann skyldes sprøyteavdrift. Buffersoner til vann vil derfor være effektive for å redusere konsentrasjonene. For trinn 3 ble det bare kjørt simuleringer med tidlig sprøyting i frukt. NAD = 73,5 g vs/daa er brukt til simuleringene. Tidsintervallet for sprøyting ble satt fra 9.mai til 10. juni og modellene har ut ifra intervallet valgt litt forskjellig sprøytetidspunkt for de ulike scenariene. Beregning av konsentrasjon karbendazim er basert på at 76% tiofanatmetyl omdannes til karbendazim. Hensynet til forskjell i molvekten mellom metabolitt og morstoff gir 191/342= 0.56. Dette forholdet er lagt inn som input data i modellene.

Følgende FOCUS scenarier er brukt i risikovurderingene: D3 ”grøft” (Vredepeel, NL), D4 ”bekk” (Skousbo, DK) og R1 ”dam” (Weiherbach, D). D3 og D4 tar hensyn til drenering og avdrift, mens R1 tar hensyn til overflateavrenning og avdrift. Input data som ble brukt i modellsimuleringene for tiofanatmetyl og karbendazim er fremstilt i tabell 7.7.1.1 og resultatene vises i tabell 7.7.1.2. Verdier i bold brukes videre i risikovurderingene. Det tas ikke med verdier fra R1 videre siden disse ikke er worst case.

Tabell 7.7.1.1 Input data for tiofanatmetyl og karbendazim

	DT_{50} dager (20°C)			Koc	Vannløselighet (mg/l)	Damptrykk Pa (25°C)
	Jord	**Overflatevann**	**Sediment**			
Tiofanatmetyl	1	3	3*	207	20	$0,88x10^{-5}$
Karbendazim	40	22,25	85	375	7	$0,9x10^{-4}$

*Ingen data er tilgjengelig. Bruker snitt DT50 (hele systemet).

Tabell 7.7.1.2 Resultater fra simuleringer med FOCUS SW Step 3 fra 1 tidlig og 1 sen sprøyting i frukt.

	Overflatevann				**Sediment**	
	PECsw-initial (µg/l)	**PECsw-twa 4 d.**	**PECsw-twa 21 d.**	**PECsw-twa 28 d.**	**PECsed-initial (µg/kg tørr vekt)**	**PECsed-twa 21 d.**
	D4 bekk					
Tiofanatmetyl	**45,7**	1,5	**0,3**	0,2	3,5	0,03
Karbendazim	**0,9**	0,12	0,04	0,03	0,38	0,09
	D3 grøft					
Tiofanatmetyl*	**27**	7,8	**1,5**	1,1	7,2	1,4
	R1 dam					
Tiofanatmetyl	1,2	0,9	0,4	0,3	0,7	0,5
Karbendazim	0,01	0,009	0,007	0,007	0,05	0,05

* Feil på simulering med karbendazim

7.7.2 Organismer

Terrestrisk miljø

TER/farekvotient for pattedyr og bier overskrider ikke grenseverdiene.

Tiofanatmetyl har lav akutt og korttids giftighet overfor **fugl**. Metabolitten karbendazim har høy kronisk, reproduktiv giftighet, med NOEL på 26,4 mg/kg kv/d ("List of endpoints", Carbendazim, European commission, 2005). Dette gir en **TER på 2,8 som overskrider EUs grenseverdi på 5** (tabell 7.7.2.1).

Tiofanatmetyl er skadelig for rovmidd (*A.potentillae*) og blomsterflue (*S. vitripennis*), > 50 % dødelighet ved doser lavere enn den som er relevant for norsk bruk. Det er ingen LR50 for disse artene, og det er derfor ikke beregnet TER.

