

Vurdering av plantevernmidlet

Boxer - prosulfokarb

vedrørende søknad om godkjenning

Mattilsynet, seksjon nasjonale godkjenninger

Saksbehandlere: Anna Mehl, Roger Holten, Bjørnar Beylich,
Marit Randall, Merete Dæhli.

For Vitenskapskomiteen for mattrygghet, faggruppe 2
April 2009

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 Rester i produkter til mat eller fôr	1-3
1.4 Skjebne i miljøet og økotoksiske effekter	1-3
1.5 Dokumentasjonens kvalitet	1-6
2. Status for preparatet	2-1
3. Agronomi	3-1
3.1 Bruk/virkning	3-1
3.2 Behandlingsmåte og dosering	3-1
3.3 Anbefaling fra Bioforsk Plantehelse	3-1
4. Identitet og fysikalsk/kjemiske data (virksomt stoff)	4-1
5. Toksisk effekt og skadepotensiale for menneske	5-1
5.1 Prosulfokarb	5-1
5.1.1 Toksikokinetikk	5-2
5.1.2 Akutt toksisitet	5-3
5.1.3 Irritasjon/allergi	5-3
5.1.4 Gentoksisitet	5-4
5.1.5 Subkronisk toksisitet	5-4
5.1.6 Kronisk toksisitet og kreft	5-5
5.1.7 Reproduksjonstoksitet	5-6
5.1.8 Teratogenese	5-7
5.1.9 Nevrotoksisitet	5-8
5.1.10 Spesielle forsøk	5-10
5.1.11 Humane data	5-12
5.1.12 Klassifisering og merking	5-12
5.1.13 Nasjonale normer	5-12
5.2 Metabolitter	5-12
5.3 Formuleringstoffer	5-12
5.4 Boxer	5-13
5.4.1 Akutt toksisitet	5-13
5.4.2 Irritasjon/allergi	5-13
5.4.3 klassifisering og merking	5-14
5.4.4 Dermal absorpsjon	5-14
5.5 Eksposering ved bruk og arbeid med sprøytet kultur	5-14
6. Rester i produkter til mat eller fôr	6-1
7. Skjebne i miljøet og økotoksiske effekter	7-1
7.1 Prosulfokarb	7-1
7.1.1 Nedbrytning i jord	7-1
7.1.2 Sorpsjon og mobilitet	7-4
7.1.3 Nedbrytning i vann	7-5
7.1.4 Skjebne i luft	7-6
7.1.5 Effekt på terrestriske organismer	7-6
7.1.6 Effekt på akvatiske organismer	7-7
7.2 Formuleringstoffer	7-8
7.3 Boxer	7-9
7.3.1 Effekt på terrestriske organismer	7-9
7.3.2 Effekt på akvatiske organismer	7-10
7.9 Eksposering (miljø)	7-11
7.9.1 Skjebne i miljøet	7-11
7.9.2 Organismer	7-16
8. Dokumentasjonens kvalitet	8-1
Referanser	8-1

1. Sammendrag

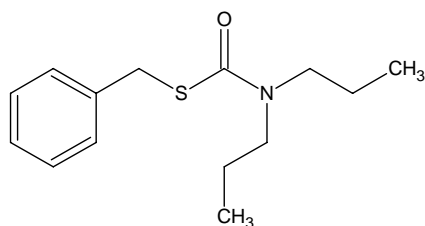
Boxer er et nytt preparat med nytt virksomt stoff. Preparatet søkes godkjent mot ugras i høstkorn. Normert arealdose er 300 ml per dekar (tilsvarende 240 g virksomt stoff per dekar). Preparatet påføres med åkersprøyte om høsten, og det vil kun være aktuelt med en behandling.

Boxer er først og fremst et spesialmiddel mot grasugras, men virker i tillegg på noen viktige høstspirende tofrøblada ugrasarter i høstkorn. Preparatet vil være en resistensbryter i forhold til sulfonylureamidler i enkelte ugrasarter.

1.1 Identitet og fysikalsk/kjemiske data

Preparatnavn	Boxer EC
Virksomt stoff	Prosulfokarb
Formulering	Emulsjonskonsentrat
Konsentrasjon av virksomt stoff	800 g/l
IUPAC-navn	dipropyl-thiocarbamic acid S-benzyl ester
CAS nummer	52888-80-9

Strukturformel



Molekylvekt	251,4
Vannløselighet	Middels: 13,0 mg/l (20 °C)
Damptrykk	Middels: $7,9 \times 10^{-4}$ Pa (20 °C)
Henrys konstant	Middels: $1,52 \times 10^{-2}$ Pa m ³ /mol (20 °C)
log Pow	Høy: 4,48 (30 °C)
pKa	-
Strukturaktivitets-sammenheng	-

1.2 Toksiske effekter og skadepotensiale for menneske

Prosulfokarb

Toksikokinetikk

Absorpsjon: Lav dose (5 mg/kg kv) hadde en ganske rask absorpsjon fra mage-tarm med 40-44 % av dosen ble skilt ut i løpet av de første 21 timene. Det var ingen forskjell på kjønn eller på enkel og gjentatt dosering. Ved enkel høy dosering gikk opptaket noe saktere med utskillelse på 16 % av dosen de første 12 timene. Lav dose ga et totalt opptak på 74-75 % av lav dose både ved enkel og gjentatt eksponering. Høy enkeltdose (500 mg/kg kv) ga et høyere opptak (86 %). Dette kan tyde på noe enterohepatisk resirkulering. Det er ikke undersøkt kinetikken til gjentatt eksponering av en høy dose.

Distribusjon: Kun lave restnivåer var igjen i kroppen 5 dager etter enkel og gjentatt dosering med lav dose og enkel dosering med høydose. Lav dose ga høyeste restkonsentrasjoner i nyrer, fulgt av lever, lunge, blod (mest i røde blodlegemer), milt hud og livmor/ovarier. Det var noe høyere restnivåer i hunner. Restene etter en enkelt høy dose (500 mg/kg kv) gjenspeiles i en tilsvarende økning av restkonsentrasjoner i vev en uke etter dosering. Unntaket er rester i buk fett som var henholdsvis 5 og 10 ganger høyere i hanner og hunner. Restene i huden var også høyere enn forventet. Dette kan skyldes at prosulfokarb har høy fettløselighet (log Pow = 4,48 ved 30 °C). Det burde ha vært utført en kinetikkstudie av prosulfokarb også med en høyere dose for å klarlegge betydningen av denne egenskapen bedre.

Utskillelse: Lav dose ga utskillelse på 70-74 % via urin og på 20-21 % via avføring. Det var ingen forskjell på enkel og gjentatt dosering eller mellom kjønnene. Mer enn 95 % var skilt ut innen 72 timer. Høy dose ga høyere utskillelse via urin (82 %) og lavere utskillelse via avføring (13 %) hos begge kjønn. Dette kan tyde på enterohepatisk resirkulasjon. Mer enn 95 % av dosen var skilt ut innen 72 timer ved begge dosenivåer og ulike doseringsmåte uavhengig av kjønn.

Metabolisme: Absorbert prosulfokarb ble fullstendig metabolisert til en lang rekke ulike metabolitter. Hovedmetabolittene i urin var hipposyre (rundt 20 %) og benzylsulfonsyre (om lag 7,5 %). Det var liten forskjell på metabolismen mellom kjønnene eller etter enkel kontra gjentatt dosering.

Dermal absorpsjon: Forsøk med menneskehud tyder på at prosulfokarb har en relativt lang lag-fase og tas sakte opp gjennom huden.

Akutt toksisitet

Prosulfokarb er farlig ved svelging (LD50 i rotter er 1820 mg/kg kv for hanner og 1958 mg/kg kv for hunner), men ikke ved hudkontakt eller innånding

Irritasjon

Prosulfokarb er ikke hud- eller øyeirriterende for kanin, men er vist allergifremkallende ved hudkontakt.

Gentoksisitet

Prosulfokarb er testet for gentoksisitet i et tilfredsstillende batteri av tester. I en fremovermutasjonstest (1985) ble det funnet svakt positivt for mutagenitet ved toksiske doser. I et nytt tilsvarende forsøk (2005) ble imidlertid ikke resultatet gjentatt. Prosulfokarb klassifiseres ikke som gentoksisk.

Subkronisk/kronisk toksisitet

I subkroniske forsøk er effekter på nyre, kroppsvekt og fôrinntak mest sensitive parametre i rotte (NOAEL 1-2 mg/kg kv/dag), mens hund er mest sensitiv for effekter på lever og beinmarg (NOAEL 30 mg/kg kv/dag). I kroniske forsøk er nedgang i kroppsvektøkningen den effekten som er sett ved lavest dose (rotte og mus). I rotte ble det også sett effekter på hematologiske parametre og urindannelsen (NOAEL 0,5 mg/kg kv/dag for hannrotter og 2,3 mg/kg kv /dag for hunnrotter).

Kreftfremkallende potensial

I rotte ble det sett øket forekomst av "pheochromocytoma" i binyremargen i hanner ved høyeste dose. Det var en øket forekomst av celledivulster i Langerhanske øyer i bukspyttkjertelen og hepatocellulære adenomer i leveren hos behandlede rottehunner. Funnene var imidlertid enten innenfor historiske kontrolldata eller ikke statistisk signifikante. Det var for lav dose og dårlig overlevelse i kreftforsøket med mus. Hunner i høyeste dose hadde en ikke signifikant økning av lungeadenomer, og forekomsten var innenfor historiske kontrolldata. Prosulfokarb er ikke funnet kreftfremkallende i forsøk med rotter og mus.

Reproduksjonstoksitet og teratogenese

Reproduksjonstoksitet: Kritiske effekter på foreldre var effekter på kroppsvektøkning og skader på nyrene. Det var ingen effekter på reproduksjonsparametre. Avkom hadde nedgang i kroppsvekt ved de to høyeste dosene og en ikke signifikant økning av effekter på nyrene ved høyeste dose. NOAEL (reproduksjon) var > 50 mg/kg kv/dag i hanner og >70 mg/kg kv/dag i hunner (rotte). Prosulfokarb er ikke funnet reproduksjonsskadelig.

Teratogenese: Det var påvirkning av kroppsvekt hos mødre og avkom hos rotte og kanin. Det var også effekter på mødrenes lever og nyrer. Høyeste dose i kanin ga mange aborter som gjør det vanskelig å evaluere forsøket. Hos rotte så det ut til å kunne være forsinket forbeining hos fostrene og kanin hadde noe økning i rudimentært 13. ribbein, men innenfor historisk kontrolldata. Det var ett tilfelle av mikroftalmi hos kanin. På grunn av mortoksisitet er det vanskelig å si om dette er en spesifikk effekt. NOAEL

(utviklingstoksisitet) var 50 mg/kg kv/dag (rotte og kanin). Prosulfokarb kan ikke klassifiseres som fosterskadelig.

Nevrotoksisitet

Prosulfokarb kan påvirke nervesystemet ved gjentatt dosering. NOAEL (nevrotoks) = 40 mg/kg kv/dag basert på 14-dagers studium i rotte.

Spesielle forsøk

Kolinesterase i røde blodlegemer hemmes noe etter gjentatt dosering. Effekten er størst i hunner (21 %). Undersøkelse av kolinesterasehemming *in vitro*, viste ingen hemming av kolinesterase i hjernehomogenater fra rotte, men en viss hemming av humant rekombinant acetylkolinesterase i løsning (38 % etter 10 minutter). Det er imidlertid vanskelig å relatere dette funnet til potensielle effekter *in vivo*. Undersøkelser har ikke kunnet fastslå at nedgang i kroppsvekt i forsøkene skyldes at fôr med prosulfokarb smaker vondt. En ny urenheter (S-benzylpropyl-ditiokarbamat) i teknisk materiale forandrer ikke toksisiteten til virksomt stoff.

Humane data

Overvåking av produksjonsarbeideres helse har ikke avdekket noen helseproblemer relatert til stoffet.

Boxer

Formuleringsstoffer

Preparatet er nær klassifiseringsgrensen med hensyn på faren for utvikling av lungeskader ved svelging. Det bør derfor merkes med sikkerhetssetningen S62 *Ved svelging må ikke brekninger fremkalles.*

Akutt giftighet, irritasjon, allergi

Boxer er ikke farlig ved svelging eller hudkontakt. Faren for toksisitet ved innånding er ikke undersøkt, men anses som liten. Preparatet er hud- men ikke øyeirriterende for kanin, og preparatet er vist allergifremkallende ved hudkontakt.

Dermal absorpsjon

Basert på data fra *in vivo* forsøk i rotte og *in vitro* forsøk med hud fra rotte og menneske, beregnes hudopptaket for konsentrert preparat til 0,2 % og for en bruksløsning på 1:40 til 3,2 %.

Eksponering ved bruk og arbeid med sprøytet kultur

Det er utført tre eksponeringsberegninger for å vurdere eksponeringen ved bruk av preparatet Boxer. Beregnet eksponering for Boxer overskrider AOEL med 24-56 % ved bruk av fullt verneutstyr i henholdsvis Tysk modell og Europoem. Bruk av UK Poem viser en overskridelse av AOEL på 520 % når det brukes hansker ved tilmåling/utblanding og sprøyting. Beregning med de andre modellene gir om lag halvparten av denne eksponeringsverdien med dette verneutstyret.

Eksponeringsforsøk utført med Boxer, viser med bruk av 75 persentilen at en person blir eksponert for 5 % av AOEL ved bruk av verneutstyr (hansker og overtrekksdress). Ved bruk av worst-case (maksimumsverdier) kommer eksponeringen opp i 51 % av AOEL. Verneutstyr er derfor nødvendig ved bruk av Boxer.

Eksponeringsberegninger for opphold ved og/eller arbeid med sprøytet kultur gir svært lave verdier av prosulfokarb, henholdsvis 0,3 og 3,7 % av AOEL.

1.3 Rester i produkter til mat eller fôr

Er ikke tatt med i denne rapporten.

1.4 Skjebne i miljøet og økotoksiske effekter

Skjebne i miljøet

Nedbryting i jord

Nedbrytningen av prosulfokarb er i hovedsak mikrobiell og innledes med en oksidering av morstoff til metabolitten prosulfokarb sulfoksid. Denne metabolitten mineraliseres relativt raskt videre til CO₂. Aerob primærnedbryting er middels til høy med DT50: 6-38 dager (geometrisk snitt: 11 dager), DT90: 21-128 dager (geometrisk snitt: 37 dager). CO₂ utgjorde mellom 38 og 53 % av tilsatt radioaktivitet der dette ble målt. Bundne rester kom opp i 28 % av tilsatt radioaktivitet. Metabolitten prosulfokarb sulfoksid ble ved to

påfølgende tidspunkter målt til hhv. 6 og 6,8 % av tilført radioaktivitet og var eneste påviste metabolitt. Under anaerobe forhold er det indikasjoner på at primærnedbrytningen av prosulfokarb er moderat med DT50: 83 dager, DT90: 275 dager. Fotolyse ser ikke ut til å være viktig for nedbrytningen. Feltforsøk som antas å ikke være direkte relevante for norske forhold på grunn av ulikt klima, viser at forsvinningen fra jord er middels til høy med DT50: 6,5-13 dager (geometrisk snitt: 10 dager) og DT90: 22-48 dager (geometrisk snitt: 33 dager). Det er ikke levert nedbrytningsstudier som er utført ved 10 °C, men bruk av en faktor på 2,58 gir DT50: 16-24 dager, noe som indikerer en relativt rask nedbrytning også ved lavere temperaturer.

Primærnedbrytningen av metabolitten prosulfokarb sulfoksid er høy med DT50: 1,6-3,9 dager (geometrisk snitt: 3 dager) og DT90: 5,2-13 dager (geometrisk snitt: 8 dager). CO₂ utgjorde maksimalt 56-67 % av tilført radioaktivitet og bundne rester kom maksimalt opp i 35-37 % av tilført radioaktivitet i løpet av studiet.

Sorpsjon/mobilitet

Sorpsjonen av prosulfokarb er høy til meget høy, Kf: 11,7-32,8 (aritmetisk snitt: 69), Koc: 1367-2339 (aritmetisk snitt: 1693). Det er ikke mulig å si om pH eller innholdet av org. C har betydning for sorpsjonen. Det er indikasjoner på at bindingen er irreversibel. Kolonneforsøk støtter sorpsjonsforsøkernes konklusjoner i at mobiliteten synes å være lav.

Sorpsjonen av metabolitten prosulfokarb sulfoksid er moderat med Kf: 1,02-1,98 (aritmetisk snitt: 1,5), Kfoc: 50-68 (aritmetisk snitt: 57). Det er ikke mulig å si om pH eller innholdet av org. C har betydning for sorpsjonen. Det er indikasjoner på at bindingen er irreversibel.

Nedbrytning i vann

Prosulfokarb er hydrolytisk og fotolytisk stabilt i vann under normale forhold. Prosulfokarb er ikke lett nedbrytbart i en enkel nedbrytbarhetstest. I vann/sediment er primærnedbrytningen av prosulfokarb lav med DT50: 147-381 dager for hele systemet (geometrisk snitt: 264 dager). Prosulfokarb går relativt raskt fra vannfasen til sedimentfasen der nedbrytningen synes å være langsom. Det dannes mellom 10 og 23 % bundne rester og mellom 15 og 25 % CO₂ i løpet av 107 dager.

Skjebne i luft

Halveringstiden for nedbrytning i luft er estimert til 3,9 timer basert på 12-timers daglengde. Prosulfokarb fordampes relativt lett fra bladoverflater, mens det i liten grad fordampes fra jordoverflaten. Damptrykk og Henrys konstant indikerer middels potensial for fordamping.

Eksposering

I henhold til en modell anbefalt av EUs arbeidsgruppe FOCUS blir forventet konsentrasjon (PIEC, predicted initial environmental concentration) i jord 2,9 mg/kg ved tilførsel av 240 g virksomt stoff/daa (10 % intersepsjon). PEC_{twa} blir 2,3 mg/kg dersom man tar tidsvektet gjennomsnitt for 28 dager.

Ved bruk av en finsk modell får man akkumulering i jord med et platånivå på ca. 0,7 mg v.s./kg jord etter ca. 7 år med årlig bruk.

Modeller utviklet av EUs arbeidsgruppe FOCUS beregner forventede konsentrasjoner i grunnvann i ulike scenarier (PEC_{gw}). Lekkasje av prosulfokarb er estimert med tre ulike modeller der alle resultatene fra FOCUS-scenariene indikerer at PEC_{gw} < 0,001. I en modell er også metabolitten simulert med samme resultat som for morstoffet. I danske scenarier er PEC_{gw} estimert til å ligge mellom 0,006 og 0,015 µg/l. Alle disse simuleringene er utført med en langt høyere dosering enn det som er aktuelt i Norge og representerer absolutt "worst case".

Modeller utviklet av EUs arbeidsgruppe FOCUS beregner forventede konsentrasjoner i overflatevann og sediment i ulike scenarier. Modellsimuleringene som er utført av tilvirker er utført med en langt høyere dose (400 g v.s./daa) det som er aktuelt i Norge (240 g v.s./daa). De av de mest relevante scenariene som gir de høyeste verdiene er valgt. I beregningene der buffersoner både reduserer avdrift og avrenning blir PIEC for vannfasen 14,3 µg v.s./l (maks) med sprøyting 5 meter fra vannforekomsten. Tidsvektet gjennomsnitt blir hhv. 6,2 µg v.s./l (4 dager) 5,1 µg v.s./l (21 dager) og 4,7 µg v.s./l (28 dager) i vannfasen 5 meter fra vannforekomsten. Ti meter fra vannforekomstene blir konsentrasjonene i vannfasen hhv. 4,3 µg/l (maks), 3,3 µg/l (4 dager), 2,7 µg/l (21 dager) og 2,5 µg/l (28 dager). Tidsvektet gjennomsnitt for 28 dager i sediment blir på hhv. 22 og 13 µg/kg sediment med buffersoner på hhv. 5 og 10 meter.

Terrestriske organismer

Der det er indikasjoner på at preparatet er mer toksisk enn hva som kan forklares ut fra innholdet av virksomt stoff (eller forsøk kun er utført med preparatet), eller det er identifisert metabolitter som er mer toksiske enn virksomt stoff, er disse beregningene tatt med nedenfor. Hvis dette ikke er tilfelle er verdiene og beregningene utelatt.

Pattedyr

Moderat akutt giftig for rotte (LD50: 1820 mg v.s./kg kv) og moderat kronisk giftig for rotte (NOAEL = 50 mg/kg kv/d).

I følge EUs trinn 1-beregninger for pattedyr blir TER = 86 ved en dosering på 240 g/daa. Dette er ikke en overskridelse av EUs grenseverdi på 10. TER for kronisk eksponering er beregnet til 6,5. Dette er ikke en overskridelse av EUs grense på 5.

Fugl

Lite akutt oralt giftig (LD50: >2250 mg v.s./kg kv/d), moderat giftig i diett (LC50: >1506 mg v.s./kg fôr) og moderat kronisk giftig (NOEC: 131 mg v.s./kg kv/d).

I følge EUs trinn 1-beregninger for fugl blir TER_{akutt oral} = 17,3 ved en dosering på 240 g/daa. Dette er ikke en overskridelse av EUs grenseverdi på 10. TER for kronisk eksponering er beregnet til 1,8. Dette er en overskridelse av EUs grense på 5, og det er dermed krav om feltforsøk eller videre "refinements". Beregning av nytt estimert daglig opptak iht diettspesifiseringer gir TER = 13 som ikke er en overskridelse av grenseverdien.

