



**Risikovurdering av
plantevernmidlet Floramite 240 SC med
det virksomme stoffet bifenazat**

**Uttalelse fra Faggruppe for plantevernmidler i
Vitenskapskomiteen for mattrygghet
26. februar 2009**

ISBN: 978-82-8082-309-0

VKM Report 2009: 11

SAMMENDRAG

Floramite 240 SC er et nytt skadedyrmiddel med bifenazat som virksomt stoff. Preparatet har hatt dispensasjon for bruk i prydplanter og kjerneplanter av frukt og bær i veksthus siden 2005. Det er nå søkt ordinær godkjenning i prydplanter, agurk og tomat i veksthus samt jordbær på friland, i plasttunnel og i veksthus. Mattilsynet ønsker i denne forbindelse en risikovurdering av virksomt stoff og preparat. Mattilsynet ønsker også en uttalelse om de iboende egenskapene til preparatet, samt uttalelse om effektene i forhold til begrensningene i modellberegningene. Det bes å se spesielt på bifenazats egenskaper vedrørende hemolytisk anemi. Risikovurderingen av preparatet ble vedtatt av Faggruppe for plantevernmidler (Faggruppe 2) på et møte 2. desember 2008. Det er VKM Faggruppe 2 sin oppfatning at:

- 1) Bifenazat og preparatet Floramite 240 SC er ikke farlig ved svelging, hudkontakt eller innånding. Det er vist å være allergifremkallende ved hudkontakt.
- 2) Lever, milt, beinmarg og blod er målorganer for toksisiteten til bifenazat. Akutte og kroniske effekter av bifenazat gir hemolytisk anemi. I tillegg har bifenazat gitt histopatologiske endringer ved høy dose i hjernen, hjernestammen og immunapparat i korttidsforsøk. Virkningsmekanismene for disse endringene er ikke klarlagt. I adferdstester er det ikke vist noen eksponeringsrelaterte effekter.
- 3) Det er sett redusert kroppsvekt, endringer i østrussyklus og forsinket kjønnsmodning i reproduksjonsstudier. Effekter på relativ vekt av eggstokker, binyrer og hypofyse samt forsinket kjønnsmodning hos hanner og hunner gir holdepunkter for at bifenazat kan gi endokrine effekter men dette er ikke tilstrekkelig belyst i de foreliggende studiene.
- 4) Det er ikke holdepunkter for at bifenazat er nevrotoksisk, gentoksisk eller kreftfremkallende.
- 5) ADI foreslås satt til 0,01 mg/kg kv/dag basert på effekter som redusert kroppsvekt, kroppsvektøkning, redusert totalt forinntak og redusert antall røde blodceller i et 2 års forsøk med rotte og 1 års forsøk med hund der NOAEL ble funnet å være 1,0 mg/kg kv/dag med en usikkerhetsfaktor på 100. AOEL foreslås satt til 0,003 mg/kg kv/dag basert på et 90 dagers og 1 års forsøk med hund med en NOAEL på 1 mg/kg kv/dag, en usikkerhetsfaktor på 100 og en oral absorpsjonsgrad på 30% prosent. ARfD er ikke aktuell ut fra lav toksisitet ved akutte toksisitetsforsøk.
- 6) Eksponeringsberegninger ved bruk av preparatet ved traktormontert sprøyting og håndholdt utstyr samt ved opphold i sprøytet kultur, overskred ikke foreslått AOEL ved bruk av verneutstyr. Faggruppen anser at bruk av Floramite 240 SC vil representere minimal helserisiko med bruk av verneutstyr.
- 7) Bifenazat brytes raskt ned og bindes sterkt til jord. Primærnedbrytningen er meget høy i vann/sediment under aerobe forhold og moderat nedbrytning ved anaerobe forhold. Faggruppen mener at sannsynligheten for akkumulering i vann/sediment er minimal.
- 8) Metabolitten D1989 regnes som relevant i akvatisk miljø og er meget akutt giftig for vannlevende organismer.
- 9) Avdrift er den klart viktigste tilførselsveien til overflatevann, men nedbrytningen av bifenazat og metabolittene er så rask at faggruppen antar at gjentatt behandling ikke vil gi særlig økt konsentrasjon.
- 10) Faggruppen vurderer at risikoen for effekter på pattedyr, bier og andre leddyr som minimal.
- 11) For fugl er bifenazat moderat akutt oralt giftig og moderat giftig til giftig i diett. Eksponeringsberegninger viste overskridelser av grenseverdien til tross for at man justerte ned andel diett fra behandlet areal og ulike fôrtyper i modellen. Rask nedbrytning gjør imidlertid langtidseksponering mindre sannsynlig og faggruppen vurderer risikoen for effekter på fugl derfor som minimal.
- 12) Samlet risiko for effekter på akvatiske organismer ved omsøkt bruk av Floramite 240 SC vurderes som minimal forutsatt en sikkerhetssone på 1 meter.
- 13) Floramite 240 SC inneholder et formuleringsstoff som er giftig for akvatiske organismer, men i så liten mengde at faggruppen mener at preparatet ikke medfører noen tilleggsrisiko i forhold til det aktive stoffet bifenazat.