Preparatet er mer akutt giftig enn tiofanatmetyl for **meitemark**, men TER (=46) overskrider ikke EUs grenseverdi. Karbendazim er meget giftig for meitemark, med EC50 (akutt) på 5.4 mg/kg (TER = 26), og NOEC på 1 mg/kg ("List of endpoints", Carbendazim, European commission, 2005). **TER kronisk (meitemark) for både tiofanatmetyl (TER=2) og karbendazim (TER=5) overskrider EUs grenseverdi** (tabell 7.7.2.1).

Tabell 7.7.2.1. Beregning av TER i forhold til grenseverdi, for terrestriske organismer. Applikasjonsraten er 73.5 g v.s./daa for beregninger med tiofanatmetyl, og 31,24 g/daa for karbendazim*.

Organisme	Test substans	Applikasjons-rate, g/daa	ETE/PIEC (mg/kg)	Tidsskala	Toksisitet LD50/LC50/ LR50/NOEC	TER/ HQ	Trigger value
Pattedyr	Tiofanatmetyl	73.5	145,1	Akutt	6640 mg/kg kv	46	10
Fugl, oralt	Tiofanatmetyl	73.5	45,92	Akutt	4640 mg/kg kv	101	10
Fugl, diett	Tiofanatmetyl	73.5	24,58	Kort-tid	3500 mg/kg kv/d	142	10
Fugl, reproduksjon	Karbendazim	31.24*	9,422	Kronisk	26,4 mg/kg kv/d	**2,8**	5
Bier	Tiofanatmetyl	73.5	Ikke relevant	48 timer	100 µg v.s./bie	0.7	50
Meitemark	Tiofanatmetyl	73.5	0,49	Akutt	162 mg vs/kg	331	10
	Topsin M 70% WDG	73,5	0,49	Akutt	22,5 mg v.s./kg	46	10
	Karbendazim	31.24*	0,21	Akutt	5.4 mg v.s./kg	26	10
	Tiofanatmetyl	73.5	0,49	Kronisk	0.85** mg vs/kg	**2**	5
	Karbendazim	31.24*	0,21	Kronisk	1 mg v.s./kg	**5**	5

* Beregning av konsentrasjon karbendazim i jorda er basert på at 76% tiofanatmetyl omdannes til karbendazim. Hensynet til forskjell i molvekten mellom metabolitt og morstoff gir 191/34 2= 0.56.
76% x 0.56 = 42.5, og relatert til den norske dosen utgjør dette 73.5 g x 0.425 = 31.24 g/daa.
** Verdien 0.85 mg v.s/kg er en EC10 verdi, som i beregningene erstatter NOEC. Resultatet er basert på reproduksjon, og er hentet fra ”list of endpoints” (EU, 2005).

Akvatisk miljø

Tiofanatmetyl og karbendazim er moderat til meget giftig for akvatiske organismer som er testet. Karbendazim er generelt mer giftig enn tiofanatmetyl.

Tabell 7.7.2.2. Oversikt over mest sensitive endepunktverdier

Organisme	Testforbindelse	Endepunktverdier	
		Akutt (LC50, mg/l)	Kronisk (NOEC, mg/l)
Fisk	tiofanatmetyl	1,1	0,32
	karbendazim	0,83	0,011
Dafnier	tiofanatmetyl	5,4	0,06 *
	karbendazim	0,15	0,02 *
Alger	tiofanatmetyl	0,8	0,25
	karbendazim	0,34	
Sedimentlevende org.	tiofanatmetyl		0,5
	karbendazim		0,016

* Verdiene er fra et studie på Topsin, målt karbendazim og tiofanatmetyl omregnet fra nominell preparatkonsentrasjon.