Bier

Lite giftig ved oral (LD50: >79,3 µg v.s./bie) og kontakteksponering (LD50: >80 µg v.s./bie).

Farekvotienter for oral- og kontakteksponering er hhv 30 og 23. Dette er ikke en overskridelse av EUs grense på 50.

Andre leddyr

Farekvotienten for snylteveps og rovmidd er beregnet til hhv. 57 og 4,6 i kulturen og overskrider grenseverdien (2), mens grenseverdien ikke overskrides utenfor kulturen. For jordlevende predatorer viser utvidet labforsøk klare effekter men feltforsøk viser ingen signifikant effekt på dødelighet ved doser på 400 g/daa.

Meitemark

Akutt giftig (LC50_{corr}: 17,8 mg v.s./kg jord).

TER er beregnet til 25. Dette er ikke en overskridelse av EUs grenseverdier på 10.

Mikroorganismer

Prosulfokarb ser ikke ut til å ha vesentlig innflytelse på nitrogenomsetning eller karbonmineralisering.

Akvatiske organismer

Der det er indikasjoner på at preparatet er mer toksisk enn hva som kan forklares ut fra innholdet av virksomt stoff (eller forsøk kun er utført med preparatet), eller det er identifisert metabolitter som er mer toksiske enn virksomt stoff, er disse beregningene tatt med nedenfor. Hvis dette ikke er tilfelle er verdiene og beregningene utelatt.

Fisk

Meget akutt giftig (LC50: 0,84 mg v.s./l) og moderat kronisk giftig (NOEC: 0,31 mg v.s./l).

Med en avstand til vann på 5 meter blir TER_{akutt} 59, som er en overskridelse av EUs grense på 100. Med en avstand til vann på 10 meter blir TER_{akutt} 194, som ikke er en overskridelse av EUs grense. TER_{kronisk} blir 61 som ikke er en overskridelse av EUs grense på 10.

Invertebrater

Meget akutt giftig (EC50: 0,42 mg v.s./l) og kronisk giftig for dafnier (NOEC: 0,015 mg v.s./l).

Med en avstand til vann på 5 meter blir TER_{akutt} 29 og med en avstand til vann på 10 meter blir TER_{akutt} 97, som er overskridelser av EUs grense på 100. Med en avstand til vann på 5 meter blir TER_{kronisk} 3 som er en overskridelse av grensen på 5 (basert på mikrokosmosforsøk). Med en avstand til vann på 10 meter blir TER_{kronisk} 5,5 som ikke er en overskridelse av grensen.

Sedimentlevende invertebrater

Moderat giftig for fjærmygglarver (NOEC: 1,25 mg v.s./l).

TER blir 264 med en avstand til vann på 5 meter. Dette er ikke en overskridelse av EUs grense på 10.

Vannplanter

Meget akutt giftig (EC50: 0,69 mg v.s./l).

Med en avstand til vann på 5 meter blir TER 48, som ikke er en overskridelse av EUs grense på 10.

Alger

Ekstremt akutt giftig (EC50: 0,05 mg v.s./l).

Med en avstand til vann på 5 meter blir TER 8 som overskrider EUs grense på 10. Med en avstand til vann på 10 meter blir TER 15, som ikke er en overskridelse av EUs grense.

Mikrokosmos

På bakgrunn av et mikrokosmosforsøk foreslår EFSAAs ekspertmøte en NOEC på 0,015 mg v.s./l.

Biokonsentreringspotensiale i fisk

Høyt potensiale for biokonsentrering (BCF: 705), DT50 for forsvinning = 1,7 dager.

1.5 Dokumentasjonens kvalitet

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

2. Status for preparatet

Saksnummer	05/9045
Virksomt stoff	Prosulfokarb
Preparatnavn	Boxer
Tilvirker	Syngenta Crop Protection AG
Importør	Syngenta Crop Protection AS
Konsentrasjon av virksomt stoff	800 g/l
Formulering	Emulsjonskonsentrat
Pakningsstørrelse	10 liter
Type preparat	Ugrasmiddel
Type sak	Nytt preparat inneholdende nytt virksomt stoff
Søknadsdato	27.3.2008
Status i EU	Boxer ble inkludert på EUs positivliste i 2007. I Sverige og Danmark er preparatet tillatt i høstkorn og potet.

3. Agronomi

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

3.1 Bruk/virkning

Søkt bruksområde	Høsthvete, rug og rughvete.
Virkeområde	Grasugras som tunrapp og knereverumpe samt enkelte tofrøblada ugras som vassarve, klengemaure og rødtvetann.
Virkemåte	Prosulfokarb hører inn under gruppen tiokarbamater, Boxer er et systemisk middel som tas opp gjennom meristem både i skudd og røtter.
Virkemekanisme	Prosulfokarb hemmer vekst i meristem regionen ved å hemme syntese av lipider.
Nytteorganismer/ Integrert plantevern	-/-
Resistens	Resistens mot prosulfokarb er ikke kjent i de nordiske landene. Stoffet vil være en resistensbryter for sulfonylureamidler for noen ugrasarter.

3.2 Behandlingsmåte og dosering

Dose: 200–300 ml preparat i 15–25 l vann per dekar.

Preparatet sprøytes i siste halvdel av september/første halvdel av oktober, straks etter at kornet har spirt og frem til kornets toblad stadium (BBCH 12-13). Det vil kun være aktuelt med en påføring.

NAD	Med bakgrunn i preparatets dosering i høstkorn fastsettes normert arealdose (NAD) til 300 ml preparat per dekar. Dette tilsvarer 240 g virksomt stoff per dekar.
Spredeutstyr	Åkersprøyte.

3.3 Anbefaling fra Bioforsk Plantehelse

Boxer er et spesialmiddel mot grasugras, og har særlig god virkning mot tunrapp og knereverumpe. I tillegg har preparatet virkning på noen viktige høstspirende tofrøblada ugrasarter. Boxer vil være resistensbryter for sulfonylurea-herbicide i noen arter.

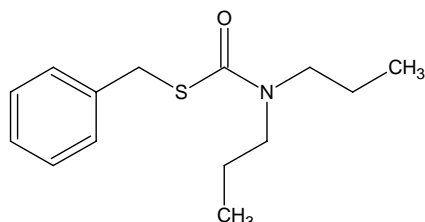
Bioforsk Plantehelse anbefaler godkjenning av preparatet.

4. Identitet og fysikalsk/kjemiske data (virksomt stoff)

IUPAC-navn dipropyl-thiocarbamic acid S-benzyl ester

CAS nummer 52888-80-9

Strukturformel



Molekylvekt 251,4

Vannløselighet Middels 13,0 mg/l (20 °C)

Damptrykk Middels $7,9 \times 10^{-4}$ Pa (20 °C)

Henrys konstant Middels $1,52 \times 10^{-2}$ Pa m³/mol (20 °C)

log Pow Høy 4,48 (30 °C)

pKa -

5. Toksisk effekt og skadepotensiale for menneske

Vurderingen er basert på EU-DAR fra 2006 (vedlegg T1), med tilhørende addendum fra 2007 (vedlegg T2), samt EFSA-rapport fra 2007 (vedlegg T3). Prosulfokarb er oppført på EUs liste over godkjente plantevernmidler.

5.1 Prosulfokarb

5.1.1 Toksikokinetikk

Rotte, enkel dosering

Det var 2 doseringsgrupper med 2 rotter (Sprague-Dawley)/kjønn/gruppe. En gruppe fikk en enkelt dose på 5 mg/kg kv., den andre 500 mg/kg kv. Administrert i Emulphor-EL-620 (polyetoksyliert vegetabilsk olje) med magesonde. Prosulfokarb var radioaktivt merket i fenyrlingen. Urin ble samlet 6, 12, 24, 48, 72, og 96 timer etter dosering, for dyr ved laveste dose også etter 120 timer. OECD 417, ikke GLP. For få dyr, men likevel akseptabelt.

Resultater: Dyr ved høyeste dose hadde kliniske symptomer (ataksi og lav reaksjon på stimuli) 6 timer etter dosering. Absorpsjonen var ganske rask hos begge kjønn, med omlag 47 % av laveste dose og 16 % av høyeste dose skilt ut via urinen i løpet av de første 12 timene. 74 % av laveste dose og 86 % av høyeste dose tatt opp. Dette baseres på radioaktivitet funnet i urin, burvaskevann, vev og skrott over en 4-5 dagers periode.

Fire dager etter administrering av laveste dose ble det hos funnet størst vevskonsentrasjon av radioaktivitet i nyrene (0,1 µg/g vev i hanner og 0,163 µg/g vev i hunner), i leveren (0,071 µg/g vev for hanner og 0,122 µg/g vev i hunner), blod (0,054 µg/gram vev i hanner og 0,083 µg/gram vev i hunner), lungene (0,044 µg/gram vev i hanner og 0,056 µg/gram vev i hunner), huden (0,035 µg/gram vev i hanner og 0,022 µg/gram vev i hunner) og livmor (0,019 µg/g vev). Det var generelt noe høyere restverdier i hunner enn i hanner. Fem dager etter administrering av høyeste dose ble det funnet restverdier som var opptil 100 ganger høyere enn ved lav dose, noe som gjenspeiler forskjellen i dose. Unntaket var rester i buk fett hos hunner som var 1000 ganger høyere (14 µg/g vev) enn etter lav dose (0,013 µg/g vev). I hannene var restnivået i buk fett øket 500 ganger (2,93 µg/g vev) etter høyeste dose i forhold til rester ved lav dose. Restnivåene var relativt sett også noe høyere i huden (Tabell side 7, T1).

Ved lav dose hadde hannene etter 5 dager utskilt 87 % av dosen, hvorav 65 % i urin og 22 % i avføring. Hunnene hadde i samme periode skilt ut 91 % av dosen, hvorav 70 % i urin og 21 % i avføring. Utskillelsen var ganske rask med 40 % innen 24 timer og 85 % innen 48 timer. Det var ingen forskjell på kjønnene. Utskillelsen etter 4 dager (høy dose) var 95 % av dosen i hanner og 98 % av dosen i hunner (82, % i urin og 13 % i avføring hos begge kjønn). Det var større andel utskillelse i urin ved høyeste dose, noe som tyder på at noe av dosen kan skilles ut via galle (enterohepatisk resirkulasjon). Undersøkelser av urinen (samlet fra hanner og hunner) viste at hovedmetabolitten var hipposyre (rundt 20 %) og benzylsulfonsyre (rundt 7,5 %) (Tabell side 8, T1). (Skiles *et al.*, 1987)

Rotte, gjentatt dosering

En doseringsgrupper med 5 rotter (Sprague-Dawley, AP_iSD)/kjønn. Gruppen fikk først 5 mg/kg kv/dag umerket stoff i 14 dager, fulgt av en radioaktiv merket dose på 5 mg/kg kv. Administrert i Emulphor-EL-620. Prosulfokarb var radioaktivt merket i fenyrlingen. Urin og avføring ble samlet 6 (kun urin), 12, 24, 48, 72, 96, 120, 148 og 172 timer etter dosering. Det var også en gruppe på 3 dyr/kjønn fikk en enkel dose av merket prosulfokarb og ble avlivet en uke etter. Urin og avføring ble undersøkt som for hovedgruppen. Rester i vev ble kun undersøkt i hovedgruppen (gjentatt dosering). OECD 417. GLP/QA.

Resultater: Absorpsjonen gikk ganske raskt da 44 % av dosen ble skilt ut via urin i løpet av de første 12 timene i begge kjønn. Basert på målinger i urin, burvaskevann og rester i kroppen etter en uke, ble det beregnet et opptak på om lag 75 %.

En uke etter avsluttet dosering var det kun under 0,5 % av dosen som var igjen i vevene

(Tabell side 11, T1). Det ble funnet høyest konsentrasjon i nyre, lunger, lever og blod (mest i røde blodlegemer), ovarier, milt og skrottrester (inkludert huden). Det var ingen store forskjeller på hanner og hunner

Utskillelsen av gikk relativt raskt etter gjentatt dosering, med 74 % i løpet av 24 timer og 90 % i på 48 timer etter doseringslutt. Det ble uskilt 74 % i urin og 20-21 % i avføring. Det var ingen forskjell på kjønnene. Gruppen som fikk en enkelt dose viste samme grad og hastighet for utskillelse som ved gjentatt dosering. Absorbert prosulfokarb ble fullstendig metabolisert. Totalt ble det funnet 19 ulike metabolitter. Hovedmetabolittene i urin var hipposyre og benzylsulfonsyre. Hunner dannet noe mer hipposyre enn hanner ved gjentatt dosering (Tabell side 13, T1). (Bratt & Platt, 1992).

Hudopptak, human *in vitro*

Dosene i forsøket var 100 µl/cm² for rent teknisk materiale og 25 µl/cm² (40 µg prosulfokarb/cm²) for teknisk materiale fortynt i aceton. Det ble brukt hel hud (dermis + epidermis) fra magen på tre personer. 6 brønner/dose. 54 timer eksponering (med dekke for preparat og uten dekke for stoff løst i aceton (aceton fordampner)). Stoffet var ikke radioaktivt merket. Temperaturen i reseptorvæsken ble ikke oppgitt. Draft OECD guideline 428. GLP/QA.

Resultater: for rent prosulfokarb var gjennomsnittlig absorpsjonsrate var 1,12 µg/cm²/time 1-10 timer etter applisering, og 1,69 µg/cm²/time 6-54 timer etter applisering. For prosulfokarb løst i aceton var gjennomsnittlig absorpsjonsrate 0,13 µg/cm²/time 1-10 timer etter applisering, og 0,175 µg/cm²/time 3-54 timer etter applisering. Steady state ble nådd i den første perioden (Tabell side 113, T1). Forsøket tyder på at prosulfokarb har en relativt lang lag-fase og tas sakte opp gjennom menneskehud. (Ward & Scott, 1990).

Sammendrag (toksikokinetikk)

Absorpsjon: Lav dose (5 mg/kg kv) hadde en ganske rask absorpsjon fra mage-tarm i det 40-44 % av dosen ble skilt ut i løpet av de første 21 timene. Det var ingen forskjell på kjønn eller på enkel og gjentatt dosering. Ved enkel høy dosering gikk opptaket noe saktere med utskillelse på 16 % av dosen de første 12 timene. Lav dose ga et totalt opptak på 74-75 % både ved enkel og gjentatt eksponering. Høy enkeltdose (500 mg/kg kv) ga et høyere opptak (86 %). Dette kan tyde på noe enterohepatisk resirkulering. Det er ikke undersøkt kinetikken til gjentatt eksponering av en høy dose.

Distribusjon: Kun lave restnivåer var igjen i kroppen 5 dager etter enkel og gjentatt dosering med lav dose og enkel dosering med høydose. Lav dose ga høyeste restkonsentrasjoner i nyrer, fulgt av lever, lunge, blod (mest i røde blodlegemer), milt hud og livmor/ovarianer. Det var noe høyere restnivåer i hunner. Restene etter en enkelt høy dose (500 mg/kg kv) gjenspeiles i en tilsvarende økning av restkonsentrasjoner i vev en uke etter dosering. Unntaket er rester i bukfett som var henholdsvis 5 og 10 ganger høyere i hanner og hunner. Restene i huden var også høyere enn forventet. Dette kan skyldes at prosulfokarb har høy fettløselighet (log Pow = 4,48 ved 30 °C). Det burde ha vært utført en kinetikkstudie av prosulfokarb også med en høyere dose for å klarlegge betydningen av denne egenskapen bedre.

Utskillelse: Lav dose ga utskillelse på 70-74 % via urin og på 20-21 % via avføring. Det var ingen forskjell på enkel og gjentatt dosering eller mellom kjønnene. Mer enn 95 % var skilt ut innen 72 timer. Høy dose ga høyere utskillelse via urin (82 %) og lavere utskillelse via avføring (13 %) hos begge kjønn. Dette kan tyde på enterohepatisk resirkulasjon. Mer enn 95 % av dosen var skilt ut innen 72 timer ved begge dosenivåer og ulike doseringsmåte uavhengig av kjønn.

Metabolisme: Absorbert prosulfokarb ble fullstendig metabolisert til en lang rekke ulike metabolitter. Hovedmetabolittene i urin var hipposyre (rundt 20 %) og benzylsulfonsyre (om lag 7,5 %). Det var liten forskjell på metabolismen mellom kjønnene eller etter enkel kontra gjentatt dosering.

Dermal absorpsjon: Forsøk med menneskehud tyder på at prosulfokarb har en relativt lang lag-fase og tas sakte opp gjennom huden.

5.1.2 Akutt toksisitet

Akutt oral

LD50 i rotter er 1820 mg/kg kv for hanner og 1958 mg/kg kv for hunner. Kliniske symptomer omfattet nedsatt aktivitet, tunge øyelokk, (farget) tåreflod, øket spyttutskillelse, våt pels, strittende pels, øket urinering, knefall, ustødig gange, tung pust, avmagring, skjelvinger og misfarget pels/snute. (Sorenson & Morgan, 1984) (R22).

LD50 i mus er >3658 mg/kg kv. Kliniske symptomer var slapphet, tung pust, ustødig gange, side- eller mageleie. (Ullman, 1986).

Akutt dermal LD50 i kanin er >2000 mg/kg kv. Det var ingen tegn til systemisk toksisitet eller hudirritasjon. (Sorenson & Morgan, 1984).

Inhalasjon Akutt LC50 ved inhalasjon i rotte er >4,72 mg/L luft (eneste dose testet). Eksponering for en aerosol til hele kroppen. MMAD var 3,35 og 2,75 µm i de to målingene og minst 70 % av aerosoldråpene var under 10 µm. Det var ingen dødsfall i forsøket. Kliniske symptomer omfattet misfarget sekret fra nes og øyne, løs avføring, redusert aktivitet, rufsete pels samt våt snute og nedre del av buken. De fleste symptomene var forsvunnet 2 uker etter eksponeringen. Det var noe nedsatt kroppsvektøkning, spesielt i hanner. Det ble ikke funnet lungeødem. (MacAskill & Zwicker, 1985).

Sammendrag (akutt toksisitet):

Prosulfokarb er farlig ved svelging, men ikke ved hudkontakt eller innånding (Innfrir kravene til merking med Xn; R22)

5.1.3 Irritasjon/allergi

Hudirritasjon Gjennomsnittlig hudirritasjonsindeks (24, 48 og 72 timer) var 0,05 for erytem og 0 for ødem. Tilsvarende OECD 404. (Sorenson & Morgan, 1984).

Øyeirritasjon Gjennomsnittlig øyeirritasjonsindeks var 0 for uklarerheter i hornhinnen, 0 for skader i regnbuehinnen, 0 for ødem i bindehinnen og 0 for rødhet i bindehinnen. Tilsvarende OECD 405. (Sorenson & Morgan, 1984).

Allergi Prosulfokarb er vist allergifremkallende i en hudsensitiseringsstest i mus (local lymph node assay). Dosering med 1, 3 og 10 % løsninger i aceton ga en positiv doserespons. Høyeste dose ga en sensitiseringsindeks på 5,31 og 6,31 (2 ulike grupper) (R43). Dosering med 25 og 50 % løsninger ga toksiske symptomer og ble derfor avlivet etter 1 til 2 dager. (OECD 429) (Lees, 1999).

Sammendrag (irritasjon/allergi):

Prosulfokarb er ikke hud- eller øyeirriterende for kanin, men er vist allergifremkallende ved hudkontakt. (Innfrir kravene til merking med Xi; R43).

5.1.4 Gentoksisitet

Forsøkene er oppsummert i en tabell:

	Forsøk	Testorganisme	Doser/ metabolsk aktivator	Resultat	Referanse/ retningslinje/ GLP
In vitro:					
Punkt- mutasjoner i bakterier	Ames/ reversjons- test	S.typhimurium TA98, TA100, TA1535,TA1537 , E.coli WP2P, uvrA.	100 - 5000 µg/skål +/- S9	Negativt	Callander, 2000/ OECD 471/ GLP
Punkt- mutasjoner i pattedyrceller	Fremover- mutasjons- test	L5178Y Muse lymfoceller TK+/-	2 tester: 0,01-0,03 µg/ml +/- S9 0,01-0,03 µg/ml +/- S9	Negativt Svakt positivt*	Majeska, 1985/ OECD 476/ GLP
Punkt- mutasjoner i pattedyrceller	Fremover- mutasjons- test	L5178Y Muse lymfoceller TK+/-	2 tester: 0,5-15 µg/ml (-S9) 0,5-50 µg/ml (+S9)	Negativt Negativt **	Clay, 2005/ OECD 476/ GLP
Kromosom- forstyrrelser in vitro	Klasto- genisitets- test	Humane lymfocytter	10-40 µg/ml (-S9) 10-80 µg/ml (+S9)	Negativt	Jones & Mackay, 1990/ OECD 473/ GLP

	Forsøk	Testorganisme	Doser/ metabolsk aktivator	Resultat	Referanse/ retningslinje/ GLP
DNA-skade	UDS test	HeLA S3	0,05-25,6 µg/ml (-S9) 0,05-51,2 µg/ml (+S9)	Negativ Negativ	Henderson & Proudlock, 1987/ OECD 482/ GLP
In vivo:					
Kromosom- forstyrrelser in vivo	Mikro- kjernetest	Mus, CD-1	1500, 2000, 2500 mg/kg kv hanner 1000, 1500, 2000 mg/kg kv hunner	Negativt	Majeska, 1985/ OECD 474/ GLP

* det var svakt positivt ved toksiske doser med S9

** det var noe øket mutasjon, men dette var under 2 ganger kontrollfrekvens og det var ingen dose-respons.

Sammendrag og konklusjon (gentoksisitet):

Prosulfokarb er testet for gentoksisitet i et tilfredsstillende batteri av tester.