BIDRAGSYTERE

De som utfører arbeid for VKM, enten som oppnevnte medlemmer eller på *ad hoc*-basis, gjør dette i kraft av sin egen vitenskapelige kompetanse og ikke som representanter for den institusjon han/hun arbeider ved. Forvaltningslovens habilitetsregler gjelder for alt arbeid i VKM-regi.

Vurdert avFaggruppe for plantevernmidler:

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

Koordinator fra sekretariatet:

Anne Finstad

INNHALDSFORTEGNELSE

Sammendrag	2
Bidragstere	3
Innholdsfortegnelse.....	3
1. Bakgrunn	4
2. Oppdrag fra mattilsynet	4
3. Risikovurdering	4
3.1. Bakgrunnsdokumentasjon	4
3.2. Prosedyre	4
3.3. Mattilsynets sammendrag (fareidentifisering, farekarakterisering og eksponeringsvurdering)	7
3.3.1. Identitet og fysikalsk/kjemiske data.....	7
3.3.2. Toksiske effekter og skadepotensial for mennesker.....	8
3.3.3. Rester i produkter til mat og fôr.....	10
3.3.4. Skjebne i miljøet og økotoksiske effekter.....	10
3.3.5. Dokumentasjonens kvalitet	13
3.4. Faggruppens vurdering helse.....	14
3.4.1. Humantoksikologisk oppsummering/iboende egenskaper	14
3.4.2. Risikokarakterisering helse.....	14
3.5. Faggruppens vurdering miljø.....	15
3.5.1. Oppsummering av økotoksikologiske egenskaper og skjebne i miljø.....	15
3.5.2. Risikokarakterisering miljø.....	16
3.6. Bakgrunnsdokumentasjonens kvalitet	16
4. Konklusjon	17

1. BAKGRUNN

I prosessen med å vurdere søknader om godkjenning av plantevernmidler skal VKM foreta risikovurderingene, jfr. Forskrift om plantevernmidler § 4. Mattilsynet, Seksjon nasjonale godkjenninger er ansvarlig for å vurdere tilvirkers dokumentasjon. VKMs risikovurdering vil sammen med informasjon om preparatets agronomiske nytteverdi og en vurdering av alternative midlers egenskaper danne grunnlaget for Mattilsynets vedtak. VKM fikk 23. oktober 2008 i oppdrag av Mattilsynet å gjøre en risikovurdering av bruk av plantevernmidlet Floramite 240 SC med det virksomme stoffet bifenazat. Risikovurderingen av preparatet ble vedtatt på møte i VKMs Faggruppe 2 den 2. desember 2008.

2. OPPDRAG FRA MATTILSYNET

Oppdraget lyder som følger: ” Floramite 240 SC er et nytt skadedyrmiddel med bifenazat som virksomt stoff. Preparatet har hatt dispensasjon for bruk i prydplanter og kjerneplanter av frukt og bær i veksthus siden 2005. Det er nå søkt ordinær godkjenning i prydplanter, agurk og tomat i veksthus samt jordbær på friland, i plasttunnel og i veksthus.