TER-beregninger
“FOCUS Surface water Tool for Exposure Predictions” er brukt til beregning av PEC-verdier. TER ble deretter regnet ut ved formelen giftighet (mg/l)/PEC. LC50 for tiofanatmetyl i fisk (1100 µg/l) ga en **Step 2 TER-verdi på 15,3**. Dette er under grenseverdien på 100, og trinn 3 simuleringer er derfor gjennomført. TER-beregningene som er utført i tabell 7.7.2.3 viser bare overskridelse for fisk (TER = 24

for bekk og TER = 41 for grøft). Når vi vet at den viktigste tilførselskilden er sprøyteavdrift vil konsentrasjonen i vann ved en 20 m buffersone være reduserte i forhold til denne beregningen. Sprøyteavdriftstabellen er derfor tatt med her for å illustrere nedgangen i PEC – verdiene med avstanden fra vann ved avdrift. Sedimentlevende organismer er følsomme spesielt for karbendazim. Imidlertid er konsentrasjonene oppgitt som µg/kg tørrvekt og siden vi ikke har noen omregningsfaktor må vi bruke konsentrasjonene i vannfasen for beregning av TER for sedimentlevende organismer.

Table 7.7.2.3 Risikovurdering fra simuleringer av PEC verdier med FOCUS SW trinn 3 scenarier i frukt. TER verdier under EUs grenseverdier er i bold.

Test organisme	**Stoff**	**Giftighet (µg/l)**	**PECsw grøft (µg/l)**	**PECsw bekk (µg/l)**	**TER grøft**	**TER bekk**	**Annex Trigger**
Akutt giftighet							
			PIEC		**TER-initial**		
Fisk	Tiofanat-metyl	1100	27	45,7	**41**	**24**	100
	Karben-dazim	830	-	0,9	**-**	922	100
Invertebrater	Tiofanat-mety	5400	27	45,7	200	118	100
	Karben-dazim	150	-	0,9	**-**	166	100
Alger	Tiofanat-metyl	800	27	45,7	30	17,5	10
	Karben-dazim	340	-	0,9	-	377	10
Kronisk giftighet							
			PEC-TWAsw-21 d (µg/l)		**TERsw-reproduction**		
Dafnier	Tiofanat-metyl	60	1,5	0,3	40	200	5
	Karben-dazim	20	-	0,04	**-**	500	5
			PEC -TWA sed 21 d (kons. fra vannfasen)		**TER sed-reproduction**		
Sediment-levende organismer	Tiofanat-metyl	500	1,5	0,3	333	1667	5
	Karben-dazim	16	**-**	0,04	400	-	5

Table 7.7.2.4 Beregning av akvatisk risiko – sprøyteavdrift. (fisk, LC50:1,1 mg/l og tidlig sprøyting i frukt).

Sikkerhetssone, meter	TER	PEC
1 m	-	-
5 m	22,8	48,73
10 m	38,0	28,93
20 m	162,1	6,79
30 m	431,7	2,55
40 m	863,4	1,27

En sikkerhetssone på 20 m er nødvendig for å at TER skal bli over grenseverdien på 100.

8. Dokumentasjonens kvalitet

Toksikologi

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

Økotoksikologi

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

Dokumentasjonsmangler
Følgende dokumentasjon mangler for å kunne foreta en fullstendig vurdering av preparatets egenskaper og eksponering, eller er ikke innlevert til norske myndigheter:

Preparat:
-
-

Formuleringsstoffer:
-
-

Virksomt stoff:
-

Referanser

Rapporter fra andre lands myndigheter (vedlegges til ekspertene i VKM men vil ikke publiseres av oss). Følgende vedlegg sendes alle ekspertene i VKM Faggruppe 2:

F1: Fullstendig sammensetning av preparatet og formuleringsstoffenes egenskaper (konfidensielt, vedlegges til ekspertene i VKM)
F2: Grunnlag for beregning av miljøavgift
F3: Foreløpig klassifisering og merking

Følgende vedlegg sendes til ekspertene innen henholdsvis toksikologi og økotoksikologi:
T1: Norsk helhetsvurdering, 2001.
T2: Karbendazim. Final review report, European Commision, 5.jan 2007. Inkl ”list of endpoints”
Ø1: Norsk helhetsvurdering, 2001.
Ø2: DAR, 1997. Tyskland
Ø3: Addendum 7, 2003.
Ø4: Karbendazim. Final review report, European Commision, 5.jan 2007. Inkl ”list of endpoints”