I en fremovermutasjonstest (1985) ble det funnet svakt positivt for mutagenitet ved toksiske doser. I et nytt tilvarende forsøk (2005) ble imidlertid ikke resultatet gjentatt. Prosulfokarb klassifiseres ikke som gentoksisisk.

5.1.5 Subkronisk toksisitet

Rotte, 3 måneder

Dosenivåer på 0, 25, 140, 800 og 4500 ppm, tilsvarende mottatt dose var 0, 1, 9, 47 og 282 mg/kg kv/dag i hanner og 0, 2, 10, 52 og 305 mg/kg kv/dag i hunner. Tilført via fôr til 10 rotter (Sprague-Dawley Crl: CD (SD)/BR)/kjønn/gruppe. Det er ikke utført funksjonelle tester. Protrombintid, partiell tromboplastintid og serumproteinelektroforese ble bare foretatt på kontrolldyr og dyr fra høydosegruppen. Organvekt ble ikke målt av bitestikler, livmor, ovarier, brissel, milt og hjerte. OECD guideline 408 (1981)/GLP/QA. Forsøket anses som akseptabelt.

Resultater: Kliniske effekter var forandring av pels hos hanner ved 140 og 4500 ppm. Det ble ikke sett effekter på øynene. Det ble sett en doserelatert nedgang i kroppsvekt hos begge kjønn fra 140 ppm og oppover. Det var en doserelatert nedgang i fôrintak hos hanner fra og med 140 ppm og hos hunner fra og med 800 ppm. To hunner og en hann ved høyeste dose døde i den første uka av forsøket. Histopatologiske undersøkelser viste nekrose av beinmarg, lymfoide vev, langerhanske øyer, hypofysen og leverceller. Det var nekrose av prostata og sædblære hos hanner. Det ble også sett blødninger i kjertelmagen og lungeødem. Hos de døde hunnene ble det sett blodstuvning i lungene, tømte eller lite aktive celler i brissel, milt og lymfeknuter. En hunn hadde nefrose, mens begge hunnene hadde nekrose av binyrene. Hos de dyrene som overlevde til forsøkets slutt ble det funnet økning av relativ levervekt ved høyeste dose og øket relativ nyrevekt hos hanner ved høyeste dose. Relativ nyrevekt var øket hos begge kjønn ved 800 ppm. Øket relativ vekt av hjerne og testikler ble ansett å reflektere generelt vekttap. (Se tabell: T1 side 34). Histopatologiske undersøkelser avdekket effekter på lever ved høyeste dose i begge kjønn og på nyrene ved de to høyeste dosene i hanner. Levereffektene omfattet nekrose av hepatocytter og hepatocytter med hypertrofi og eosinofili i cytoplasma. Nyreskadene omfattet uttalt opphopning av hyalindråper ledsaget av nedbrytning eller nekrose av epitelceller i proksimal spiralformet tubuli og øket forekomst og alvorlighetsgrad av epitelcellehypertrofi og -hyperplasi i tubuli (Tabell side 36, T1).

NOEL/NOEL: 25 ppm = 1 mg/kg kv/dag for hanner basert på effekter på nyrene og nedgang i kroppsvektøkning, og 25ppm = 2 mg/kg kv/dag for hunner basert på nedgang i kroppsvektøkning (Kurtz et al., 1985).

Hund, 3 måneder

Dosenivåer på 0, 10, 30, 80 og 200 mg/kg kv/dag. Tilført med gelatinkapsler til 4 beagle-hunder/kjønn/gruppe. OECD guideline 409/GLP/QA. Ornitindekarboksylase ble ikke målt. Organvekt ble ikke målt på galleblære, bitestikler, livmor, brissel og milt. Ryggmargsprøver ble kun tatt ut fra nakken og korsryggen. Forsøket anses som akseptabelt.

Resultater: Det var ingen dødsfall i forsøket. Kliniske symptomer som ble observert var blekhet og sikling ved høyeste dose hos begge kjønn og blekhet og rødming av huden hos hoen hunner ved eller over 80 mg/kg/dag. Breknninger og diaré ble sett ved alle

dosenivåer, men var hyppigere ved høyeste dose. Høyeste dose ga lavere puls hos hanner i uke 12. Det var ingen forandring på øynene. Det var mer enn 10 % nedgang i kroppsvektøkning hos begge kjønn ved høyeste dose og hos hanner ved nest høyeste dose. Hunner i høydosen hadde signifikant nedgang av kroppsvekt. Det var en liten nedgang i fôrintaket hos hunner i høydosen. Det ble funnet behandlingsrelatert hemolytisk anemi basert på nedgang i antall røde blodlegemer og hematokrit i begge kjønn ved høyeste dose. Denne dosen ga også øket hemosiderinpigmentering i milten, øket nivå av retikulocytter og regenererende hyperplasi av beinmargens bloddannende vev. Blodplatenivået var også øket. MCV var øket i hanner ved høyeste dose i uke 8 og 13. Partiell tromboplastintid var øket i høydosehanner ved forsøkets slutt. Hunner ved høyeste dose hadde øket antall hvite blodlegemer under hele forsøket. Alfa-1-globulin var øket i serum hos hanner ved forsøkets slutt. (Tabell side 40, T1). Alkalisk fosfatase i serum var øket i begge kjønn ved de to høyeste dosene. BUN var signifikant lavere i begge kjønn ved de to høyeste dosene. Det var sporadisk nedgang i kalsiumnivået i blodet ved de to høyeste dosene. Den biologiske betydningen av dette er ikke kjent. Hos hanner var det minsket serumalbuminnivå under hele forsøket ved høyeste dose og i de andre dosene ved forsøkets slutt. Det anses som behandlingsrelatert for de to høyeste dosene.

Det var en behandlingsrelatert økning i absolutt levervekt for hunner ved doser på 30 mg/kg kv/dag og oppover og for hanner ved høyeste dose, relativ lever for begge kjønn ved de to høyeste dosene, absolutt nyrevekt for hunner ved høyeste dose og av relativ nyrevekt for begge kjønn ved høyeste dose. Levervektøkningen i hunner ved 30 mg/kg kv/dag ble ikke ansett som skadelig da den ikke var ledsaget av histopatologiske endringer eller forandringer av leversenzymene. Leverforandringene besto av moderat levercellehypertrofi, lett galleopphoping, vakuoler i hepatocytene, minimal fokal hepatocytnekrose og øket eosin-farging av hepatocytcytoplasma. Ved høyeste dose hadde en av hannene mild nefrose med dannelse av proteinflak i urinen (cast) og to hunner hadde blæredannelse i nyrenes epitelceller. Atrofi av brisselen ble sett hos hanner ved alle doser og i hunner ved 30 mg/kg kv/dag. Det var ingen klar dose-respons. (Tabeller side 44, T1).

NOAEL: 30 mg/kg kv/dag for hanner og hunner basert på øket levervekt, øket nyrevekt, forandring i biokjemiske parametere som indikerer funksjonelle skader på lever og nyre, histopatologiske forandringer i lever (hunner) og histopatologiske forandringer i beinmargen. (Knapp & Kurtz, 1986).

5.1.6 Kronisk toksisitet og kreft

Rotte, 2 år

Kombinert kronisk- og kreftforsøk: Dosenivåer på 0, 10, 45 og 400 ppm, tilsvarende mottatt dose var 0; 0,4; 1,9 og 17 mg/kg kv/dag i hanner og 0; 0,5; 2,3 og 20 mg/kg kv/dag i hunner. Tilført i fôret. 60 rotter (Sprague Dawley CrI: CD (SD) BR)/kjønn/gruppe hvorav 10 dyr/kjønn/gruppe ble avlivet etter 1 år (interimgruppene). Det var også en egen gruppe på 20 dyr/kjønn ved 1000 ppm (48 mg/kg kv/dag for hanner og 57 mg/kg kv/dag for hunner) som ble undersøkt etter 1 år. OECD guideline 453/GLP De overlevende hunnene ble avlivet ved 23 måneder, 67 uker før planlagt pga lav overlevelse i kontrollgruppen. Hannene ble også avlivet en til to uker før planlagt av samme grunn. Alle gruppene hadde mer enn 50 % dødelighet (henholdsvis 78, 68, 60 og 56 % i hanner og 72, 60, 52 og 70 % for hunner ved dosene 0, 10, 45 og 400 ppm). Ornitindekarboksylase ble ikke målt. Det ble foretatt mikroskopi på hel urin og ikke på urinsediment. Forsøket anses som noe mangelfullt pga høy dødelighet, men akseptabelt.

Resultater: Det var ingen dødsfall i satellittgruppen. Det var ingen spesielle behandlingsrelaterte kliniske symptomer. Det var en signifikant økning av grå stær som også var over historisk kontroll etter ett år for begge kjønn ved 1000 ppm og etter 2 år for hunner ved 400 ppm. Bare kontroll og høyeste dose ble undersøkt for grå stær etter 2 år (Tabell side 58, T1). Redusert fôrintak og redusert kroppsvektøkning ble sett hos hanner ved 400 og 1000 ppm og hos hunner ved 45 ppm og oppover. Kroppsvekten til hunner ved 45 ppm var likevel ikke forskjellig fra kontroll etter uke 67. Dette kommer sannsynligvis ikke av vond smak på fôr med prosulfokarb. Vanninntaket og urinvolument var øket etter 6 måneder hos hanner som fikk 400 og 1000 ppm. Urinvolument var øket hos hanner ved 45 og 400 ppm også etter 18 måneder. Urintettheten hos hannene var signifikant lavere etter 4 måneder ved 1000 ppm. Urintettheten var også lavere ved andre tidspunkt og doser, men ikke signifikant (Tabell side 63, T1). Det ble ikke sett histopatologiske forandringer i nyrene. Små forandringer i blodparametere, serumkjemi

og koaguleringsparametere ble ikke ansett som biologisk signifikante. Det ble funnet en øket forekomst av "pheochromocytoma" i binyremargen i hanner ved høyeste dose, men dette var ikke statistisk signifikant. Dette ble ansett som en vanlig forekommende svulsttype og funnet ligger i innenfor av historisk kontrolldata (Tabeller side 64, T1 og side 44-45, T2). Det var en øket forekomst av celledulster i Langerhanske øyer i bukspyttkjertelen hos hunner som hadde fått virksomt stoff. Forekomsten var like stor hos kontrollgruppen hos hannene og funnet ble derfor ikke sett på som biologisk signifikant (Tabell side 43, T2). Forekomsten av hepatocellulære adenomer i leveren hos behandlede hunner var øket i forhold til kontrollen, men innenfor historisk kontrolldata (Tabell side 44, T2). Prosulfokarb anses ikke for å være kreftfremkallende.

NOAEL: 45 ppm = 1,9 mg/kg kv/dag for hanner basert på redusert kroppsvektøkning og nedgang i kroppsvekt; og 10 ppm = 0,5 mg/kg kv/dag for hunner basert på redusert kroppsvektøkning. (Pettersen et al., 1988).

Mus, 1,5 år

Kreftforsøk. Dosenivåer på 0, 50, 600 og 2400 ppm, tilsvarende mottatt dose var 0; 5,7; 67 og 269 mg/kg kv/dag i hanner og 0; 7,2; 85 og 350 mg/kg kv/dag i hunner. Tilført i føret. 60 mus (Charles River Crl:CD-1 (ICR) BR)/kjønn/gruppe hvorav 10 dyr/kjønn/gruppe ble avlivet etter 1 år (interimgruppene). OECD guideline 451/GLP QA. Det var noe lav overlevelse i forsøket, inkludert kontrollgruppen. I de enkelte gruppene var det henholdsvis 48, 50, 42 og 52 % overlevelse av hanner og 50, 68, 60 og 52 % overlevelse av hunner. Kun undersøkelse for synlige skader og histopatologiske undersøkelser av målorganer ble foretatt på interimgruppene. Høyeste dose anses å være for lav da det var lite effekter i forsøket og studiet har derfor begrenset verdi.

Resultater: Prosulfokarb så ikke ut til å påvirke overlevelsen i forsøket og det var ingen kliniske symptomer eller skade på øynene som følge av inntak av stoffet. Det var en svak nedgang i kroppsvektøkning (3- 7 %) hos begge kjønn ved høyeste dose i løpet av de 12 første månedene, men ikke seinere. Det var ingen effekt på fôrintaket. Det var ingen effekter på blodparametere eller synlige organskader av behandlingen. Det var en økning av levervekt hos hunner ved høyeste dose etter 12 måneder (totalvekt 24 %; relativ til kroppsvekt 35 %; relativ til hjernevekt 28 %). Hunnene ved 600 ppm hadde øket lungevekt ved 12 måneder (totalvekt 21 %; relativ til kroppsvekt 29 %; relativ til hjernevekt 24 %). Det var ingen signifikant forskjell i organvekter ved forsøkets slutt. Hunner i høyeste dose hadde en noe forhøyet forekomst av lungeadenomer i høyeste dose (12 %) sammenliknet med kontroll (3 %). Dette var imidlertid ikke signifikant og også innenfor historiske kontrolldata (Tabeller side 68, T1 og side 47, T2). Dette ble ansett som en vanlig type svulst og ikke forårsaket av behandlingen med prosulfokarb.

NOAEL: 2400 ppm = 269 mg/kg kv/dag for hanner 350 mg/kg kv/dag for hunner som var høyeste dosesom ble testet. En nedgang i kroppsvektøkning på mindre enn 10 % ansees ikke som adverse (Pavkov et al., 1987).

Sammendrag subkronisk og kronisk toksisitet og kreft:

I subkroniske forsøk er effekter på nyre, kroppsvekt og fôrintak mest sensitive parametre i rotte (NOAEL 1-2 mg/kg kv/dag), mens hund er mest sensitiv for effekter på lever og beinmarg (NOAEL 30 mg/kg kv/dag). I kroniske forsøk er nedgang i kroppsvektøkningen den effekten som er sett ved lavest dose (rotte og mus). I rotte ble det også sett effekter på hematologiske parametere og urindannelsen (NOAEL 0,5 mg/kg kv/dag for hannrotter og 2,3 mg/kg kv /dag for hunnrotter).

I rotte ble det sett øket forekomst av "pheochromocytoma" i binyremargen i hanner ved høyeste dose. Det var en øket forekomst av celledulster i Langerhanske øyer i bukspyttkjertelen og hepatocellulære adenomer i leveren hos behandlede rottehunner. Funnene var imidlertid enten innenfor historiske kontrolldata eller ikke statistisk signifikante. Det var for lav dose og dårlig overlevelse i kreftforsøket med mus. Hunner i høyeste dose hadde en ikke signifikant økning av lungeadenomer, og forekomsten var innenfor historiske kontrolldata. Prosulfokarb er ikke funnet kreftfremkallende i forsøk med rotter og mus.

5.1.7 Reproduksjonstoksicitet

Rotte, 2-
generasjonsforsøk

Dosenivåer på 0, 10, 100 og 1000 ppm, tilsvarende mottatt dose var 0, 0,5; 5 og 50 mg/kg kv/dag for hanner og 0, 0,7; 7 og 70 mg/kg kv/dag for hunner. Tilført i føret. 25 rotter (Crl:CD(SD)BR)/kjønn/gruppe. OECD guideline 416(gammel)/GLP/QA. F0-

foreldrene ble gitt prosulfokarb i bare 9 uker før første parring (skal være 10 uker). Forsøket tilfredsstillende ikke krav som ble satt i en revidert testretningslinje (2001). Dette gjelder telling av spermier, undersøkelser av spermie-morfologi og –bevegelse, funksjonelle tester på avkommet i F1-generasjonen, undersøkelse av kjønnsmodning, veiing av livmor, bitestikler, prostata, sædblære, hypofyse og skjoldbruskkjertel hos foreldre dyr og veiing av hjerne, milt og brissel hos avkom. B-kullene ble kun kjønnsbestemt ved veiing. Totalvekten ble registrert for F1A-kullet. Individuelle vekter av ungene ble ikke rapportert.

Resultater: Foreldre: Det var ingen kliniske symptomer eller behandlingsrelaterte dødsfall i forsøket. Ved 100 og 1000 ppm var det doserelatert lavere vektøkning hos begge kjønn i begge generasjoner. Det var også et noe lavere fôrintak (Tabell side 73-74, T1). Effekten på kroppsvekt så ut til å være additiv over generasjonene. Det var ingen effekter på reproduksjonsparametere. De fleste signifikante forandringene i organvekter ved 100 og 1000 ppm kan forklares med forandring av kroppsvekt (tabell side 75, T1). I tillegg til øket nyrevekt ble det ved histopatologiske undersøkelser funnet kalkavleiring i nyretubuli hos F1 hunner og membranøs glomerulusnefropati, utvidelse av tubuli i nyrebarken samt hyperplasi og fibrose i distale, foldede nyretubuli i F0 og F1 hanner ved 1000 ppm. F1 hanner ved 100 ppm hadde også en øket hyppighet og mer alvorlig grad av hyperplasi og fibrose i distale, foldede nyretubuli. Fremskreden cardiomyopati ble sett i 2 F0 hanner ved 1000 ppm.

Avkom: Det var ingen effekter på reproduksjonsparametere, kullstørrelse eller overlevelse. Det var doseavhengig reduksjon av kroppsvekt hos avkom ved 100 og 1000 ppm. Reduksjonen ved 100 ppm var under 10 %, mens reduksjonen ved høyeste dose var 8-21 %. Det var en ikke signifikant økning av urinveisvariasjoner ved 1000 ppm i begge generasjoner. Det ble sagt at dette var en vanlig variasjon ved dette laboratoriet, men ingen historiske kontrolldata foreligger.

NOAEL(foreldre): 10 ppm = 0,5 mg/kg kv/dag basert på øket nyrevekt, histopatologiske forandringer i nyrer hos hanner og reduksjon i kroppsvektøkning.

NOAEL(avkom): 100 ppm = 5 mg/kg kv/dag basert på redusert kroppsvekt > 10 % ved 1000 ppm.

NOAEL (reproduksjon): >1000 ppm = >50 mg/kg kv/dag for hanner og >70 mg/kg kv/dag for hunner. (Minor & Zwicker, 1986).

5.1.8 Teratogenese

Rotte

Dosenivåer på 0, 10, 50 og 250 mg/kg kv/dag ble gitt fra dag 6 til 20 av drektigheten. Tilført med sonde. Administrert i opptil 5 ml maisolje. 27 rotter (CrI:CD(SD)BR)/gruppe. OECD guideline 414/GLP/QA. I følge ny guideline skal største volum maisolje ved administrering være 4 ml. Dyrene ble ikke veid første dag av administrering. Individuelle histopatologiske undersøkelser av bløtvev ble bare foretatt på halvparten av fostrene i kullene.

Resultater: Det var ingen behandlingsrelaterte dødsfall i forsøket. Kliniske symptomer var blant annet misfarget væske fra nesen og øket spyttutskillelse ved høyeste dose og neseblod ved de to høyeste dosene. Det var en signifikant reduksjon av kroppsvektøkning ved 50 og 250 mg/kg kv/dag med henholdsvis 13 og 15 % dag 0-21 og 17 og 22 % dag 6-21. Fôrintaket var redusert ved 50 mg/kg kv/dag (18-28 %) og ved 250 mg/kg kv/dag (13-48 %). Det var en signifikant økning i lever- og nyrevekt ved de to høyeste dosene. Det var ingen synlige forandringer på mødrenes organer. Fostrene ved de to høyeste dosene hadde en signifikant lavere vekt sammenliknet med kontrollgruppen. En liten økning (ikke signifikant) i antallet resorpsjoner ble avspeilet i en økning i postimplantasjonstap, prosentvis påvirkede implantater og implantasjonsviabilitetsindeks ved de to høyeste dosene (Tabell side 81, T1). Det var ingen signifikant økning av ytre eller indre fosterskader i forsøket. Antallet underutviklede unger var også innenfor historiske kontrolldata. Det var tegn til forsinket forbeining ved de to høyeste dosenivåene. Ellers var skjelettvariasjonene innenfor historiske kontrolldata.

NOAEL(mødre): 10 mg/kg kv/dag basert på redusert kroppsvektøkning og øket vekt av nyre og lever ved 50 mg/kg kv/dag. **NOAEL(avkom):** 50 mg/kg kv/dag basert på redusert kroppsvekt (over 10 %) ved 250 mg/kg kv/dag. (Minor & Gilles, 1986).

Kanin

Dosenivåer på 0, 10, 50 og 250 mg/kg kv/dag ble gitt fra dag 7 til 19 av drektigheten. Tilført med sonde. Administrert i opptil 5 ml maisolje. 18 kaniner (New Zealand White) /gruppe. OECD guideline 414/GLP /QA. I følge ny guideline skal største volum maisolje

ved administrering være 4 ml. Det var stor variasjon i luftfuktighet (40-90 %). Det var en for stor dødelighet av mødre (58 %) ved den høyeste dosen. Det var også for lange tidsintervaller for måling av kroppsvekt.