Mattilsynet ønsker i denne forbindelse en vurdering av:

- Helseisiko for brukere av Floramite 240 SC med hensyn til egenskapene til virksomt stoff og preparat. Mattilsynet ønsker også en uttalelse om de iboende egenskapene til preparatet, samt uttalelse om effektene i forhold til begrensningene i modellberegningene. Det bes å se spesielt på bifenazats egenskaper vedrørende hemolytisk anemi i lys av ECB guidance dokument angående hemolytisk anemi (vedlegg T2) og fastsettelse av nasjonale normer.
- Miljøisiko med hensyn til egenskapene til virksomt stoff og preparat”.

3. RISIKOVURDERING

3.1. Bakgrunnsdokumentasjon

Faggruppens risikovurdering er basert på Mattilsynets vurdering (2008) av tilvirkers dokumentasjon, utarbeidet av Mattilsynet, Seksjon nasjonale godkjenninger. Mattilsynet vil publisere sin rapport sammen med offentliggjøring av vedtaket i saken (<http://www.mattilsynet.no>).

3.2. Prosedyre

De tre første trinnene i risikovurderingen (fareidentifisering, farekarakterisering og eksponeringsvurdering) er skrevet av Mattilsynet og er et sammendrag av Mattilsynets vurdering av tilvirkers dokumentasjon (2008). De tre trinnene er gjennomgått av faggruppen og eventuelle justeringer er gjort i henhold til faggruppens faglige vurderinger, både i dette dokumentet og i Mattilsynets vurdering av tilvirkers dokumentasjon (2008). Det fjerde trinnet (risikokarakterisering) er faggruppens konklusjon i risikovurderingen basert på de tre første trinnene.

Plantevernmidlers skjebne i miljøet og mulige skadelige effekter på naturmiljøet testes i en rekke laboratorie- og feltundersøkelser. I miljørisikovurderinger for plantevernmidler beregner man forventet miljøkonsentrasjon (PEC, Predicted Environmental Concentration) ved hjelp av ulike

scenarier for ulike deler av miljøet (jord, vann). Ofte beregner man først den initielle konsentrasjonen (PIEC, Predicted Initial Environmental Concentration), dvs. konsentrasjonen rett etter behandling (oftest sprøyting). Deretter beregner man TER (Toxicity Exposure Ratio) ved å dele giftighet for den aktuelle organismen (LC50, EC50, NOEC e.l. avhengig av studietype) på PEC eller PIEC. EU har definert terskelverdier for hvor stor TER må være for at risikoen skal anses å være uproblematisk for ulike organismer.

Risiko for toksiske effekter på bier og andre leddyr i terrestrisk miljø vurderes etter andre kriterier. For bier beregner man farekvotienter for oral- (QH_o) og kontaktgiftighet (QH_c). QH_o evt. QH_c beregnes ved å dele dosering (g v.s./ha) på giftighet (LD50, µg v.s./bie). Dersom farekvotienten er over 50 kreves feltforsøk og nærmere ekspertvurdering. For andre leddyr beregnes farekvotienten (HQ) ved å multiplisere dosering (g v.s./ha) med en faktor for evt. gjentatte behandlinger (MAF, multiple application factor) og dele på giftighet (LR50, g v.s./ha). Her har EU en grense på 2 i forhold til videre oppfølging.

I tillegg vurderes plantevernmidlets skjebne i miljøet med hensyn på persistens og utlekking til overflatevann og grunnvann. Konsentrasjoner i grunnvann og overflatevann estimeres ved å benytte modeller med ulike relevante scenarier fra EUs FOCUS-scenarier.

Det benyttes sikkerhetssoner til åpent vann slik at TER basert på drift blir over 10 eller 100 avhengig av organisme. Beregningene er konservative siden det ikke tas hensyn til fortynning pga. vannutskifting eller større dybde. I de tilfeller hvor selv ikke 30 meters sikkerhetszone er nok i henhold til beregningene, må man vurdere den reelle risikoen nærmere ved bl.a. å ta hensyn til stoffets binding til sediment, nedbrytningshastighet o.l.