Resultater: 58 % av mødrene ved den høyeste dosen døde (1) eller ble avlivet på grunn av abort (9) etter dag 19 i drektigheten. Et dyr døde også ved 10 mg/kg kv/dag. Dette er innenfor historiske kontrolldata. De fleste mødrene ved høyeste dose og om lag halvparten av mødrene ved 10 og 50 mg/kg kv/dag hadde øket forekomst av minsket avføring og urinering og øket forekomst av løs avføring (Tabell side 84, T1). Høyeste dose ga signifikant lavere kroppsvekt under doseringsperioden, og etter endt dosering økte kroppsvekten i høydosegruppa mer enn i kontrollgruppa. Det var også noe variasjon i kroppsvekt ved de to laveste dosene, men dette var ikke signifikant eller doseavhengig. Hos dyrene som ble avlivet på grunn av abort, ble det sett opp til 33 % reduksjon av kroppsvekt. Fôrintaket var signifikant lavere ved 250 mg/kg kv/dag. Obduksjon av dyret ved 250 mg/kg kv/dag som døde dag 24 avdekket bleke og myke nyrer, lever og milt, og tap av epitel i fordøyelseskanalen og røde, faste lunger. Undersøkelser av dyrene som ble avlivet etter abort hadde blødninger i mage og tarm med tap av epitel samt myk, blek lever. Flere av dyrene hadde også bløte, bleke nyrer. Det ble ikke sett effekter på reproduksjonsparametere. På grunn av mange aborter ved høyeste dose, ble det få fostre tilgjengelig for evaluering av foster skader (49 fostre fordelt på 7 kull) ved denne dosen. Ryggvirvelvariasjoner var noe øket i behandlede grupper, men var innenfor historiske kontrolldata. Det var også en økning i rudimentært 13. ribbein i de behandlede gruppene 10, 50 og 250 mg/kg kv/dag (henholdsvis 19/85,7; 21,5/85,7 og 22,4/57,1 % av fostre/kull) i forhold til kontrollen (5,5/26,7 %). Det var statistisk signifikans kun for gruppene ved 10 og 50 mg/kg kv/dag, men det var et lite datagrunnlag ved høyeste dose. Verdiene er innenfor historisk kontrolldata (0-82,4 % av kullene). Det var en lav forekomst av vanlige misdannelser i forsøket og ingen dose-respons. Et tilfelle av mikroftalmi (abnormt lite øye) ble sett hos et foster fra høydosen. Historisk kontroll viser en meget lav frekvens 1/2608 fostre. På grunn av stor mortoksisitet ved denne dosen er det vanskelig å si om dette er en spesifikk effekt. **NOEL (mødre):** kan ikke settes på grunn av kliniske symptomer ved alle dosenivåer. **NOAEL (mødre):** 50 mg/kg kv/dag basert på aborter og redusert kroppsvekt ved 250 mg/kg kv/dag. **NOAEL(avkom):** 50 mg/kg kv/dag basert på ett tilfelle av mikroftalmi som kan tyde på potensiell teratogen effekt. (Nemec, 1985).

Sammendrag (reproduksjonstoksisitet og teratogenese):

Reproduksjonstoksisitet: Kritiske effekter på foreldre var effekter på kroppsvektøkning og skader på nyrene. Det var ingen effekter på reproduksjonsparametere. Avkom hadde nedgang i kroppsvekt ved de to høyeste dosene og en ikke signifikant økning av effekter på nyrene ved høyeste dose. NOAEL (reproduksjon) var > 50 mg/kg kv/dag i hanner og >70 mg/kg kv/dag i hunner (rotte). Prosulfokarb er ikke funnet reproduksjonsskadelig.

Teratogenese: Det var påvirkning av kroppsvekt hos mødre og avkom hos rotte og kanin. Det var også effekter på mødrenes lever og nyrer. Høyeste dose i kanin ga mange aborter som gjør det vanskelig å evaluere forsøket. Hos rotte så det ut til å kunne være forsinket forbeining hos fostrene og kanin hadde noe økning i rudimentært 13. ribbein, men innenfor historisk kontrolldata. Det var ett tilfelle av mikroftalmi hos kanin. På grunn av mortoksisitet er det vanskelig å si om dette er en spesifikk effekt. NOAEL (utviklingstoksisitet) var 50 mg/kg kv/dag (rotte og kanin). Prosulfokarb kan ikke klassifiseres som fosterskadelig.

5.1.9 Nevrotoksisitet

Høne, akutt oral og forsinket nevropati

Dosenivåer på 0, 970 og 9960 mg/kg/dag. 10 høner (Hyaline)/gruppe. Dosering på dag 1 og 22. Observert i 22 dager etter siste dosering. OECD guideline 418/QA Det ble ikke målt NTE i forsøket. Det ble ikke tatt lengdesnitt av lillehjernen og hjernestammen, kun tverrsnitt.

Resultater: En akutt dose på 9960 mg/kg kv gitt til 5 høner, ga ingen dødelighet. To høner var lett nedtrykt. Ei høne var nedtrykt og satt på hasene og var ustødig når den sto. Den og enda ei lagde ingen lyder. Tilstanden var bedret neste dag og det var ingen symptomer 6 dager etter dosering.

I forsøket for forsinket nevropati var det ingen dødelighet. Alle høner som ble behandlet med prosulfokarb ble sløve og fikk diaré. Ved den laveste dosen så hønene ut til være

- sløve bare de to første dagene etter dosering. Det tok tre dager fra høy dosering til utvikling av diaré ved første dosering.. Den varte kun en dag. Etter andre dosering varte diaréen lengre i høydosen, og to høner hadde fremdeles dette ved observasjonstidens slutt. Laveste dose ga også diaré etter fire dager, men den varte sjelden lengre enn en dag. Det ble sett ei høne fra høydosegruppa som satt på hasene den første uka i forsøket. Forandringer i kammen ble sett i begge behandlingsgrupper, men var hyppigere i de to siste ukene av forsøket. Høyeste dose ga 13.1 % vekttap, redusert fôrintak dag 1-3 og noe nedsatt egglegging. Begge doser ga myke eggeskall. Det var ingen effekt på gå-testene eller histopatologi. Positiv kontroll (TOCP) viste klar forsinket nevropati.
- NOAEL** kan ikke settes på grunn av kliniske symptomer ved begge doser (Mutter, 1986).
- Rotte, akutt Dosebestemmelsesforsøk, nevrotoksisitet. Dosenivåer på 0, 750, 1000 og 1500 mg/kg kv/dag. Tilført med sonde (maisolje) til 3 rotter (Alpk:AP₁SD)/kjønn/gruppe. Ei ukes observasjonstid. GLP. Forsøket er kun supplerende p.g.a. lavt antall dyr.
- Resultater:** Ved høyeste dose ble en hunn funnet død, en hann avlivet pga med sterke kliniske symptomer og en hann døde under undersøkelsen dag 2. Resten av høydosegruppen ble så avlivet dag 2. Det var sett kliniske forgiftningssymptomer i alle behandlede grupper de første 8 timene etter dosering. (Nedsatt aktivitet, strittende pels, sammenkrøpet stilling og skytende rygg). Ved 750 mg/kg kv var det størst hyppighet mellom 4 og 6 timer etter dosering, mens ved 1000 mg/kg kv ble det sett symptomer opp til 8 timer etter dosering. Ved forsøket slutt (dag 8) hadde gruppen ved 1000 mg/kg kv en nedgang i kroppsvektøkning (14 % for hanner og 8 prosent for hunner). Det var også nedgang i kroppsvektøkning for hanner ved 750 mg/kg kv (9 %).
- NOAEL:** kan ikke fastsettes. Kliniske symptomer ble sett ved alle doser (Ratray, 2004a).
- Rotte, ChE, akutt Bestemmelse av tidsforløpet for hemming av kolinesterase etter akutt eksponering i rotte. Supplerende. Dosenivåer på 0, 40, 400, 1000 mg/kg kv/dag. Tilført med sonde (10 ml) (maisolje) til 8-16 rotter (Alpk:AP₁SD, stammer fra Wistar)/hunner/gruppe. GLP/QA. To kontrollgrupper à 4 dyr. Kontrollgruppene ble avlivet etter 1 og 24 etter dosering. Interimgruppene besto av 10-16 dyr. Dyrene ved 40 og 400 mg/kg kv ble avlivet etter 1,2,4,8, eller 24 timer, men dyrene ved 1000 mg/kg kv ble avlivet 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 eller 24 timer etter dosering.
- Resultater:** Ved høyeste dose ble det sett kliniske effekter som krokett rygg, spyttutskillelse, nedsatt aktivitet, misfarging rundt munnen, sammentrunkne flanker og strittende pels. Toppeffekten ble vurdert å være 12 timer etter dosering. Kliniske forandringer ved 400 mg/kg kv var øket reaksjon på berøring, krum rygg, urinfarging av pelsen, nedsatt aktivitet og sammentrunkne flanker 2-8 timer etter dosering. Sterkest effekt ble sett 4 timer etter dosering. Ved 40 mg/kg kv ble det sett tegn til diaré og dehydrering 4-8 timer etter dosering. Dette ble ikke sett ved høyere doser og ble ansett som et tilfeldig funn. Det var ingen virkning på kroppsvekten. Det var ingen forandring av aktiviteten til plasmakolinesterase eller erytrocytt-kolinesterase i noen av de behandlede gruppene. Hjernekolinesterase var litt lavere etter 12 timer i dyr som fikk 1000 mg/kg kv, men siden flere dyr hadde verdier over kontrollene, og hemming ikke ble sett ved andre tidspunkt, ble dette sett på som naturlig variasjon.
- NOAEL:** kan ikke settes pga for få dyr. (Ratray, 2004b).
- Rotte, akutt, ChE Nevrotoksisitetsforsøk inkludert måling av kolinesterase. Dosenivåer på 0, 40, 200 og 850 mg/kg kv. Tilført med sonde (10 ml) (maisolje) til 10 rotter (Alpk:AP₁SD, stammer fra Wistar)/kjønn/gruppe. Observasjon i 2 uker etter dosering. OECD guideline 242/GLP/QA. To satellittgrupper à 5 rotter/kjønn/dose. Disse ble avlivet på henholdsvis dag 1 (toppeffekt) og dag 8 etter dosering.
- Resultater:** En hann fra 850 mg/kg kv satellittgruppen ble funnet død dag 2. En hann i høydosen hadde redusert aktivitet dag 1. Kliniske effekter (misfarging rundt nesa og/eller øynene, urinfarging av pelsen eller nedsatt "splay-refleks" (skråningsrefleks)) ble sett i alle grupper dag 1 (målt etter 4 timer) etter dosering som ble sett på som ikke stoffrelatert. Tegn til diaré ble også sett i alle grupper og blir heller ikke sett på som stoffrelatert. Kroppsvekten til 850 mg/kg kv-gruppen var signifikant lavere enn kontroll dag 1 (4 timer etter behandling). Effekten på hannenes kroppsvekt ble også sett dag 8 og 15 for denne gruppen. Den noe lavere kroppsvekten i hanner ved 200 mg/kg kv/dag og i hunner ved 40 og 200 mg/kg kv dag1 blir ikke sett på som behandlingsrelatert. Det

var ingen effekt på fôrintaket. Motorisk aktivitet dag 1 var lavere hos begge kjønn i høydosegruppen og hos hunner som fikk 200 mg/kg kv. (Tabell side 102, T1). Det var også noen andre funn i FOB-testene, men disse så ikke ut til å være behandlingsrelaterte. Det var ingen behandlingsrelaterte effekter på kolinesterase i hjerne, røde blodlegemer eller blodplasma. Det ble ikke funnet effekter på organvekt eller histopatologiske forandringer.

NOAEL: 200 mg/kg kv/dag for hanner basert på redusert motorisk aktivitet og død av en rotte ved 850 mg/kg kv, og 40 mg/kg kv/dag for hunner basert på redusert motorisk aktivitet ved 200 mg/kg kv. En enkel dosering ser ikke ut til å påvirke kolinesteraseaktiviteten (*men målt litt for tidlig på dag 1*). (Ratray, 2004c).

Rotte, 3 måneder

Subkronisk nevrotoksisitetsstudie med kolinesterasemålinger. Dosenivåer på 0, 20, 40 og 200 mg/kg kv/dag. Tilført med sonde (maisolje) til 12 rotter (Alpk:AP_iSD, stammer fra Wistar)/kjønn/gruppe. Det var i tillegg en satelittgruppe på 10 rotter/kjønn/gruppe. Halvparten ble avlivet dag 29 og resten dag 57 for å bestemme aktiviteten av kolinesterase i hjerne, røde blodlegemer og blodplasma. OECD guideline 424/GLP/QA. **Resultater:** Det var sett en noe doseavhengig økning og spyttutskillelse ved og like etter dosering. Da det ble sett lite spyttutskillelse 1-3 timer etter dosering, anser forsøksforfatter dette som en respons til selve doseringen og ikke som en reaksjon på stoffet, selv om det er lite sikling hos kontrolldyrene (Tabell side 49, T2). Det ble ikke sett forandringer på øynene. Det var signifikant nedgang i kroppsvektøkning i hannrotter ved høyeste dose fra dag 2 i forsøket som førte til 11 % mindre kroppsvekt i denne gruppen ved forsøkets slutt. Fôrintaket var lavere for hanner i høydosen første uke i forsøket, men inntaket var høyere i ukene 7-13. Fôrintaket var høyere i alle grupper med hunnrotter. Fôrutnyttelsen var imidlertid lavere i begge kjønn ved 200 mg/kg og i hanner ved 40 mg/kg kv/dag. (Tabeller side 50, T2). FOB-observasjoner viste større frekvens av spyttutskillelse i behandlede grupper enn i kontrollgruppen i uke 5 (Tabell side 51, T2). Det var høyere "landing foot display" hos hanner ved 200 mg/kg kv/dag i uke 9. Denne effekten ble sett på som tilfeldig idet den ikke ble sett ved andre tidspunkt eller i andre grupper. Det var en signifikant lavere kolinesteraseaktivitet (16 %) i hjerne hos hanner i høydosen uke 14. Forskjellen var også signifikant for hunner i lavdosen. Alle individuelle verdier var imidlertid innenfor kontrollverdiene, så dette blir ansett som en naturlig variasjon. Uke 14 var det en nedgang i kolinesteraseaktiviteten ved høyeste dose (14 % i hanner og 11 % i hunner) andre effekter viste ingen dose-respons. Høyeste dose ga nedgang i plasmakolinesterase hos hunner i uke 9 (19 %) og i uke 14 (25 %). I uke 14 var det også en signifikant nedgang i plasmakolinesterasen for hunner ved 40 mg/kg kv/dag (16 %). Det var ingen biologisk signifikante funn på plasmakolinesterasen hos hanner. (Tabell side 52, T2). Histopatologiske undersøkelser avdekket ingen behandlingsrelaterte effekter på hjernen. **NOAEL:** 40 mg/kg kv/dag for hanner basert på redusert kroppsvekt (11 %) ved 200 mg/kg kv/dag. NOEL kunne ikke settes på grunn av kliniske symptomer ved alle doser. (Ratray, 2005).

Sammendrag (nevrotoksisitet):

Prosulfokarb kan påvirke nervesystemet ved gjentatt dosering. NOAEL (nevrotoks) = 40 mg/kg kv/dag basert på 14-dagers studium i rotte (Side 11, T3).

5.1.10 Spesielle forsøk

Rotte, 14 dager + recovery

Spesialforsøk. Fokus på måling av kolinesterase og undersøkelse av blodparametere. Dosenivåer på 0, 4, 40, og 400 mg/kg kv/dag. Høyeste dose ble satt ned til 200 mg/kg kv/dag på dag 3-4. Tilført med sonde (maisolje) til 15 rotter (Sprague-Dawley)/kjønn/gruppe. Doseringen ble fulgt av en 14-dagers behandlingsfri periode. Avliving dag 15 (5 dyr/kjønn/gruppe) og 29 (10 dyr/kjønn/gruppe). OECD guideline 407/GLP/QA. Det ble ikke foretatt klinisk kjemi eller veiing av organer. Histopatologiske undersøkelser ble foretatt på få organer.

Resultater: Høyeste dose ga en klar vektredning og en hann døde dag 2. Resten av behandlingstiden ble derfor høyeste dose halvert til 200 mg/kg kv/dag (dag 3 for hunner og dag 4 for hanner). En hann ved 40 mg/kg kv/dag og en hunn ved 4 mg/kg kv/dag døde som følge av dårlig dosering henholdsvis dag 3 og 2. En doserelatert økning av sikling ble sett hos begge kjønn i alle behandlede grupper. Urininkontinens og

sammenkrøpet stilling ble sett hos begge kjønn ved høyeste dose. Disse symptomene tyder på hemming av kolinesterase. Det var reduksjon av kroppsvekt hos begge kjønn ved høyeste dose de første dagene av forsøket (dosering med 400 mg/kg kv/dag). Ved halvering av høyeste dose, la rottene på seg igjen. Hanner ved nest høyeste og høyeste dose hadde signifikant lavere kroppsvekt i forhold til kontrollen ved slutten av doseringsperioden (henholdsvis 4,7 og 10,1 %) og ved slutten av observasjonsperioden (henholdsvis 6,5 og 8,3 %). Hunnene ved høyeste dose hadde lavere kroppsvekt ved slutten av doseringsperioden (ikke signifikant), men hadde kommet opp på nivå med kontrollgruppen ved endt observasjonsperiode. (Tabell side 107, T1). Fôrintaket var signifikant minsket hos hanner i uke 1 (20 %), men var øket i uke 2 (14 %). Hunnen ved høyeste dose hadde 29 % økning i fôrintaket i uke 2. Det var ingen effekter på blodparametere eller beinmarg. Ved høyeste dose var det redusert aktivitet av kolinesterase i røde blodlegemer hos både hanner (13 %) og hunner (21 %) i uke 2. Hunnene hadde en gradvis økning av aktiviteten i den etterfølgende observasjonsperioden. Det var ingen effekt på kolinesterase i hjerne eller blodplasma. Det ble ikke funnet makro- eller mikroskopiske endringer ved obduksjon. **NOAEL:** 40 mg/kg kv/dag basert på effekter på kroppsvekt og kolinesterase. **NOEL:** kan ikke settes på grunn av kliniske symptomer ved alle doser. (Allen, 1991).

- Kolinesterase** Spesialforsøk for å teste effekt på kolinesterase fra rottehjerne og human rekombinant acetylkolinesterase *in vitro*. Doser fra 0,1 nM til 0,1 mM prosulfokarb. Hjerner fra Wistar (AP₅SD)-rotter ble brukt til å lage hjernehomogenater. Physostigmin ble brukt som positiv kontroll. Kolinesterase ble målt med en spektrofotometrisk metode (Ellman *et al.*, 1961).
Resultater: Inkubasjon i 10 eller 60 minutter med prosulfokarb ga ikke hemming av hjerne kolinesterase i hjernehomogenater fra rotte. IC₅₀ var >0,1 mM for både hjerne kolinesterase og human rekombinant acetylkolinesterase. Høyeste dose ga hemming av human rekombinant kolinesterase med 38 og 30 % etter inkubasjon i henholdsvis 10 og 60 minutter. Det er imidlertid usikkert hvilken relevans denne hemmingen har å si for en mulig hemming *in vivo*. (Sturgess, 2004)
- Palatability, rotte** Spesialforsøk for å undersøke en mulig usmak på fôr med prosulfokarb. Dosenivåer på 45 og 140 ppm som tilsvarer doser på henholdsvis 0,1 og 7 mg/kg kv/dag. Høyeste dose ble satt ned til 200 mg/kg kv/dag på dag 3-4. Tilført via fôr til 10 hannrotter (Sprague-Dawley)/gruppe. Det ble gitt kontrolldiett til begge gruppene i en uke før rottene (i enkeltbur) ble tilbudt to skåler, en med kontrollfôr og en med fôr tilsatt prosulfokarb, i en uke. GLP/QA.
Resultater: Det var ingen kliniske forandringer eller effekter på kroppsvektøkning. Totalt fôrintak var sammenliknbart mellom gruppene under hele studiet. Dyrene spiste proporsjonelt mer kontrollfôr enn fôr med prosulfokarb. Det var en klar doserelatert tendens til å unngå å spise fôr med prosulfokarb. Det er imidlertid flere ankepunkter mot forsøket som gjør at det ikke kan konkluderes med at smaken av fôret er grunnen til at det ikke blir spist. Det er ingen informasjon om fôrspill i forsøket. Rottene var tilvendt kontrollfôret i en uke og det kan være grunnen til at de foretrekker det seinere. Det er heller ikke mulig å skille en mulig direkte effekt av fôret (for eksempel kvalme) fra en eventuell dårlig smak på fôret. (Rattray, 2001).
- Parvis fôring, rotte** Spesialforsøk. Dosenivåer på 0 og 140 ppm, parvis fôring ved 0 og parvis fôring ved 140 ppm i 28 dager. 5 rotter (Sprague-Dawley)/kjønn/gruppe. En gruppe ved 0 og en ved 140 ppm fikk fri tilgang på fôr, mens de andre gruppene ble gitt en tilmålt mengde fôr hver dag, basert på hva par-gruppen spiste dagen før. Fôringforsøket med gruppene med tilmålt fôr startet derfor en dag etter den andre gruppen i paret. GLP/QA
Resultater: Det ble ikke sett kliniske symptomer i forsøket. Kroppsvekt og fôrintak var ikke forskjellig hos hanner ved 140 ppm i forhold til kontrollen. Hunner ved 140 ppm og fri tilgang på fôr hadde i gjennomsnitt 16 % lavere fôrintak enn den tilsvarende kontrollgruppen. Kroppsvektøkningen og fôrutnyttelsen var også noe lavere enn kontrollgruppen, men ikke statistisk signifikant (Tabell side 114, T1). Sammenliknet med kontrollgruppen (0 ppm) som fikk en tilmålt mengde for var det en ikke signifikant nedgang i fôrintak, kroppsvektøkning og fôrutnyttelse hos hunner i gruppen som hadde fri tilgang på fôr med 140 ppm prosulfokarb. Det var ingen forskjell i fôrintak og kroppsvektøkning hos hunner som fikk tilmålt kontrollfôr eller tilmålt fôr med prosulfokarb. Siden det ikke var noen signifikant forskjell på kroppsvektsøkning i forsøket, kan man ikke konkludere med at nedgang i kroppsvekt i andre forsøk skyldes

usmak på fôr med prosulfokarb. (Milburn, 2004).