Risiko for akvatiske og terrestriske organismer i miljøet

For å beskrive risiko knyttet til eksponering av ulike organismer i og utenfor sprøytefeltet benytter faggruppen en skalering. Skaleringen er basert på forholdet mellom eksponering beregnet vha modeller og den grenseverdi som benyttes for hver enkelt organismegruppe.

Svært stor risiko	mer enn 500 % av grenseverdi
Betydelig risiko	300 – 500 % av grenseverdi
Middels risiko	150-300 % av grenseverdi
Moderat risiko	110-150 % av grenseverdi
Minimal risiko	ingen overskridelser av grenseverdi

I beregningen av eksponeringskonsentrasjoner legges maksimale konsentrasjoner til grunn, disse opptrer under eller kort tid etter sprøyting. Det er ikke alltid slik at den organismegruppen som vurderes (for eksempel fugl eller nytteorganismer knyttet til plantematerialet) er tilstede når disse maksimale konsentrasjonene er aktuelle, for eksempel i tilfeller hvor åkeren sprøytes i en svært tidlig vekstfase av kulturen. I den samlede vurderingen av risiko tar derfor faggruppen hensyn til hvorvidt eller i hvilken grad organismer faktisk eksponeres, og dette kan føre til en nedjustering av risiko relativt til skalaen over.

I tillegg tas det hensyn til usikkerheter i datagrunnlaget både i forhold til etablering av grenseverdi og modellering av eksponeringskonsentrasjoner der hvor dette er aktuelt. Dette kan føre til enten en oppjustering eller nedjustering relativt til risikoskalaen. Alle avvik fra risikovurderingsskalaen over vil være begrunnet i risikovurderingsdokumentet.

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

For å beregne eksponering ved sprøyting benyttes eksponeringsmodellene Europoem, UKPoem og tysk modell. Modellene er basert på et begrenset antall studier og er ikke validerte. I noen tilfeller er ikke modellene tilpasset norske forhold. Eksponeringsmodellene har derfor begrensninger som må tas hensyn til når eksponeringsberegningene viser nivåer som tangerer grenseverdien AOEL (Acceptable Operator Exposure Level). I tilfeller der preparatspesifikke reelle eksponeringsdata ikke foreligger, legger faggruppen likevel modellberegningene til grunn for sine vurderinger. For preparater som inneholder svært betenkelige stoffer med alvorlige iboende egenskaper som reproduksjonstoksisk eller kreftfremkallende (ikke-gentoksisk mekanisme) benytter faggruppen en praksis med å inkludere en større sikkerhetsfaktor ved beregning av AOEL. Eksponeringsberegningene inkluderer bruk av nødvendig verneutstyr.

For å beskrive risiko ved yrkeseksponering benytter faggruppen en skala. Skalaen er basert på forholdet mellom eksponering beregnet ved hjelp av modeller og AOEL (Acceptable Operator Exposure Level). I de tilfeller der eksponeringen overstiger AOEL, dvs er høyere enn 100 %, vil bruk av preparatet kunne medføre en økt risiko for helseskade.

Følgende skala benyttes:

Svært stor risiko	mer enn 500 % av AOEL
Betydelig risiko	300 – 500 % av AOEL
Middels risiko	150-300 % av AOEL
Moderat risiko	110-150 % av AOEL
Minimal risiko	ingen overskridelser av AOEL

I de tilfeller hvor preparatet også inneholder betenkelige formuleringstoffer vurderer faggruppen om det er nødvendig å ta dette i betraktning når graden av risiko skal fastsettes. Det kan i praksis bety at hvis et preparat inneholder formuleringstoffer med betenkelige egenskaper kan preparatet flyttes opp til et høyere risikotrinn på skalaen.

3.3. Mattilsynets sammendrag (fareidentifisering, farekarakterisering og eksponeringsvurdering)

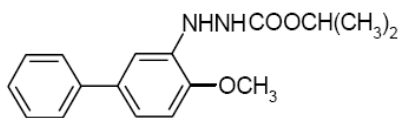
Floramite 240 SC er et nytt preparat med nytt virksomt stoff, men har vært brukt på dispensasjon i prydplanter i veksthus siden 2005, og i kjerneplanter av frukt og bær i veksthus siden 2007. Preparatet søkes godkjent mot spinnmidd i prydplanter, agurk og tomat i veksthus og i jordbær på friland, i plasttunnel og veksthus. Normert arealdose er 60 ml preparat per dekar (tilsvarer 14,4 g virksomt stoff per dekar).

Preparatet påføres så snart angrep oppdages. I kulturer med tett bladverk, hvor det er vanskelig å nå spinnmidden, skal behandlingen gjentas etter 7 dager. For å redusere risiko for resistens skal ikke preparatet påføres mer enn 2 ganger per hold/vekstsesong.

Floramite 240 SC er et svært effektivt middel mot spinnmidd som er godt egnet i integrert plantevern. Det er ingen godkjente midler i Norge med samme virkningsmekanisme, og preparatet vil kunne bidra til å redusere videre resistensutvikling hos enkelte middpopulasjoner.

3.3.1. Identitet og fysikalsk/kjemiske data

Preparatnavn	Floramite 240 SC
Virksomt stoff	Bifenazat
Formulering	Suspensjonskonsentrat
Konsentrasjon	
virksomt stoff	240 g/l
IUPAC-navn	Isopropyl 3-(4-methoxybiphenyl-3-yl)carbazate isopropyl 2-(4-methoxy[1,1'-biphenyl]-3-yl)hydrazinofornate
CAS nummer	149877-41-8
Strukturformel	



Molekylvekt	300,4
Vannløselighet	Moderat 2,06 mg/l (20 °C)
Damptrykk	Lavt < 1,33 x 10 ⁻⁵ Pa (25 °C)
Henrys kons.	Lav < 1,01 x 10 ⁻³ Pa m ³ /mol
log Pow	Høy 3,4 (40 °C)
pKa	12,94

3.3.2. Toksiske effekter og skadepotensial for mennesker

Toksikokinetikk

Absorpsjon

Etter 72 timer var den orale absorpsjonen 30 % etter enkel dosering (10 mg/kg kv) (ikke-gallekanulerte dyr). Absorpsjonen var lavere i høydosegruppen (12-15%) og høyere etter gjentatt oral dosering (34-37%).

Distribusjon

Det ble funnet mindre enn 1 % rester i ulike vev og dyreskrotter 168 timer etter dosering. I lavdosegruppene (10 mg/kg kv) ble mest stoff funnet i lever, røde blodceller, nyre og helblod hvor høyeste verdi var 0,4 mg eq/kg og laveste verdi var 0,1 mg eq/kg.

Metabolisme

Det var stor grad av metabolisering i rotter som hadde fått 10 mg/kg kv bifenazat (7,2 og 4,8 % skilt ut som morstoff i henholdsvis hanner og hunner) mens rotter som hadde fått 1000 mg/kg kv av bifenazat hadde mindre grad av metabolisering (men stort sett de samme metabolittene). 61,3 og 47,9 % ble skilt ut i avføringen hos hhv hanner og hunner som uforandret bifenazat i høydosegruppene. Totalt åtte metabolitter + morstoff ble funnet i avføring, seks metabolitter + morstoff ble funnet i galle og tre metabolitter i urin, Det ble ikke funnet morstoff i urinen.

Utskillelse

96 timer etter dosering med radioaktivt bifenazat hadde minst 90 % av tilført dose blitt skilt ut, uavhengig av kjønn eller dose. Mesteparten ble skilt ut i avføring, for begge doser.

Akutt toksisitet, irritasjon, allergi

Bifenazat er ikke farlig ved svelging, hudkontakt eller innånding. Bifenazat er ikke hud- eller øyeirriterende for kanin. Bifenazat klassifiseres som allergifremkallende med **Xi; R43** (kan gi allergi ved hudkontakt) basert på resultatene fra en maksimeringstest.

Gentoksisitet

Det var ingen positive funn i in vitro eller in vivo forsøk. Bifenazat klassifiseres ikke som gentoksisk.