Urenhet
SYN545019

I forbindelse med flytting av produksjonssted er renheten av teknisk materiale hevet fra minimum 95 % til minimum 97 % prosulfokarb. Samtidig dannes det en ny urenhet, S-benzylpropyl-ditiokarbamat (SYN545019) i mengder på 0,18 til 0,27 % (ny 5-batch-analyse). Undersøkelse av akutt oral toksisitet viste en LD50 i hunnrotter på >2000 mg/kg kv. Det var ingen kliniske symptomer eller effekter på kroppsvekt (Pooles, 2005). Urenheten viste ingen mutagenitet i tilbakemutasjonsforsøk med *Salmonella typhimurium* (TA1535, TA 1537, TA98 og TA100) og *Escherichia coli* (WP2 (pKM101) og WP2 *uvrA* (pKM101)) (Callander, 2005). Det var heller ikke utslag i et klastogenitetsforsøk *in vitro* i humane lymfocytter med eller uten metabolsk aktivering med S9 (Fox, 2006).

Sammendrag (spesielle forsøk): Kolinesterase i røde blodlegemer hemmes noe etter gjentatt dosering. Effekten er størst i hunner (21 %). Undersøkelse av kolinestasehemming *in vitro*, viste ingen hemming av kolinestase i hjernehomogenater fra rotte, men en viss hemming av humant rekombinant acetylkolinesterase i løsning (38 % etter 10 minutter). Det er imidlertid vanskelig å relatere dette funnet til potensielle effekter *in vivo*. Undersøkelser har ikke kunnet fastslå at nedgang i kroppsvekt i forsøkene skyldes at fôr med prosulfokarb smaker vondt. En ny urenhet (S-benzylpropyl-ditiokarbamat) i teknisk materiale forandrer ikke toksisiteten til virksomt stoff.

5.1.11 Humane data

Produksjons-
arbeideres helse

Overvåking av produksjonsarbeideres helse har ikke avdekket noen helseproblemer relatert til stoffet.

Førstehjelp ved
forgiftning

Det er ikke rapportert om forgiftningstilfeller med prosulfokarb. Ingen spesifikke antidoter er nevnt.

5.1.12 Klassifisering og merking

I Stofflisten er prosulfokarb oppført som S-benzyl-N,N-dipropyltiokarbamat med klassifiseringen Xn;R22-43. Tidligere var stoffet også oppført i Stofflisten merket med R48/22, men ikke med R43. Ved innføring av CLP-merking under GHS må det vurderes om stoffet igjen skal merkes for kronisk toksisitet. I konklusjon er nåværende helseklassifisering: **Xn;R22-43**.

5.1.13 Nasjonale normer

ADI

I EU er ADI satt til 0,005 mg/kg kv/dag basert på 2 års forsøk med rotte der NOAEL ble satt til 0,5 mg/kg kv/dag og med en usikkerhetsfaktor på 100.

AOEL

I EU er AOEL satt til 0,007 mg/kg kv/dag basert på 90-dagers forsøk med rotte med NOAEL på 1 mg/kg kv/dag og en usikkerhetsfaktor på 100 korrigert for 72 % opptak fra tarmen.

ARfD

I EU er ARfD satt til 0,1 mg/kg kv/dag basert på teratologiforsøk i rotte med maternell NOAEL på 10 mg/kg kv/dag (vedvarende nedgang i kroppsvektøkning fra første doseringsdag). Usikkerhetsfaktor på 100. (Side 12, T3)

5.2 Metabolitter

Det dannes ingen spesifikke metabolitter på planter.

5.3 Formuleringsstoffer

Preparatet inneholder ingen formuleringsstoffer over merkegrensen ifølge Stofflisten.

5.4 Boxer

Tetthet	1,021 g/cm ³
Viskositet	dynamisk 8,5 mPa.s (40°C) kinematisk 8-9 mm ² /s
Overflatespenning	31-33 mN/m (20°C)

Preparatet inneholder 10 % av et organisk løsningsmiddel (ikke deklarasjonspliktig for preparatet Boxer). Om viskositeten hadde vært på 7 mPa.s (eller mm²/s avhengig av type), ville dette medført klassifisering med R65 Farlig: kan forårsake lungeskade ved svelging, siden overflatespenningen er lik eller under 33 mN/m (20 °C). Siden preparatet er så nær klassifiseringsgrensen for denne egenskapen, bør preparatet merkes med sikkerhetssetningen *S62 Ved svelging må ikke brekninger fremkalles*. Setningen er også oppført på preparatets sikkerhetsdatablad.

5.4.1 Akutt toksisitet

Akutt oral	LD50 i rotter (Wistar, Alpk:AP _i SD) er >2000 mg/kg kv. Tegn til systemisk forgiftning ble sett (tåreflod, økt spyttutskillelse, skyter rygg, lavere aktivitet, tångange, pels farget med tørket urin). Symptomene var sterkere i hunner enn i hanner. Symptomene var reversert dag 3 i hanner og dag 7 i hunner. En hunn hadde vekttap mellom dag 8 og 15. Det ble ikke sett makroskopiske endringer etter avlivning. (OECD 401) (D. Lees, 3. juni 1999).
Akutt dermal	LD50 i rotte (Wistar, Alpk:AP _i SD) er > 4000 mg/kg kv. Alle dyr mistet vekt dag 1-8. to hunner fortsatte å tape vekt dag 8-15. Alle dyrene viste tegn til lett eller moderat hudirritasjon. Irritasjonen var reversert innen dag 15. En hann og en hunn hadde misfarget brissel ved avliving. Dette ble ikke ansett å være behandlingsrelatert. (OECD 402) (D. Lees, 14. juni 1999).
Akutt inhalasjon	Det er ikke levert inn dokumentasjon på akutt inhalasjonsfare av Boxer. Sammendrag (akutt toksisitet): Boxer er ikke farlig ved svelging eller hudkontakt. Faren for toksisitet ved innånding er ikke undersøkt, men anses som liten.

5.4.2 Irritasjon/allergi

Hudirritasjon	Gjennomsnittlig hudirritasjonsindeks (24, 48 og 72 timer) var 2 for rødhet i huden for to av de tre dyrene og 2,43 for ødem for alle tre dyrene (kanin, hunner, New Zealand White albino) (R38). Rødhet og ødem var reversert innen dag 7. To dyr hadde i tillegg flassing av huden hvorav et også hadde fortykninger, øket hardhet, skorpe- og rynkedannelse i huden. (OECD 404). (D. Lees, 1. juni 1999).
Øyeirritasjon	Gjennomsnittlig øyeirritasjonsindeks var 1 for uklårheter i hornhinnen, 0,3 for skader i regnbuehinnen, 0,87 for ødem i bindehinnen og 1,53 for rødhet i bindehinne og 0,87 for puss fra øynene. Kanin, 1 hann, 2 hunner, New Zealand White albino.) Ikke OECD, men utført etter USEPA 40 CFR Part 60 og 40 CFR Part 792. Tilsvarende OECD 405. Innføring av preparatet på øyet ga en smerterespons i innledende forsøk. Øynene til testdyrene ble derfor tilført smertelindring (proparacaine) før dosering med preparatet. Det ble i tillegg til visuell bedømming også brukt fluorescein-farging for å avdekke skader på hornhinna. Boxer gir noe øyeirritasjon, men skal ikke klassifiseres som øyeirriterende. (I. R. Johnson, 28. mai 1999).
Allergi	Boxer er vist moderat til sterkt allergifremkallende i en Buehler-test i marsvin (Dunkin Hartley) (R43). Ved doser som ikke ga irritasjon, var responsen 20 % av en 25 % løsning, mens responsen var 65 % av en 50 % løsning. (OECD 406). (I. R. Johnson, 15. mars 1999).

Sammendrag (irritasjon/allergi):

Boxer er hud- men ikke øyeirriterende for kanin, og preparatet er vist allergifremkallende ved hudkontakt. (Innfrikravene til merking med Xi; R38-43).

5.4.3 Klassifisering og merking

Preparatet Boxer klassifiseres **Xi; Irriterende, R38 Irriterer huden. R43 Kan gi allergi ved hudkontakt**. Det er tatt hensyn til klassifiseringen av virksomt stoff, formuleringsstoffer, og forsøkene på preparatet.

5.4.4 Dermal absorpsjon

Dermal absorpsjon
in vitro, rotte og
menneske

Det ble brukt "splitt-thickness"-hudmembraner fra rotte (Wistar) og menneskehud. 2 doser. Lav dose (256 ug/cm²) tilsvarte en bruksløsning på 1:40 (20 g/liter), mens høy dose (10162 ug/cm²) var konsentrat av Boxer. Eksponeringen varte i 6 og 24 timer uten tildekking. Rester i huden er tatt med. Resultatene er vist i tabellen under. (side 153-154 og 157-158, T1 og side 57, T2).

	Høy dose, menneske	Høy dose, rotte	Lav dose, menneske	Lav dose, rotte
Absorbert dose, % av tilsatt dose	0,97	37,20	11,41	87,46
Massebalanse, % av tilsatt dose	99-100	90-94	95-100	89-91

Gjennomtrengeligheten in vitro var større i rottehud enn i menneskehud (split-thickness skin). Høy dose ga en menneske:rotte-ratio på 1:38, mens lav dose ga et forhold på 1:7,7. (Davies, 2001ab).

Dermal absorpsjon
in vivo, rotte

To doser, hvorav den høyeste var rent preparat (Boxer), mens den andre var en fortyning av preparatet som tilsvarte en bruksløsning på 1:40 (20 g prosulfokarb pr. liter). Radioaktiv merking. Det var 4 grupper à 4 hanner per dose. Rottene ble eksponert i 6 timer for stoffet (50 µl) på et 10 cm² stor område av huden. Etter eksponering ble huden vasket med såpe og vann. Huden ble så vasket daglig med et døgnintervaller.

Dosenivå	Lav dose, 0,92 µg/cm ²				Høy dose, 40 µg/cm ²			
	6	24	72	120	6	24	72	120
Avlivningstidspunkt (timer)								
Total absorpsjon*	24,58	24,68	25,00	24,67	6,46	7,26	8,38	7,20
Ikke absorbert**	73,69	72,63	74,06	74,86	88,48	87,76	87,05	88,74

* Utskillelse i urin, vask av bur, utskilt i avføring, rester i blod og kropp, rester i hud på applikasjonsstedet

** Rester i hår, vask av hud, stoff på dekke og fester over applikasjonsstedet.

Det var fremdeles økende utskillelse av stoff i urin og avføring 5 dager etter tilførsel. Dette kan tyde på en reservoir-effekt. Hudopptaket i rotter *in vivo* av konsentrert preparat ser ut til å være opp mot 8,38 %, mens hudabsorpsjonen av bruksløsning med denne fortyningen ligger på rundt 25,0 %. (Jones, 2001).

Sammendrag (dermal absorpsjon):

Basert på data fra *in vivo* forsøk i rotte og *in vitro* forsøk med hud fra rotte og menneske, beregnes hudopptaket for konsentrert preparat til 0,2 % og for en bruksløsning på 1:40 til 3,2 %.

5.5 Eksponering ved bruk og arbeid med sprøytet kultur

Eksponering ved bruk

NAD for Boxer er satt til 300 ml/daa (basert på sprøyting i korn). Sprøytemetoden for det søkte bruksområdet er traktormontert åkersprøyte. Forventet eksponering er beregnet vha. 3 modelleringer, oppsummert i tabellen nedenfor. Eksponeringen er

sammenlignet med en foreslått AOEL for prosulfokarb på 0,007 mg/kg kv/dag (basert på 90-dagers forsøk i rotte).

Modell*	Total absorbert dose (mg/kg kv/dag)							% av foreslått AOEL uten verneutstyr	% av foreslått AOEL med fullt verneutstyr
	Uten verneutstyr	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	0,101	0,0725	0,0264	0,0228	0,0202	0,0170	0,0109	1443	156
UK Poem	0,230	0,223	0,0434	-	-	-	-	3286	620
Tysk modell, 75 percenti	0,222	0,200	0,169	0,167	0,024	0,162	0,0087	3171	124

* Felles parametere for alle modellene: Dermal absorpsjon 0,2 % for preparatet og 3,2 % for bruksløsningen; sprøytetid 6 timer; sprayvolum 250 l/ha; sprøytet areal 20 ha; kroppsvekt 60 kg.

Beregnet eksponering varierer fra 0,1 til 0,23 mg/kg kv/dag uten bruk av verneutstyr, dvs. overskridelse av AOEL for prosulfokarb i samtlige modeller. Med Europoem og Tysk modell med bruk av 75 persentilen, overskrides AOEL med 24 til 56 % ved bruk av fullt verneutstyr i modellene. Med UKPoem med utblandingsdata fra Tysk modell – 75 persentilen, overskrides foreslått AOEL med 520 % ved bruk av hansker ved utblanding og sprøyting, men det er med denne modellen ikke mulig å velge mer verneutstyr.

Eksponeringsforsøk Det er innlevert et eksponeringsforsøk ved bruk av Boxer. Forsøket ble utført i Nord-Tyskland på 7 ulike steder og med 12 arbeidere. Dosen som ble benyttet var 0,2-0,4 kg prosulfokarb/dekar som ligger noe over dosen i Norge (200-300 ml Boxer/dekar tilsvarende 0,16-0,24 g prosulfokarb/dekar). Mengden preparat som ble brukt til de ulike sprøytingen varierte fra 200 til 312 liter. Sprøytet areal varierte fra 470 til 780 dekar, noe som er større enn arealet brukt til beregning for norske forhold (200 dekar). Det ble benyttet traktor med lukket hytte m/aircondition (unntatt i ett tilfelle hvor traktoren hadde et åpent vindu), 2400 til 4000 liter sprøytetank og 18-31 m spredebom. Hver arbeider utførte tilmåling/utblanding og sprøyting. Antallet tanker som ble sprøytet ut på en dag varierte fra 2 til 5. Det er ingen opplysninger om vask av utstyret. Arbeiderne hadde tynne bomullsklær utenpå egne klær under en overtrekksdress av bomull (indre og ytre dosimeter). Arbeiderne brukte nitrilhansker ved tilmåling/blanding og ved håndtering av sprøyteutstyret ved sprøyting. Eksponering av hode ble estimert ved å tørke av ansikt og hals ved slutten av dagen. Det ble også målt mengde stoff i klær og hansker og på hender (håndvask). Det ble også foretatt måling av eksponering via inhalasjon ved blanding/tilmåling og sprøyting ved hjelp av oppsamling av luft ved personene. (side 181-183, T1)

Resultater: Beregninger av eksponeringen i forsøket viser at bruk av 75 persentilen gir en systemisk eksponering på 0,0004 mg/kg kv som er 5 % av AOEL ved bruk av verneutstyr (hansker og overtrekksdress ved tilmåling/utblanding og sprøyting). Bruk av maksimumsverdier i forsøket gir en mulig systemisk eksponering på 0,0036 mg/kg kv som er 51 % av AOEL. (Tabell side 61, T2). (Tribolet, 2004)

Eksponering ved opphold ved og/eller arbeid med sprøytet kultur:

I forbindelse med behandlingen av stoffet i EU er det foretatt eksponeringsberegninger som viser at eksponeringen i forbindelse med opphold ved eller arbeid med sprøytet kultur, er svært lav (henholdsvis 0,3 og 3,7 % av AOEL) (side 63-64, T2). Det er ved denne beregningen benyttet en høyere dose enn den som brukes under norske forhold (40 g prosulfokarb/dekar i EU mot 24 g/dekar i Norge). På grunn av faren for allergi ved

hudkontakt, må verneutstyr benyttes dersom en går inn i behandlet område, eller håndterer behandlede plantedeler i en periode på 48 timer etter sprøyting.

Konklusjon og sammendrag eksponering:

Det er utført tre eksponeringsberegninger for å vurdere eksponeringen ved bruk av preparatet Boxer. Beregnet eksponering for Boxer overskrider AOEL med 24-56 % ved bruk av fullt verneutstyr i henholdsvis Tysk modell og Euro-poem. Bruk av UK Poem viser en overskridelse av AOEL på 520 % når det brukes hansker ved tilmåling/utblanding og sprøyting. Beregning med de andre modellene gir om lag halvparten av denne eksponeringsverdien med dette verneutstyret.

Eksponeringsforsøk utført med Boxer, viser med bruk av 75 persentilen at en person blir eksponert for 5 % av AOEL ved bruk av verneutstyr (hansker og overtrekksdress).

Ved bruk av worst-case (maksimumsverdier) kommer eksponeringen opp i 51 % av AOEL. Verneutstyr er derfor nødvendig ved bruk av Boxer.

Eksponeringsberegninger for opphold ved og/eller arbeid med sprøytet kultur gir svært lave verdier av prosulfokarb, henholdsvis 0,3 og 3,7 % av AOEL.

6. Rester i produkter til mat eller fôr

Er ikke tatt med i denne rapporten.

7 Skjebne i miljøet og økotoksiske effekter

Vurderingen er basert på EU DAR fra 2006 (RMS: Sverige) (Ø1), addendum til DAR fra 2007 (Ø2) og EFSA's risikovurdering og konklusjon inkl. List of End Points fra 2007 (Ø3), samt dokumentasjon levert av tilvirker. Anbefalt dosering medfører en tilførsel til miljøet på maksimalt 240 g v.s./daa i høstkorn (NAD). I EU går GAP opp til 400 g v.s./daa som er den dosen som er benyttet i EUs risikovurdering. Behandling skal skje i siste halvdel av september eller første halvdel av oktober, fra like etter spiring til kornet har 2-3 blad.

7.1 Prosulfokarb

7.1.1 Nedbrytning i jord

Nedbrytningsveier Nedbrytningen av prosulfokarb er i hovedsak mikrobiell og første del av nedbrytningen i jord er en mikrobiell oksidering av prosulfokarb til prosulfokarb sulfoksid (maks 7 % i jord) som videre raskt brytes ned til flyktige metabolitter som aldri kommer over 1 %. Endelig nedbrytningsprodukt er CO₂ (43 % etter 59 dager).

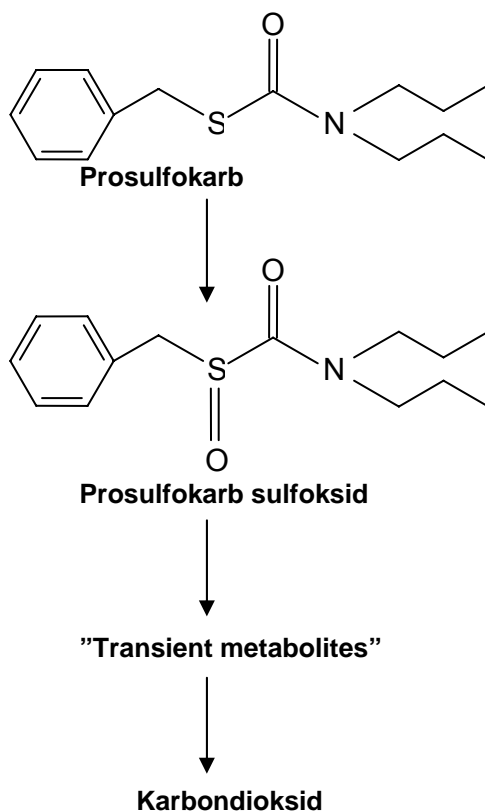


Fig. 7.1: Nedbrytning av prosulfokarb i jord under aerobe forhold.

Aerobe forhold

Primærnedbrytningen av prosulfokarb er middels til høy, DT50: 6-38 dager (geometrisk snitt: 11 dager, n=4), DT90: 21-128 dager (geometrisk snitt: 37 dager, n=4). Resultatene fra ADC-jorda er ikke tatt med i snittberegningene siden dette forsøket ikke var av akseptabel kvalitet. Se Tabell 7.1. I de jordtypene der dette ble målt utgjorde CO₂ mellom 38 og 53 % av tilsatt radioaktivitet. Bundne rester kom opp i 28 % av tilsatt radioaktivitet i løpet av forsøkene, men avtok mot slutten, noe som indikerer at også noe av de bundne restene mineraliseres etter hvert. Metabolitten prosulfokarb sulfoksid ble ved to påfølgende tidspunkter målt til 6 og 6,8 % av tilført radioaktivitet og var eneste påviste metabolitt.

Det finnes ingen nedbrytningsforsøk utført ved 10 °C, verken for morstoff eller hovedmetabolitt. Ved å benytte en faktor på 2,58 (endret fra 2,2 i hht. til guidance fra EFSA PPR panel, des. 2007) og multiplisere denne med halveringstidene man har ved 20 °C kan man estimere halveringstidene ved 10 °C (Ø1). DT50 blir da 16-24 dager, noe som fortsatt indikerer en relativ rask nedbrytning.

Anaerobe forhold **Primærnedbrytingen er moderat under anaerobe forhold**, DT50: 83 dager, DT90: 275 dager. Prosulfokarb ble tilsatt jorda 28 dager før den ble gjort anaerob. Guideline sier at jorda skal være anaerob idet man tilsetter stoffet. Studiet er ikke utført i henhold til guideline. Temperatur ble heller ikke oppgitt i selve studiet. Videre er beregningene av halveringstiden bare basert på 4 datapunkter, noe som er for lite. EU har likevel akseptert studiet, men mener det bare er godt nok til å gi indikasjoner på nedbrytningshastigheten under anaerobe forhold. Se Tabell 7.1 for detaljer.

Tabell 7.1: Nedbrytning av prosulfokarb i jord under aerobe og anaerobe forhold.

	lowa, silty clay loam, ADC	lowa, silty clay loam, Stauffer	Gartenacker, Silt loam	18-Acres, Sandy clay loam	Marsillargues, Silty clay loam	lowa, silty clay loam, Stauffer
Aerob/anaerob/steril	Aerob	Aerob	Aerob	Aerob	Aerob	Aerob/Anaerob
Varighet (dager)	370	96	42			28/96
Temp. (°C)	22 ± 2	22 ± 2	20 ± 2	20 ± 2	20 ± 2	Antatt 22 ± 2 ^v
Sand (%)	14,0	10,6	38,0	50,9	8,5	10,6
Silt (%)	54,0	58,0	51,5	26,8	59,1	58,0
Leire (%)	32,0	31,6	10,4	22,3	32,4	31,6
pH	5,4	4,8	7,0	6,5	7,5	4,8
Org. C (%)	2,2	2,6	3,1	2,4	1,1	2,6
Vanninnhold ved 1/3 bar/pF 2 (g/100 g jord) ⁱ	32,5 %	26,0 %	49,8	33,3	30,9	26,0 %
% av MWHC	75 % av FC	75 % av FC	40-60 (pF2)	40-60 (pF2)	40-60 (pF2)	
DT50, dager	33 ⁱⁱ (SFO)	38,4 (SFO) ⁱⁱⁱ	6,3 (SFO)	6,7 (SFO)	9,3 (SFO)	83 (SFO) ^{vii}
DT90, dager	110 ⁱⁱ	127,6	21,0	22,1	30,9	275
CO ₂ (maks, %)	53 (182 d.)	38 (96 d.)	^{iv}			33 (96 d.) ^{vi}
Bundne rester (maks, %)	28 (59 d.)	27 (96 d.)				16 (96 d.)
Metab. > 5 % i to påfølgende målinger	Prosulfokarb sulfoksid, maks 6 % (28 d.)	Prosulfokarb sulfoksid, maks 6,8 % (18 d.)				Prosulfokarb sulfoksid, maks 6,8 % (18 d.)
Referanse	McGahan, 1987a		Phaff, 2004			McGahan, 1987b

ⁱ Vannlagringskapasiteten bestemt ved 1/3 bar for ADC og ved halvveis metning for Stauffer.

ⁱⁱ Beregnet av Mattilsynet vha. FOCUS DEGKIN v2. I ADC-forsøket var materialbalansen kun 80-92 % ved forsøkets slutt. Kravet er 90-110 %. I tillegg så man en 14 dagers lagfase før nedbrytningen startet. Resultatene ble derfor bare benyttet som støttende data.

ⁱⁱⁱ Beregnet av RMS.

^{iv} Det ble ikke benyttet radioaktivt merket materiale og disse parameterne ble ikke undersøkt.

^v Ikke oppgitt i selve studiet, men av EU antatt å følge guideline.

^{vi} Før anaerob fase ble jorda inkubert aerobt. Verdien er en totalverdi fra aerob og anaerob fase.

^{vii} Beregnet av Mattilsynet vha. FOCUS DEGKIN v2. Kun basert på 4 datapunkter og er svært usikre verdier.

Metabolitter

Primærnedbrytning av metabolitten prosulfokarb sulfoksid er høy med DT50: 1,6-3,9 dager (geometrisk snitt: 3 dager, n=3) og DT90: 5,2-13 dager (geometrisk snitt: 8 dager, n=3). CO₂ utgjorde maksimalt 56-67 % av tilført radioaktivitet etter 120 dager og bundne rester kom maksimalt opp i 35-37 % av tilført radioaktivitet etter 4-28 dager. Nivået av bundne rester gikk langsomt ned mot slutten av forsøket, noe som indikerer ytterligere mineralisering. Se tabell 7.2 for detaljer.

Tabell 7.2: Nedbrytning av metabolitten prosulfokarb sulfoksid under aerobe forhold i jord.

	18 Acres, sandy clay loam	Gartenacker, loam	Marsillargues, silty clay loam

	18 Acres, sandy clay loam	Gartenacker, loam	Marsillargues, silty clay loam
Aerob/anaerob/steril	Aerob	Aerob	Aerob
Varighet (dager)	120	120	120
Temp. (°C)	20±2	20±2	20±2
Sand (%)	47	45	6
Silt (%)	24	44	59
Leire (%)	29	11	35
pH	4.8	7.0	7.7
Org. C (%)	5.2	3.6	1.8
MHC (pF2) (%)	32.2	44.0	27.6
Fuktighetsinnhold i studiet (%)	31.5	36.7	20.4
MHC (1/3 bar) (%)	22.7	23.9	28.3
DT50, dager	2.7 (SFO)	1.6 (SFO)	3.9 (SFO)
DT90, dager	8.8	5.2	13
CO ₂ (maks, %)	59,9 (120 d.)	67,2 (120 d.)	55,7 (120 d.)
Bundne rester (maks, %)	37,4 (7 d.)	35,2 (4 d.)	36 (28 d.)
Referanse	Elliott, 2006		

Studiet Mamouni (2005) beskriver også nedbrytningen av prosulfokarb sulfoksid, men bidrar ikke alene med nok informasjon om nedbrytningen. EU har akseptert studiet som støttende informasjon til Elliott (2006).

Fotolyse i jord

Fotolyse ser ikke ut til å være en viktig nedbrytningsvei for prosulfokarb med DT50 estimert til 18 dager (EU). Dette må anses som en usikker verdi siden den er ekstrapolert utover studiets lengde. I mørkekontrollen ble ingen signifikant nedbrytning observert. Selv etter eksponering for lys i 6 dager (ekvivalent til 30 dager med sommer ved 50°N) ved 25 °C, fant man at 76 % av testsubstansen var uforandret. CO₂ utgjorde opp til 4,8 % av tilført radioaktivitet ved forsøkets slutt. Ingen metabolitter ble påvist > 5 % (Hawkins et al., 1992).

Feltforsøk

Halveringstiden for forsvinning fra jord i felt er **middels til høy** med DT50: 6,5-13 dager (geometrisk snitt: 10 dager, n = 4) og DT90: 22-48 dager (geometrisk snitt: 33 dager, n=4). De fleste jordtypene inneholder nivåer av organisk C som er ganske lave sammenlignet med det man finner i vanlig norsk jordbruksjord (1,5-5 %). Jordtypene er ikke beskrevet i detalj når det gjelder innhold av sand, silt eller leire. I gjennomsnitt er det både høyere temperaturer og mindre nedbør enn det som er 30-årsnormalen for hhv. Ås og Værnes. Se Tabell 7.3 for detaljer.

Tabell 7.3: Oversikt over nedbrytning/forsvinning av prosulfokarb i feltforsøk.

Lokalitet	Speyer, Tyskland	Varendorf, Tyskland	Herrnigersdorf, Tyskland	Romerberg- Mechtersheim, Tyskland
Stoff/preparat og dosering	Prosulfokarb/ 80 % EC, 400 g v.s./daa	Prosulfokarb/ 80 % EC/EW, 400 g v.s./daa	Prosulfokarb/ 80 % EC/EW, 400 g v.s./daa	Prosulfokarb/ 80 % EC/EW, 400 g v.s./daa
Varighet (dager)	278	347	347	347
Jordtype	Sand	Loam (0-20 cm)	Clay loam (0-30 cm)	Silty clay loam (0-10 cm) Clay loam (10-20 cm)
Sprøytetidspunkt	2. desember	20. september	28. oktober	26. oktober
Sand (%)	-	-	-	-
Silt (%)	-	-	-	-
Leire (%)	-	-	-	-
pH	6,4	7,0	6,8	7,5
Org. C (%)	1,1	1,5	1,3	0,8
Gjennomsnittlig temp. (°C) i forsøksperioden	16,3 (apr.-aug.) 1,7 (des.-mars)	15,0 (apr.-sept.) 5,5 (okt.-mars)	14,6 (apr.-sept.) 3,5 (okt.-mars)	15,6 (apr.-aug.) 6,2 (okt.-mars)
Sum nedbør (mm) i perioden / snitt pr. mnd.	213/43 (apr.-aug.) 146/36 (des.-mars)	347/58 (apr.-sept.) 292/49 (okt.-mars)	338/56 (apr.-sept.) 297/50 (okt.-mars)	255/51 (apr.-aug.) 344/57 (okt.-mars)
DT50, dager	6,5 (SFO)	9,9 (SFO)	11 (SFO)	13 (SFO)
DT90, dager	22	33	35	48
Metabolitter	-	Prosulfokarb sulfoksid ble påvist i en jordtype (>10 cm) ved dag 0 i en konsentrasjon på 0,04 mg/kg (1,3-1,9 % av teoretisk påført mengde)		
Referanse	Andre, 1986b	Jones, 1992		

Tabell 7.4: Metrologiske data fra Ås og Værnes. Basert på 30-årsnormalen.

		Årsbasis (snitt pr. mnd.)	April- sept.	Okt. - mars
Ås	Temp. (°C)	5,3	11,8 (snitt)	-1,2 (snitt)
	Nedbør (mm)	785 (65,4)	421	364
Værnes	Temp. (°C)	5,0	10,3	-0,3
	Nedbør (mm)	892 (74,3)	464	428

Akkumulering i jord Ikke påkrevd så lenge DT90 ikke går over ett år.

7.1.2 Sorpsjon og mobilitet

Sorpsjon

Sorpsjonen av prosulfokarb i de undersøkte jordtypene er **høy til meget høy**, Kf: 11,7-32,8 (aritmetisk snitt: 69, n=3), Koc: 1367-2339 (aritmetisk snitt: 1693, n=3). Fra de tilgjengelige dataene er det ikke mulig å si om pH eller innholdet av org. C har betydning for sorpsjonen. Kdes er en del høyere enn Kads, noe som kan indikere en langsom frigjøring fra partiklene og at bindingen ikke er reversibel. Se Tabell 7.5 for detaljer.

Tabell 7.5: Sorpsjon av prosulfokarb i jord.

	LUFA 2.1, sand	Les Evouettes, silt loam	Itingen/BL, clay loam
Sand (%)	90,9	10,4	21,9
Silt (%)	3,8	71,6	37,1
Leire (%)	5,3	18,0	41,0
pH	6,0	5,6	7,3
Org. C. (%)	0,5	1,8	2,4
Kf (ads), ml/g	11,7	24,7	32,8
Kfoc (ads), ml/g	2339	1372	1367
1/n (ads)	0,896	0,966	1,023
Kf (des), ml/g	24,7	51,9	50,0
Kfoc (des), ml/g	4940	2883	2083
Referanse	Ellgehausen, 1986a		

Metabolitter

Sorpsjonen av metabolitten prosulfokarb sulfoksid i de undersøkte jordtypene er **moderat** med Kf: 1,02-1,98 (aritmetisk snitt: 1,5, n = 3), Kfoc: 50-68 (aritmetisk snitt: 57, n=3). Fra de tilgjengelige dataene er det ikke mulig å si om pH eller innholdet av org. C har betydning for sorpsjonen. Dataene indikerer at sorpsjonen ikke er helt reversibel i og med at Kfdes er høyere enn Kfads og er høyest i det siste av de to desorpsjonstrinnene. Dette indikerer en høyere grad av binding med tiden.

Tabell 7.6: Sorpsjon av prosulfokarb sulfoksid i jord.

	18 Acres, sandy clay loam	Gartenacker, loam	Wisborough Green, silty clay loam
Sand (%)	55	36	14
Silt (%)	22	48	50
Leire (%)	23	16	36
pH	5,9	7,1	4,8
Org. C. (%)	2,9	2,0	2,9
Kf (ads), ml/g	1,98	1,02	1,5
Kfoc (ads), ml/g	68	50	52
1/n (ads)	0,9	0,91	0,91
Kf (des), ml/g	1: 2,41 2: 2,95*	1: 1,5 2: 2,19*	1: 1,93 2: 2,59*
Kfoc (des), ml/g	83-102*	74-108*	67-89*
Referanse	Marshall og Ricketts, 2004		

* Desorpsjonen ble utført over to trinn med økende verdier i trinn 2.

Kolonnestudier	Det er levert to kolonnestudier med hhv. ferskt og eldet materiale (Andre 1986c, Skiles 1986). EU har vurdert disse studiene til å være av dårlig kvalitet, men resultatene støtter konklusjonen fra sorpsjonsstudien som sier at prosulfokarb i liten grad er et mobilt stoff.
Lysimeter	Ingen opplysninger.
Rester i overflate- og grunnvann	Prosulfokarb er et nytt stoff og er således ikke med i søkespekteret i JOVA. Det er imidlertid gjort funn i regnvann i Sverige i 4 av 10 prøver i 2002 og 5 av 12 prøver i 2003. Makskonsentrasjonen som ble målt var 0,4 µg/l (Ø3).

7.1.3 Nedbrytning i vann

Hydrolyse	Stabil. Det var ingen signifikant nedbrytning ved pH 5, 7 og 9 ved 25 °C eller ved 40 °C (Ø1, Myers et al., 1984).
Fotolyse i vann	Prosulfokarb er fotolytisk stabil i vann ved pH 7 (Ø1, Dean og Knight, 2000).
Lett nedbrytbarhet	Prosulfokarb er ikke lett nedbrytbart (Magor S.E., 1999). Etter 28 dager var under 5 % av stoffet brutt ned.
Vann/sediment	Primærnedbrytingen er lav . DT50: 147- 381 dager (hele systemet), geometrisk snitt: 264 dager. DT90 var for langsom til å la seg beregne. Det dannes mellom 10 og 23 % bundne rester i løpet av 107 dager og mellom 15 og 25 % CO ₂ . Prosulfokarb går relativt raskt over til sedimentet hvor det brytes ned langsomt.

Tabell 7.7: Nedbrytning av prosulfokarb i vann/sediment.

	Old Basing, silty clay loam	Virginia Water, sand
Aerob/anaerob/steril	Aerob	Aerob
Varighet (dager)	107	107
Temp. (°C)	20±2	20±2
Sand (%)	10,8	95,8
Silt (%)	53,9	2,7
Leire (%)	35,3	1,5
pH (i sedimentet)	7,5	7,2
pH (i vannfasen)	7,9	7,9
Org. C. (%)	15,1	0,5
DT50 (vann)	0,6*	1,5*
DT90 (vann)	13,9*	51,1*
DT50 (sediment)	Langsom nedbrytning. Ikke beregnet.	Langsom nedbrytning. Ikke beregnet.
DT90 (sediment)	-	-
DT50 (hele systemet)	381**	147**
DT90 (hele systemet)	For lang	For lang
CO ₂ (maks % av AR***)	25	14,8
Bundne rester, % av AR ved forsøkets slutt	23	10
Metab. > 5 % (maks % av AR)	Ingen	Ingen
Referanse	Millais A.J., (2000).	

* Forsvinning fra vannfasen. Beregnet vha bifasisk modell.

** Beregnet vha bifasisk modell.

*** AR - Applied Radioactivity

For å beskrive forsvinning fra vannfasen og nedbrytingen i vann-/sedimentsystemet er det brukt en bi-fasisk modell i selve forsøket. Siden det i FOCUS modellene kreves første ordens kinetikk måtte RMS regne om nedbrytningsdataene i henhold til det. ModelManager (Rainbird, 2005) ble benyttet og nye 1. ordens DT50 ble beregnet til hhv. 331 dager for Old Basing-systemet (r=0,848) og 139 dager for Virginia Water-systemet (r=0,838). DT90 var ikke mulig å beregne da ekstrapoleringen ville gå langt utover forsøkets varighet. Første ordens kinetikk ga ingen god tilpasning til dataene i

forhold til å beregne DT50 for forsvinning fra vannfasen og DT50 ble derfor satt til default-verdien på 1000 dager for å sikre at modelleringene ble konservative nok. For sediment ble den høyeste verdien fra omregningen benyttet, dvs. 331 dager.

7.1.4 Skjebne i luft

Fotolyse/
nedbrytning i luft

Fotokjemisk og oksidativ nedbrytning av prosulfokarb er estimert vha at programvaren AOPWIN som er basert på struktur-aktivitetssammenheng-metoder utviklet av Atkinson et al. Halveringstiden for nedbrytning i luft er estimert til 3,9 timer basert på 12-timers daglengde (Ø1).

Fordampning

Forsøk viste at 82 % av tilført radioaktivitet ble gjenfunnet på jordoverflaten 24 timer etter sprøyting, mens man fant igjen 53 % på bladoverflater etter like lang tid. Prosulfokarb frodamper altså relativt lett fra bladoverflater, mens det fordamper i liten grad fra jordoverflaten, sannsynligvis pga binding (Ø1). Damptrykk og Henrys konstant indikerer middels potensial for fordampning.

7.1.5 Effekt på terrestriske organismer

Pattedyr

Moderat akutt giftig, akutt oral LD50 rotte = 1820 mg/kg kv/d (Ø3). Moderat kronisk giftig, NOAEL = 50 mg/kg kv/d (Ø3).

Fugler

Prosulfokarb er lite akutt oralt giftig, moderat giftig i diett og moderat kronisk giftig for fugl.

Tabell 7.8: Effekter av prosulfokarb på fugl.

Test-forbindelse	Art	Studietype	LD/LC50 (mg/kg kv/d)	NOEL (mg/kg kv/d)	Referanse
Prosulfokarb	Vaktel (<i>Colinus virginianus</i>)	Akutt, 14 dager	>2250	-	Ø3 (Beavers,1985a)
Prosulfokarb	Vaktel (<i>Colinus virginianus</i>)	Diett, 8 dager	>1963	-	Beavers, 1985b
Prosulfokarb	Stokkand (<i>Anas platyrhynchos</i>)	Diett, 8 dager	>1506	-	Ø3 (Beavers,1985c)
Prosulfokarb	Stokkand (<i>Anas platyrhynchos</i>)	Reprod. (141 dager)		131*	Ø3 (Hakin et al.,1991)

* høyeste testede konsentrasjon

Bier

Prosulfokarb er moderat akutt giftig ved kontakt. Oral giftighet; se forsøk med preparat.

Tabell 7.9: Effekter av prosulfokarb på bier.

Test-forbindelse	Varighet	Kontakt LD50	Oral LD50	Referanse
Prosulfokarb	48 timer	>80 µg v.s./bie	-	Ø1 (Dingledine, 1985)

Andre leddyr

Se studier på preparat.

Meitemark

Prosulfokarb er akutt giftig for meitemark (*Eisenia foetida*).

Tabell 7.10: Effekter av prosulfokarb på meitemark.

Test-forbindelse	Art	Eksponering	LC50 (mg v.s /kg)	NOEC (mg v.s./kg)	Referanse
Prosulfokarb	Meitemark (<i>Eisenia foetida</i>)	Akutt 14 d	71,8*	-	Ellgehausen, 1986

* LC50 i studiet er 143,6 mg/kg, men dette halveres i henhold til retningslinjene fordi log Pow > 2.

Prosulfokarb har DT90 på 21 til 128 dager. Kroniske studier er derfor ikke nødvendig.

- Mikroorganismer Effekt på både karbon- og nitrogenmineralisering var under 25 % for både tilførsel med 400 g/daa og 4 kg/daa.
- Planter Se studie på preparat.

7.1.6 Effekt på akvatiske organismer

- Fisk Prosulfokarb er meget akutt giftig og moderat kronisk giftig for fisk.

Tabell 7.11: Effekter av prosulfokarb på fisk.