Subkronisk/kronisk toksisitet

De subkroniske forsøkene viser at det er tegn til hemolytisk anemi ved doser som gir grunnlag for klassifisering med **Xn; R48/22** (se ECB guidancedokument angående hemolytisk anemi, vedlegg T2). I subkroniske forsøk er kritiske effekter redusert kroppsvekt, hematologiske effekter, økning i relativ vekt av lever, nyre, milt og binyrer, histopatologiske endringer i lever, beinmarg og milt, pigmentering i milt. I tillegg har bifenazat gitt histopatologiske endringer ved høy dose i hjernen, hjernestammen og immunapparatet i kortidsforøk (28 dager) i mus ved doser fra 30-150 mg/kg kv/dag. I kroniske forsøk er kritiske effekter redusert kroppsvektøkning, redusert totalt fôrintak, effekter på hematologi, økende grad av hemosiderinpigmentering i milt samt redusert nyrevekt (hanner).

Kreftfremkallende potensial

Bifenazat er ikke vist kreftfremkallende i dyreforsøk.

Reproduksjonstoksisitet og teratogenese

I et oralt 2-generasjonsforsøk ble NOAEL satt til 20 ppm, som tilsvarer 1,4 mg/kg kv/dag basert på kroppsvektendringer hos foreldrene mens NOAEL for avkom ble satt til ≥ 200 ppm = $\geq 15,0$ mg/kg kv/dag. Det ble sett redusert kroppsvekt, endringer i østerussyklus og forsinket kjønnsmodning. I tillegg var det effekter på relativ vekt av eggstokker, binyrer og hypofyse samt forsinket kjønnsmodning hos hanner og hunner som gir holdepunkter for at bifenazat kan gi endokrine effekter. Men dette er ikke tilstrekkelig belyst i de foreliggende studiene.

I et teratogeneseforsøk på rotter ble maternell NOAEL satt til 10 mg/kg kv/dag basert på redusert kroppsvekt og fôrintak samt rødt materiale rundt nesen, bakhodet og de fremre lemmer. NOAEL (avkom) i det samme rotteforsøket ble satt til ≥ 500 mg/kg kv/dag basert på fravær av effekter. I et forøk med kanin ble både maternell NOAEL og NOAEL for utviklingstoks satt til ≥ 200 mg/kg kv/dag basert på fravær av effekter både på mor og avkom. Bifenazat er ikke funnet fosterskadelig.

Nevrotoksisitet

Det foreligger ingen spesifikke nevrotoksforsøk men i et 90-dagers forsøk på rotter (Trutter, 1997c) ble det utført en rekke adferdstester og observasjoner (FOB) ble utført etter 7 uker med foring. Det ble da ikke sett noen behandlingsrelaterte effekter.

Nasjonale normer

Akseptabelt daglig inntak (ADI) settes til 0,01 mg/kg kv/dag. Dette er basert på 2 års forsøk med rotte der NOAEL ble satt til 1,0 mg/kg kv/dag med en usikkerhetsfaktor på 100.

Akseptabel eksponering for bruker (AOEL) settes til 0,003 mg/kg kv/dag. Dette er basert på 90 dagers og 1 års forsøk med hund der NOAEL ble satt til 1,0 mg/kg kv/dag med en usikkerhetsfaktor på 100 I tillegg er det korrigert for en oral absorpsjon på 30%.

Akutt referansedose (ARfD) er ikke relevant i dette tilfellet da bifenazat har lav toksisitet ved akutt eksponering.

Floramite 240 SC

Formuleringsstoffer

Preparatet inneholder ingen andre formuleringsstoffer over merkegrensen ifølge Stofflisten.

Akutt giftighet, irritasjon, allergi

Floramite 240 SC er ikke farlig ved svelging, innånding eller hudkontakt. Floramite 240 SC er ikke hud- eller øyeirriterende for kanin, men det er vist allerigifremkallende ved hudkontakt (Innfrikravene til merking med Xi; R43).

Dermal absorpsjon

Verdien for dermal absorpsjon (konsentrat og fortynnet løsning) som brukes i eksponeringsberegninger og risikovurdering blir på henholdsvis 2,2 og 0,5% for henholdsvis fortynning og konsentrat.