Testforbindelse	Art	Eksponering	LC50 (mg v.s/l)	NOEC (mg v.s./l)	Referanse
Prosulfokarb	Regnbueørret (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	Akutt 96 t	0,84	-	Ø1 (Douglas & Bell, 1986)
Prosulfokarb	Regnbueørret (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	Akutt 96 t	1,6	-	Ø1 (Behsen, 2001)
Prosulfokarb	Amerikansk karpfisk (<i>Pimephales promelas</i>)	Akutt 96 t	2,4	-	Ø1 (Peter, 2001)
Prosulfokarb	Regnbueørret (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	Kronisk 21 d	-	0,31	Ø1 (Tapp et al, 1989b)

- Biokonsentrering Høyt potensial, med en BCF på 705 (hel fisk) i regnbueørret (*Oncorhynchus mykiss*) ved 0,054 mg/l. DT50 utskillelse = 1,7 dager (Ø3)

Bioakkumulering ble testet med ¹⁴C radiomerket prosulfokarb i to konsentrasjoner; 0,05 og 0,005 mg/l i 28 dager. Kromatografisk analyse av vannprøver ga gjennomsnittlig konsentrasjoner av prosulfokarb på henholdsvis 0,054 og 0,0043 mg/l, disse verdiene ble lagt til grunn for analysen. BIOFAC ble brukt til å regne ut biokonsentrasjonsfaktor som var 705 +/- 83 og 434 +/- 67 for henholdsvis eksponeringer på 0,054 og 0,0043 mg/l. Fisken ble deretter satt 14 dager i rent vann hvor over 98 % av radiomerket prosulfokarb ble eliminert fra fiskens vev (Burgess, 1990 og Akhavan et al, 1990).

- Invertebrater Prosulfokarb er meget akutt giftig og kronisk giftig for dafnier

Tabell 7.12: Effekter av prosulfokarb på akvatiske invertebrater.

Testforbindelse	Art	Eksposering	EC50 (mg/l)	NOEC (mg/l)	Referanse
Prosulfokarb	<i>Daphnia magna</i>	Akutt 48 t	0,51	-	Ø1 (Bätcher, 2004)
Prosulfokarb	Svevemygg (<i>Chaoborus crystallinus</i>) Larve	Akutt 48 t	0,79	-	Ø1 (Ashwell, 2001)
Prosulfokarb	Gul damdøgnflue (<i>Cloeon dipterum</i>) Nymfe	Akutt 48 t	1,41	-	Ø1 (Ashwell, 2001)
Prosulfokarb	Gråslugge (<i>Asellus aquaticus</i>)	Akutt 48 t	0,81	-	Ø1 (Ashwell, 2001)
Prosulfokarb	Amfipode (<i>Hyalella azteca</i>)	Akutt 48 t	1,08	-	Ø1 (Ashwell, 2001)
Prosulfokarb	<i>Daphnia magna</i>	Kronisk 21 d	-	0,047	Ø1 (Stewart et al, 1989)
Prosulfokarb	<i>Daphnia magna</i>	Kronisk 21 d	-	0,045	Ø1 (Bätcher, 2004)

Sedimentlevende organismer

I følge List of End Points (Ø3) er det utført forsøk med fjærmyggglarver (*Chironomus riparius*), NOEC var beregnet til 1,25 mg/l (spiked water test).

Vannplanter

Prosulfokarb er meget akutt giftig for vannplanter.

Tabell 7.13: Effekter av prosulfokarb på vannplanter.

Testforbindelse	Art	Eksposering	EC50 (mg/l)	NOEC (mg/l)	Referanse
Prosulfokarb	Andemat (<i>Lemna gibba</i>)	14 d	0,69	-	Ø1 (Smyth et al, 1999)

Alger

Prosulfokarb er ekstremt akutt giftig for alger

Tabell 7.14: Effekter av prosulfokarb på alger.

Testforbindelse	Art	Eksposering	EC50 (mg/l)	NOEC (mg/l)	Referanse
Prosulfokarb	<i>Pseudokirchneriella Subcapitata</i>	72 t	E_bC₅₀: 0,049 E_rC₅₀: 0,120	-	Ø2 (Volz, 2006)
Prosulfokarb	<i>Chlamydomonas reinhardii</i>	96 t	E _b C ₅₀ : 3,69 E _r C ₅₀ : 7,72	-	Swarbrick et al, 2001
Prosulfokarb	<i>Chlorella vulgaris</i>	96 t	E _b C ₅₀ : 1,54 E _r C ₅₀ : 8,34	-	Wallace, 2001a
Prosulfokarb	<i>Anabaena flosaquae</i>	96 t	E _b C ₅₀ : 3,77 E _r C ₅₀ : 7,48	-	Wallace, 2001b
Prosulfokarb	<i>Navicula pelliculosa</i>	72 t	E _b C ₅₀ : 0,33 E _r C ₅₀ : 0,68	-	Smyth et al, 1998

Mikroorganismer

Ingen opplysninger.

7.2 Formuleringsstoffer

Boxer inneholder et formuleringsstoff som er giftig for akvatiske organismer.

7.3 Boxer

7.3.1 Effekt på terrestriske organismer

Fugl Ingen informasjon.

Pollinerende insekter Boxer er lite akutt oralt giftig og moderat giftig ved kontakt.

Tabell 7.15: Effekter på bier.

Test-forbindelse	Varighet	Kontakt LD50	Oral LD50	Referanse
Preparation SF245	48 timer	>79,3 µg v.s./bie	103,4 µg v.s./bie	Ø3 (Schmitzer, 1996)

Leddyr Effekter ved lavere doser i lab forsøk enn det som foreslås for Norge. Effekter også i utvidet labforsøk, men ikke i feltforsøk. Laveste LR50 er på 4,2 g v.s./daa på snylteveps (*Aphidius rhopalosiphi*).

Tabell 7.16: Effekter på leddyrr.

Test-forbindelse	Type test	Art	Dose (g v.s./daa)	Endepunkt	Effekt %	LR50 g v.s./daa	NOEC	Referanse
YF10911 800 g/L	Lab. test glassplate	Rovmidd (<i>Typhlodromus pyri</i>) Nymfer	100,0 72,0 50,0 32,0 16,0	Dødelighet Dødelighet Dødelighet Dødelighet Dødelighet	73,9 67,4 47,8 25,0 15,2	52,4 g v.s./daa	NOEC < 16 g v.s./daa	Ø1 (Adelberger , 1999)
YF10911 800 g/L	Lab. test glassplate	Snylteveps (<i>Aphidius rhopalosiphi</i>) Voksne Hunner	6,0 4,0 2,0 1,0 0,5 4,0 2,0 1,0 0,5	Dødelighet Dødelighet Dødelighet Dødelighet Dødelighet Fekunditet* Fekunditet* Fekunditet* Fekunditet*	100 26.5 15.4 5,1 7,7 -63 -42 -42 -39	4,2 g v.s./daa	NOER* 2 g v.s./daa	Ø1 (Schuld, 1999)
A8545-C 800 g/L	Utvidet lab. test	Rovmidd (<i>Typhlodromus pyri</i>) Nymfer	400,0 200,0 100,0 50,0 30,0 6,0	Dødelighet Dødelighet Dødelighet Dødelighet Dødelighet Dødelighet	96 81 59 9 15 19	97g v.s./daa	NOER* 50 g v.s./daa	Ø1 (Taruzza, 2002a)
YF10911 800 g/L	Utvidet lab. test	Snylteveps (<i>Aphidius rhopalosiphi</i>) Voksne	400,0 320,0 240,0 100,0 50,0	Dødelighet Dødelighet Dødelighet Dødelighet Dødelighet	56,7 67,7 25,6 4,3 0,8	308 g v.s./daa	-	Ø1 (Schuld, 2000)
A8545-C 800 g/L	Utvidet lab. Test	Vanlig gulløye (<i>Chrysoperla carnea</i>) Larver	400,0 200,0 100,0 30,0 6,0	Dødelighet Dødelighet Dødelighet Dødelighet Dødelighet	53 26 11 20 9	363 g v.s./daa	NOER* 100 g v.s./daa	Ø1 Taruzza, 2002b)
Boxer 80 EW 800 g/L	Utvidet lab. Test	Løpebille (<i>Pterostichus melanarius</i>) Ulvedderkopp (<i>Pardosa spp</i> og <i>Alopecosa spp.</i>)	400,0 400,0	Dødelighet Dødelighet	0 57 %			Ø1 (White et al, 1990)
A8545-C 800 g/L	Utvidet lab. Test	Småkortvinge (<i>Aleochara bilineata</i>)	400,0 320,0 240,0	Dødelighet Dødelighet Dødelighet	33,8 36,2 48,8	>400,0 g v.s./daa		Ø1 (Weyman et al, 2002)

Test-forbindelse	Type test	Art	Dose (g v.s./daa)	Endepunkt	Effekt %	LR50 g v.s./daa	NOEC	Referanse
		Voksne	100,0 50,0 0	Dødelighet Dødelighet Dødelighet	33,8 27,5 25			
Boxer JF11642 800 g/L	Semi-felt, sprøyting på jord	Ulveedderkopp (<i>Lycosidae</i>) Voksne	400,0	Dødelighet	Ingen signifikant effekt på dødelighet	>400,0 g v.s./daa		Ø1 (Busschers, 1994)

* The reproductive performance was considered not to be harmfully affected, i.e.NOER

Meitemark Ingen LC50 ble beregnet ettersom ingen dødelighet ble observert ved 109 mg v.s./kg, og det ved 1090 mg v.s./kg var 100 % dødelighet. Studiet viser allikevel at formuleringen trolig ikke er giftigere enn prosulfokarb (Yearsdon et al, 1984).

Mikroorganismer Ingen informasjon

Planter Boxer (YF10911) ble testet på 7 tofrøbladete og 4 enfrøbladete planter. Tomat var den mest sensitive arten med en ER50 på 35,5 g v.s./daa. NOER = 0,012 kg v.s./daa. Dette ut fra biomasse i en 21 dagers "seedling emergence test" (Porch et al, 2000).

7.3.2 Effekt på akvatiske organismer

Fisk Konsentrasjoner av prosulfokarb i preparatstudiene er ikke målt, og verdiene er derfor ikke egnet til risikovurdering. De viser imidlertid at giftigheten i formuleringen er omtrent den samme som for prosulfokarb.

Invertebrater En prosulfokarbformulering som er sammenlignbar med Boxer er meget akutt giftig for invertebrater.

Tabell 7.17: Effekter på akvatiske invertebrater.

Testforbindelse	Art	Eksposering	EC50 (mg v.s./l)	NOEC (mg/l)	Referanse
Prosulfokarb EC (A-8545 C) 800g/L	<i>Daphnia magna</i>	Akutt 48 t	0,42	-	Albuquerque et al, 2005)

Vannplanter Ingen informasjon

Alger Prosulfokarb formulert som Boxer er meget til ekstremt akutt giftig for alger.

Tabell 7.18: Effekter på alger.

Testforbindelse	Art	Eksposering	EC50 (mg v.s./l)	NOEC (mg v.s./l)	Referanse
Boxer (JF11642)	<i>Selenastrum capricornutum</i>	72 t	E _p C ₅₀ : 0,066 E _r C ₅₀ : 0,114	-	Smyth et al, 1989

Modellsystemer I et mikrokosmosforsøk fra Nederland ble effekten av prosulfokarb testet på et samfunn av plankton og periphyton (Ø2: van Wijngaarden, 2006). Forsøket ble utført i 15 utendørstanker med 0,9 meters dyp og 15 cm med sediment. Sedimentet var klassifisert som sandy loam og inneholdt 1,8 % OM. Mikrokosmoset ble behandlet i mai med følgende konsentrasjoner 3, 15, 76 og 180 µg v.s./l. Mikrokosmoset ble etablert i en grøft 19 dager før behandling. Målte konsentrasjoner lå i området 85-107 % av de nominelle. Temperaturene i vannfasen lå på minimum 13,7±0,0 °C (dag 3) til maksimum 27,7±0,7 °C (dag 27) gjennom den 58 dager lange forsøksperioden. Gjennomsnittlig lufttemperatur i forsøksperioden var 17,3 °C. Det regnet i en periode i uken før og uken etter behandling, utenom denne perioden var det bare enkeltvis regnbyger. I følge rapportforfatter simulerte mikrokosmoset et ferskvannssystem dominert av makrofytter som inneholdt makroinvertebrater, zooplankton, fyttoplankton og makrofytter (hovedsakelig *Chara* sp. og *Elodea* sp.).

Resultater: NOEC_{community} ble beregnet til 15 µg v.s./l basert på statistisk signifikante effekter ved prøvene tatt 21 og 42 dager etter behandling. I følge rapportforfatter indikerte forsøket at prosulfokarbformuleringen ikke hadde effekter på plankton og perifyton samfunnsfunksjoner ved doseringene påført. Imidlertid ble det observert klare effekter på samfunnsstruktur. NOEC_{population} for det mest sensitive endepunktet av de mer enn 200 evaluert var 3 µg v.s./l. Reduksjoner i antall ved 15 µg v.s./l ble observert ved to prøvetakinger for en perifyton art (*T. trigonum*) som opptrådte i lav tetthet i tankene (også i kontrollen). Ved 15 µg v.s./l, var det forbigående populasjonseffekter som ikke hadde noen effekt på samfunnene. Ved høyere doseringer hadde prosulfokarb mer alvorlige effekter på sensitive algearter og det var ikke full "recovery" innen forsøkets slutt ved behandling med 76 og 380 µg v.s./l. Innenfor algene var det Desmidium og grønnalger som var mest sensitive. Det ble konkludert med at NOEC_{community} var 15 µg a.s./l og denne verdien ble godkjent i EUs kvalitetssikringsmøte i januar 2007. En usikkerhetsfaktor var ansett som nødvendig i dette møtet.

7.4 Eksponering (miljø)

7.4.1 Skjebne i miljøet

Jord

Forventet initiell konsentrasjon i jord, PIEC (Predicted Initial Environmental Concentration), ved tilførsel av 240 g v.s./daa på jord med 10 % plantedekke (sprøytetidspunkt rett etter spiring) blir 2,9 mg v.s./kg jord. Det forutsettes en jevn fordeling av v.s. i jorda ned til en dybde på 5 cm. Jorda har en tetthet på 1,5 g/cm³. PIEC beregnes etter følgende formel:

$$PIEC_s = A \cdot (1 - f_{int}) / (100 \times \text{dybde} \times \text{tetthet})$$

der

PIEC_s = "Predicted Initial Environmental Concentration" i jord (mg/kg)
 A = Dose (g v.s./daa)
 f_{int} = Plantedekke/intersepsjon
 Dybde = inblandingsdyp (cm)
 Tetthet = jordtetthet (g/ cm³)

Korttids og langtids PECs er også beregnet for å estimere konsentrasjonene av prosulfokarb i jord ved å bruke tidsvektet gjennomsnitt (TWA - Time Weighted Average) i henhold til formelen:

$$PEC_1 = PEC_i \cdot \frac{DT_{50}}{t_1 \cdot \ln(2)} \left(1 - e^{-(t_1 \cdot \ln(2) / DT_{50})} \right)$$

der

PEC₁ = tidsvektet gjennomsnittskonsentrasjon
 PEC_i = initiell konsentrasjon
 t₁ = tidsrom

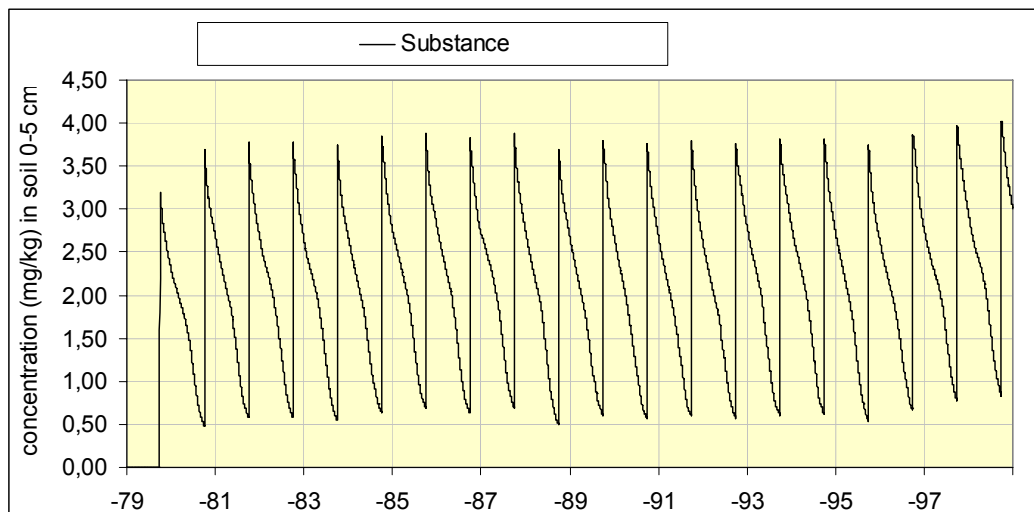
PEC₁ er da den gjennomsnittskonsentrasjonen som en organisme vil eksponeres for innen et gitt tidsrom t₁.

Ved å bruke "worst case" DT50 fra laboratorieforsøkene på 38,4 dager er de faktiske og TWA PECs beregnet og oppsummert i Tabell 7.21. Forutsetningene er ellers de samme som for PIEC-beregningene.

Tabell 7.19: Faktiske og TWA PECs for prosulfokarb. Beregninger gjort av Mattilsynet.

Dager etter sprøyting	PECsoil (mg/kg)	Tidsvektet gjennomsnitt, TWA (mg/kg)
0	2,88	2,88
1	2,83	2,85
2	2,78	2,83
4	2,68	2,78
7	2,54	2,71
14	2,24	2,54
28	1,74	2,26
50	1,17	1,90
100	0,47	1,33

Ved å benytte en finsk PEC-kalkulator får man en indikasjon på hva som skjer med konsentrasjonen ved sprøyting med prosulfokarb en gang per sesong i flere år. I dette tilfellet viser figuren at prosulfokarb etter noen år nærmer seg en platåkonsentrasjon på ca **0,7 mg/kg jord**, med konsentrasjon i jorda rett etter hver sprøyting på opp mot 4,0 mg/kg jord. De samme forutsetningene som i de andre beregningene er benyttet (beregninger er utført av Mattilsynet).

**Fig. 7.2:** PECs som resultat av sprøyting over flere år.**EU**

I DAR (Ø1) er PIEC i jord beregnet til 5,33 mg/kg jord, men beregningene er basert på en dosering på 400 g v.s./daa, altså nær det dobbelte av det som er aktuelt i Norge. EUs PEC_{soil} beregninger kan studeres i detalj i DAR (Ø1). EU har ikke beregnet noen platåkonsentrasjon.

Grunnvann

Det er utført modellsimuleringer av utlekking av prosulfokarb til grunnvann med tre ulike modeller, FOCUS PELMO, FOCUS MACRO og FOCUS PEARL. Den siste modellen ble også benyttet for å simulere evt. utlekking av metabolitten prosulfokarb sulfoksid. Inputverdier og parametere er oppsummert i Tabell 7.22 og Tabell 7.23, mens resultatene er oppsummert i Tabell 7.24. Simuleringene er utført med alt for høy dose sammenlignet med det som er aktuelt i Norge og kan i så måte regnes som ekstremt "worst case" simuleringer. Resultatene indikerer liten grad av lekkasje til grunnvann. For flere detaljer henvises det til Ø2.

Tabell 7. 20: inputverdier og parametere for prosulfokarb i PECgw simuleringer med FOCUS PELMO og FOCUS MACRO. Simuleringene er utført for EU av tilvirker. Tabellen er hentet fra Ø2.

Parameter	Verdi
Molekylvekt	251,4
Damptrykk	$7,9 \times 10^{-4}$
Vannløselighet	13 mg/L
Koc	1367 (worst case fra 3 jordtyper)
Freundlich 1/n	1,0 (worst case fra 3 jordtyper) (korresponderer til valgt Koc)
Planteopptak (default)	0,5
DT ₅₀	41,4 d (worst case lab-verdi, omregnet til første ordens eksponentiell nedbrytningsrate og normalisert til 20°C and pF 2)
Temp. korr. factor (Q10) (default)	2,2
Sprøytetidspunkt og dosering	FOCUS PELMO: Høstvetete: 400 g v.s./daa, sprøytetidspunkt varierte fra 13. september til 24. november i de ulike scenariene. Potet: 400 g v.s./daa, sprøytetidspunkt varierte fra 24. januar til 3. mai for de ulike scenariene. FOCUS MACRO: 320 g v.s./daa 20. september (høstvetete) and 400 g v.s./daa 5. juni (poteter)
Kultur	FOCUS PELMO: Høstvetete (før spiring), potet (før spiring). FOCUS MACRO: Høstvetete (BBCH vekststadiet 1-13), poteter (BBCH vekststadiet 1-9). Ikke planteopptak/intersepsjon.
Kulturspesifikke verdier	default

Tabell 7.21: Inputverdier og parametere for prosulfokarb and metabolitten prosulfokarb sulfoksid i PECgw simuleringer med FOCUS-PEARL 2.2.2. Simuleringene er utført av tilvirker. Tabellen er hentet fra Ø2. Fotnotene er ikke oversatt til norsk.

Parameter	Prosulfokarb	Prosulfokarb sulfoksid
Molekylvekt (g/mol)	251,4	267,39
Vannløselighet, 20°C (mg/L)	13,2	2332
DT ₅₀ (dager)	11,1 (snitt av 5 verdier) ^a	2,7 (snitt av 3 verdier) ^b
K _{Fom} (L/kg) ^c	792,9 (worst-case, 3 jordtyper)	32,9 (snitt, 3 jordtyper)
Freundlich exponent, 1/n	1,0 (korresponderer til valgt K _{Fom})	0,906 (snitt, 3 jordtyper)
"Formation fraction"	-	1,0

^a The report (Rainbird, 2006) stated that no normalisation of the values was necessary since degradation studies were carried out at 20°C and pF2. However, this only applies to 3 of the values (DT₅₀s 6.3, 6.7 and 9.3 days obtained from Phaff, 2004 using non linear curve fitting, SFO kinetic model, software MicroCal Origin v.6.1; slight different values were used in Rainbird, 2006, sited from Eatherall, 2002: DT₅₀ 5.85, 6.66 and 9.31 days calculated by ModelManager, non linear curve fitting, SFO kinetic model). Two of the values (DT₅₀s 10.6 and 22.4 days obtained from study by Andre, 1986) had actually been normalised to DT₅₀s 11.9 and 25.1 days representative of reference conditions (normalisation in Eatherall, 2002). The mean value 11.1 days is hence the arithmetic mean value of unnormalised DT₅₀s for prosulfokarb, and the arithmetic mean of normalised DT₅₀s would be 11.9 days. The geometric mean of the normalised values is 10.3 days. (RMS's comment).

^b Value used as input without normalisation since degradation study (Elliott, 2006) was performed at 20°C and pF2.

^c FOCUS-PEARL requires input of K_{Fom} rather than K_{Foc}. Required values were obtained by multiplying K_{Foc} with 0.58 (FOCUS, 2002).

Tabell 7.22: Resultater fra simuleringer med ulike grunnvannsmodeller.

Modell	Scenarie	Kultur	Stoff	Konsentrasjon (PECgw, µg/l)
PELMO / PEARL	Châteaudun	Høstkorn / potet	Prosulfokarb, prosulfokarb sulfoksid*	< 0,001
	Hamburg			
	Jokioinen			
	Kremsmünster			
	Okehampton			
	Piacenza			
	Porto			
	Sevilla			
MACRO	Thiva			
	Langvad			0,006 / 0,015
	Karup			< 0,001 / < 0,001

* Prosulfokarb sulfoksid ble bare simulert med PEARL.

Vann/sediment

Overflateavrenning, modellering/PECsw, PECsed

Alle overflatevannmodelleringer er utført med **400 g v.s./daa, en langt høyere dose enn det som er aktuelt i Norge (240 g v.s./daa)**. Modellsimuleringene blir således absolutt "worst case". Tilvirker utførte i første omgang en FOCUS Trinn 4-simulering der både avdrift og overflateavrenning ble redusert vha. bufferzoner på hhv. 5 og 10 meter. Dette til forskjell fra Trinn 3-simuleringer der man ikke gjør slike reduksjoner. Reduksjonen i konsentrasjon og avdrift som funksjon av avstanden til vannforekomsten er oppsummert i Tabell 7.26 nedenfor. Reduksjonen i overflateavrenning følger i dette tilfellet tysk praksis, som også er nevnt i EUs rapport "Landscape And Mitigation Factors In Aquatic Ecological Risk Assessment" (FOCUS), der 5 og 10 meters bufferzoner gir hhv. 50 % og 90 % reduksjon av avrenningen. Dette er ikke en praksis man er enig om på EU-nivå (Ø2). Ekspertmøtet i EU der dette stoffet ble diskutert, konkluderte med at Trinn 4-beregningene måtte gjøres på nytt der man ikke tok hensyn til evt. bufferzonenes betydning på avrenningen, men kun inkluderte en reduksjon i avdriften. Grunnen til dette var usikkerheten knyttet til de kvantitative verdiene som beskriver hvor effektive bufferzonene er til å begrense overflateavrenning. Tilvirker utførte nye simuleringer med de samme forutsetningene som før, men en halveringstid på 15,3 dager ble benyttet i stedet. For flere detaljer, se addendumet til DAR (Ø2). Resultatene fra den nye simuleringen er vist i Tabell 7.29. De høyeste verdiene er uthevet i tabellene, både verdier til akutt- og kronisk risikovurdering.

Tabell 7.23: Inputparametere til FOCUS sw/sed simuleringer.

Parameter	Prosulfocarb
Molecular weight (g/mol)	251.4
Water solubility, 20 °C (mg/L)	13.2
Saturated vapour pressure, 20 °C (Pa)	6.9×10^{-3}
K_{Foc} (mL/g)	1367 (worst-case from 3 soils)
Freundlich exponent, 1/n	1.0 (corresponding to chosen K_{Foc})
Soil DT_{50} (days)	11.1 (mean of 5 values) ^a
Water degradation DT_{50} (days)	1000 (compound is slowly degraded; default worst-case value used)
Sediment degradation DT_{50} (days)	331 (longest of two available values)
Kultur	Høstkorn
Dosering	400 g v.s./daa
Sprøytetidspunkt	September - desember

^a The report (Rainbird, 2005) stated that no normalisation of the values was necessary since degradation studies were carried out at 20 °C and pF2. However, this only applies to 3 of the values (DT_{50} s 6.3, 6.7 and 9.3 days obtained from Phaff, 2004 using non-linear curve fitting, SFO kinetic model, software MicroCal Origin v.6.1; slight different values were used in Rainbird, 2006, cited from Eatherall, 2002: DT_{50} 5.85, 6.66 and 9.31 days calculated by ModelManager, non-linear curve fitting, SFO kinetic model). Two of the values (DT_{50} s 10.6 and 22.4 days obtained from study by Andre, 1986) had actually been normalised to DT_{50} s 11.9 and 25.1 days representative of reference conditions (normalisation in Eatherall, 2002). The mean value 11.1 days is hence the arithmetic mean value of un-normalised DT_{50} s for prosulfocarb, and the arithmetic mean of normalised DT_{50} s would be 11.9 days. The geometric mean of the normalised values is 10.3 days. (RMS's comment).

Tabell 7.24: Prosentvis reduksjon av avdrift beregnet vha. FOCUS-avdriftskalkulator i SWASH GUI-modellen.

Waterbody	Crop	Mass loading (mg m ⁻²)		Mean deposition (%)	
		5 m	10 m	5 m	10 m
Ditch	Winter wheat	2.0897	1.1083	0.5224	0.2771
pond		0.7582	0.5451	0.1896	0.1363
Stream ^a		2.5076	1.32996	0.6269	0.3325
Ditch	Potatoes	2.0897	1.1083	0.5224	0.2771
Pond		0.7582	0.5451	0.1896	0.1363
Stream ^a		2.5076	1.32996	0.6269	0.3325

^a Values for the stream scenario have to be increased by 20 % to account for the upstream catchment at Step 4 (at Step 3 this is done internally in the model). Values shown in the table include the extra 20 %.

Tabell 7.25: Maksimum og tidsvektet gjennomsnitt PEC_{sw} for prosulfokarb. FOCUS trinn 4, 5 meters buffersone. Tabellen er hentet fra Ø2. Både avdrift og avrenning er satt til å reduseres av bufferzonene.

Scenario	PEC _{sw} , µg/L	Time weighted average concentration, µg/L								
		Max.	1 d	2 d	4 d	7 d	14 d	21 d	28 d	42 d
D1: Ditch	7.03	6.72	6.51	6.21	5.92	5.46	5.08	4.73	4.09	2.36
D1: Stream	8.19	6.35	3.65	1.86	1.07	0.930	0.844	0.788	0.750	0.432
D3: Ditch	6.84	4.41	2.44	1.24	0.709	0.356	0.238	0.178	0.119	0.050
D4: Pond	0.759	0.747	0.738	0.725	0.710	0.684	0.663	0.645	0.614	0.534
D4: Stream	8.00	2.34	1.18	0.579	0.337	0.169	0.157	0.138	0.105	0.060
R1: Pond	2.25	2.23	2.21	2.17	2.13	2.05	1.97	1.91	1.84	1.55
R1: Stream	14.3	5.93	2.97	1.74	0.998	0.504	0.341	0.262	0.317	0.160

Tabell 7.26: Maksimum og tidsvektet gjennomsnitt PEC_{sed} for prosulfokarb. FOCUS trinn 4, 5 meters buffersone. Tabellen er hentet fra Ø2. Både avdrift og avrenning er satt til å reduseres av bufferzonene.

Scenario	PEC _{sed} , µg/kg	Time weighted average concentration, µg/kg								
		Max.	1 d	2 d	4 d	7 d	14 d	21 d	28 d	42 d
D1: Ditch	22.2	22.2	22.2	2.2	22.2	22.1	22.0	21.9	21.5	19.2
D1: Stream	4.99	4.83	4.50	4.42	4.40	4.31	4.17	4.01	3.84	3.43
D3: Ditch	2.57	2.45	2.22	1.82	1.47	1.07	0.885	0.769	0.629	0.404
D4: Pond	4.74	4.74	4.74	4.74	4.74	4.74	4.74	4.74	4.74	4.71
D4: Stream	1.51	1.34	1.15	0.907	0.715	0.634	0.608	0.583	0.572	0.502
R1: Pond	12.6	12.6	12.6	12.6	12.6	12.6	12.6	12.6	12.53	12.4
R1: Stream	4.79	4.27	3.88	3.46	3.06	2.57	2.30	2.12	1.92	1.67

Tabell 7.27: Maksimum og tidsvektet gjennomsnitt PEC_{sw} for prosulfokarb. FOCUS trinn 4, 10 meters buffersone. Tabellen er hentet fra Ø2. Både avdrift og avrenning er satt til å reduseres av bufferzonene.

Scenario	PEC _{sw} , µg/L	Time weighted average concentration, µg/L								
		Max.	1 d	2 d	4 d	7 d	14 d	21 d	28 d	42 d
D1: Ditch	3.77	3.60	3.49	3.33	3.18	2.93	2.73	2.54	2.20	1.40
D1: Stream	4.34	3.37	1.94	1.06	1.00	0.930	0.844	0.788	0.750	0.432
D3: Ditch	3.63	2.34	1.29	0.655	0.376	0.189	0.126	0.095	0.063	0.027
D4: Pond	0.546	0.538	0.532	0.522	0.511	0.492	0.477	0.464	0.442	0.389
D4: Stream	4.24	1.24	0.623	0.313	0.196	0.154	0.157	0.138	0.105	0.060
R1: Pond	2.14	2.11	2.09	2.06	2.02	1.93	1.87	1.80	1.74	1.47
R1: Stream	3.23	1.28	0.643	0.379	0.217	0.134	0.089	0.068	0.069	0.038

Tabell 7.28: Maksimum og tidsvektet gjennomsnitt PEC_{sed} for prosulfokarb. FOCUS trinn 4, 10 meters buffersone. Tabellen er hentet fra Ø2. Både avdrift og avrenning er satt til å reduseres av bufferzonene.

Scenario	PEC _{sed} , µg/kg	Time weighted average concentration, µg/kg								
		Max.	1 d	2 d	4 d	7 d	14 d	21 d	28 d	42 d
D1: Ditch	13.6	13.6	13.6	13.6	13.6	13.6	13.5	13.4	13.2	12.4
D1: Stream	4.43	4.43	4.43	4.42	4.40	4.31	4.17	4.01	3.84	3.34
D3: Ditch	1.36	1.30	1.18	0.967	0.777	0.569	0.469	0.408	0.333	0.214
D4: Pond	3.85	3.85	3.85	3.85	3.85	3.85	3.85	3.85	3.85	3.82
D4: Stream	0.802	0.714	0.623	0.614	0.608	0.594	0.568	0.544	0.534	0.466

Scenario	PECsed, µg/kg Max.	Time weighted average concentration, µg/kg								
		1 d	2 d	4 d	7 d	14 d	21 d	28 d	42 d	100 d
R1: Pond	11.7	11.7	11.7	11.7	11.7	11.7	11.7	11.7	11.7	11.5
R1: Stream	1.07	0.956	0.851	0.758	0.672	0.566	0.506	0.466	0.424	0.373

7.4.2 Organismer

Terrestrisk miljø

- Pattedyr** Prosulfokarb er moderat akutt giftig for pattedyr med LD50 (rotte) = 1820 mg/kg kv/d. Beregninger i henhold til EUs trinn 1 med mellomstort plantespisende pattedyr gir akutt TER = 86. **Dette er ikke en overskridelse av EUs grense** på 10. TER for kronisk eksponering er beregnet til 6,5. **Dette er ikke en overskridelse av EUs grense** på 5.
- Fugl** Prosulfokarb er lite akutt giftig for fugl med LD50 >2250 mg/kg kv/d og moderat kronisk giftig med NOEL = 131 mg/kg kv/d. Beregninger i henhold til EUs trinn 1 med mellomstor plantespisende fugl gir akutt TER = 17,3. **Dette er ikke en overskridelse av EUs grenseverdi** på 10. TER for kronisk eksponering er beregnet til 1,8. **Dette er en overskridelse av EUs grense** på 5, og det er dermed krav om feltforsøk eller videre "refinements".

Tabell 7.29. Kronisk TER-beregning for fugl

Scenario	Kultur	Fugletype	Norsk standardart	dose (g/daa)	NOEL (mg/kg v/d)	ETE*	TER	Grense
Cereals – late	Korn	Insektspisende fugl	Sanglerke	240	131	72,4	1,8	5

* ETE= estimert daglig opptak

I EUs kvalitetssikringen av DAR, konkluderte ekspertmøte med at scenariet med sanglerke skulle brukes for bruk i korn i oktober/november. Dietten til sanglerke i vinterkorn er rapportert i Donald (2001). I EUs trinn 1 antas det at dyrene tar all føde fra det sprøytede området og at de kun spiser en enkelt type mat. I følge ekspertmøte fører diettspesifiseringen i Donald (2001) til at fuglens daglige opptak (ETE) estimeres til 10,1. Med ny TER beregning **overskrides ikke grenseverdien**.

Tabell 7.30. "Refined" kronisk TER-beregning fugl

Scenario	Kultur	Fugletype	Norsk standardart	dose (g/daa)	NOEL (mg/kg v/d)	ETE	TER	Grense
Cereals – late	Korn	Insektspisende fugl	Sanglerke	240	131	10,1	13	5

- Bier** Lite giftig ved oraleksponering og moderat giftig ved kontakt. Farekvotienter for oral- og kontakteksponering er henholdsvis 30 og 23. **Dette er ikke overskridelser** av EUs grense på 50.
- Leddyr** Parasitoider: Glassplateforsøk viser klare effekter på snyltevepsen *A. rhopalosiphi* ved relevant dosering, men mindre effekter i utvidet labforsøk. I henhold til SETAC/ESCORT2 beregnes farekvotienten (HQ) i kulturen ved å multiplisere dosering med MAF (multiple application factor) og dele på LR50. Farekvotienten (HQ) i kulturen beregnes til 57 som **er en overskridelse** av EUs grense på 2. Utenfor kulturen regnes 2,77 % avdrift. Dette gir en farekvotient på 1,6 som **ikke er en overskridelse** av EUs grense på 2.

Rovmidd: I glassplateforsøk ser man klare effekter på *T. pyri* ved relevante doseringer. Det er også effekter >50 % i utvidet labforsøk. Farekvotienten (HQ) i kulturen beregnes til 4,6 som **er en overskridelse** av EUs grense på 2. Utenfor kulturen regnes 2,77 % avdrift. Dette gir en farekvotient på 0,1 som **ikke er en overskridelse** av EUs grense på 2.

Bladlevende predatorer: I utvidet labforsøk vises **effekter** (rundt 30 %) på *C. carnea* ved relevante doseringer.

Jordlevende predatorer: Utvidet labforsøk viser **lite effekter** på småkortvinge (*Aleochara bilineata*) og løpebille (*Pterostichus melanarius*), men klare effekter på *Pardosa spp* ved dosering på 400 g v.s./daa. Feltforsøk på *Lycosidae* viser imidlertid **ingen signifikant effekt** på dødelighet ved 400 g v.s./daa.

Meitemark

Prosulfokarb er akutt giftig for meitemark med LD50: 71,8 mg v.s./kg.. TER for akutt eksponering er beregnet til å være 25. Dette er **ikke en overskridelse** av EUs grenseverdi på 10.

Akvatisk miljø

I TER-beregninger er det tatt utgangspunkt i maksimale PEC-verdier fra overflatevannmodelleringer og laveste akutte giftighetsverdi (LC50 eller EC50) for virksomt stoff/preparat for den aktuelle organismegruppe. I PEC-beregningene er dosen brukt **høyere enn det som brukes i Norge (400 g/daa istedenfor 240 g/daa)**. For langtidseksponering brukes NOEC-verdier evt. NOEC-verdier fra mikro/mesokosmosstudier. Overskridelser av EUs grenseverdier er uthevet.

Fisk

Beregningene er basert på LC50: 0,84 mg v.s./l og NOEC: 0,31 mg v.s./l.

Kultur	Behandling (antall x dosering)	Tidsskala	PEC/PEC _{twa} (µg/l)	Referanse	Avstand (m)	TER	Grense
Høstkorn	1 x 400 g/daa	Dag 0	14,3	Tabell 7.25	5	58,7	100
Høstkorn	1 x 400 g/daa	Dag 0	4,3	Tabell 7.27	10	194,0	100
Høstkorn	1 x 400 g/daa	21 d twa	5,1	Tabell 7.25	5	61,0	10

EU har satt en grense for TER på 100 for akutte effekter og 10 for kroniske effekter. Med en sikkerhetssone på 5 meter vil TER_{akutt} overskride EUs grense. Med en sikkerhetssone på 10 meter vil TER ikke overskride grensen.

Invertebrater

Beregningene er basert på LC50: 0,42 mg v.s./l og NOEC fra mikrokosmosstudie: 0,015 mg v.s./l.

Kultur	Behandling (antall x dosering)	Tidsskala	PEC/PEC _{twa} (µg/l)	Referanse	Avstand (m)	TER	Grense
Høstkorn	1 x 400 g/daa	Dag 0	14,3	Tabell 7.25	5	29,4	100
Høstkorn	1 x 400 g/daa	Dag 0	4,3	Tabell 7.27	10	96,7	100
Høstkorn	1 x 400 g/daa	21 d twa	5,1	Tabell 7.25	5	3,0	5
Høstkorn	1 x 400 g/daa	21 d twa	2,7	Tabell 7.27	10	5,5	5

EU har satt en grense for TER på 100 for akutte effekter, og stoffer/preparater med verdier under dette skal i utgangspunktet ikke godkjennes. Med en sikkerhetssone på 10 meter vil TER_{akutt} overskride EUs grense. Når vi bruker en NOEC verdi fra et mikrokosmosforsøk har vi redusert usikkerhetsgrensen til 5. Med en sikkerhetssone på 5 meter vil TER_{langtid} overskride EUs grenser. Med en sikkerhetssone på 10 meter vil TER_{langtid} være over 5.

Vannplanter

Beregningene er basert på LC50: 0,69 mg v.s./l.

Kultur	Behandling (antall x dosering)	Tidsskala	PEC/PEC _{twa} (µg/l)	Referanse	Avstand (m)	TER	Grense
Høstkorn	1 x 400 g/daa	Dag 0	14,3	Tabell 7.25	5	48,3	10

EU har satt en grense for TER på 10, og stoffer/preparater med verdier under dette skal i utgangspunktet ikke godkjennes. Med en sikkerhetssone på 5 meter overskrides ikke EUs grense for TER.

Alger

Beregningene er basert på EbC50: 0,049 mg v.s./l og ErC50: 0,120 mg v.s./l.

Kultur	Behandling (antall x dosering)	Tidsskala	PEC/PEC _{twa} (µg/l)	Referanse	Avstand (m)	EC50 (mg v.s./L)	TER	Grense
Høstkorn	1 x 400 g/daa	4 d	6,2	Tabell 7.25	5	0,049	7,9	10
Høstkorn	1 x 400 g/daa	4 d	3,3	Tabell 7.27	10	0,049	14,9	10
Høstkorn	1 x 400 g/daa	4 d	6,2	Tabell 7.25	5	0,120	19,3	10

EU har satt en grense for TER på 10, og stoffer/preparater med verdier under dette skal i utgangspunktet ikke godkjennes. Med en sikkerhetssone på 5 meter overskrides ikke EUs grense for TER for biomasse mens grensen overskrides for vekstrate..

Sedimentlevende organismer

I TER-beregningene sammenligner man NOEC (time to emergence) for fjærmygglarver på 1,25 mg/l fra spiked water test med PEC_{sw}.

Kultur	Behandling (antall x dosering)	Tidsskala	PEC/PEC _{twa} (µg/l)	Referanse	Avstand (m)	TER	Grense
Høstkorn	1 x 400 g/daa	28 d	4,7	Tabell 7.25	5	264	10

EU har satt en grense for TER på 10, og stoffer/preparater med verdier under dette skal i utgangspunktet ikke godkjennes. Med en sikkerhetssone på 5 meter overskrides ikke EUs grense for TER.

Biokonsentrering

Høyt potensial, med en BCF på 705 (hel fisk) i regnbueørret (*Oncorhynchus mykiss*) ved 0,054 mg/L. DT50 for utskillelse = 1,7 dager.

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 økotoksikologisk vurdering 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:

- Effekter på fisk

Virksomt stoff:

- Anaerob nedbrytning av prosulfokarb.

Referanser

Følgende vedlegg sendes til ekspertene innen henholdsvis toksikologi og økotoksikologi:

T1: EU DAR fra 2006.

T2: Addendum til DAR fra 2007

T3: EFSA's risikovurdering og konklusjon inkl. List of End Points fra 2007

Ø1: EU DAR fra 2006.

Ø2: Addendum til DAR fra 2007

Ø3: EFSA's risikovurdering og konklusjon inkl. List of End Points fra 2007