Eksponering ved bruk og arbeid med sprøytet kultur

Det er utført 3 eksponeringsberegninger for å vurdere eksponeringen ved bruk av preparatet Floramite 240 SC ved traktormontert sprøyting. Disse beregningene viste at det var ingen overskridelser av AOEL (men tangering i 2 av modellene) selv uten bruk av verneutstyr. Ved bruk av håndholdt utstyr er eksponeringen beregnet (ved hjelp av nederlandsk modell i veksthus) til å være over AOEL men den kommer under AOEL på 0,003 mg/kg kv/dag ved å bruke verneutstyr. Verneutstyret som anbefales er hansker ved utblanding og sprøyting, maske ved utblanding og sprøyting samt overtrekksdress ved sprøyting.

Det er utført beregninger som viser at det ved opphold i sprøytet kultur utendørs fås eksponering under AOEL ved bruk av verneutstyr. Det er også beregnet eksponering ved arbeid med sprøytet kultur (veksthus og utendørs) som viser at man kommer under AOEL ved bruk av verneutstyr.

3.3.3. Rester i produkter til mat og fôr

Er ikke tatt med i denne rapporten.

3.3.4. Skjebne i miljøet og økotoksiske effekter

Skjebne i miljøet

Nedbryting i jord

Bifenazat oksideres til metabolitten D3598 som brytes videre ned til D1989 og videre til A1530 før det går til bundne rester og CO₂. Aerob primærnedbryting av bifenazat er meget høy, DT50 < 1 dag. I et forsøk er DT50 < 0,5 time. Beregnet DT50 for metabolittene D3598 og D1989 er hhv 0,5 dager og 2-66 dager. Mineraliseringen skjer ikke like raskt som primærnedbrytningen (15-23 % CO₂ etter 119 dager). En stor del går til bundne rester (66 % etter 119 dager).

Bifenazat brytes så raskt ned at det trolig skjer allerede ved utblanding og applikasjon. I et anaerobt forsøk går bifenazat også over til metabolitten D3589 som krever tilstedeværelse av oksygen. Anaerob primærnedbrytning av bifenazat fra dette forsøket er derfor meget høy med DT50: 0,8 dager. Anaerob DT50 for metabolittene D1989 og D3598 ble beregnet til hhv. 45 og 0,8 dager.

Fotolyse er ikke viktig for nedbrytningen av bifenazat og metabolitten D3598.

I amerikanske feltforsøk (North Carolina og Washington) ble DT50 beregnet samlet for bifenazat og D3598 til 5-7 dager.

Sorpsjon/mobilitet

Bifenazat og D3598 har trolig høy til meget høy adsorpsjon i jord (basert på forsøk med kunstig adsorbent pga så rask nedbrytning i jord). D1989 har meget høy adsorpsjon i de testede jordtypene. Organisk materiale er viktig for bindingen i jord. Kolonneforsøk viser lav mobilitet i 3 jordtyper, men middels mobilitet i en jordtype med veldig lavt organisk materiale. Modellsimulering med PELMO viser konsentrasjoner under 0,001 µg/l i grunnvann ved 1 meters dyp for bifenazat, D3598 og D1989.

Nedbrytning i vann

Hydrolysen er moderat ved pH 7. Fotolyse kan bidra til nedbrytning av bifenazat. Bifenazat er ikke lett nedbrytbart i nedbrytbarhetstest. I vann/sediment-forsøk er primærnedbrytningen av bifenazat meget høy under aerobe forhold (DT50: < 0,25 dager) og moderat ved anaerobe forhold (DT50: 78 dager). Metabolittene D3598 og D9472 har høy til middels aerob primærnedbrytning. Mye går til bundne rester i sedimentet. Relevante metabolitter i vann er D3598, D1989 og D9472.

Skjebne i luft

Fordampningen forventes å være lav, og den fotokjemisk oksidative nedbrytningen i luft ble beregnet til DT50: 34 min.

Eksposering

I EU-vurderingen har man beregnet konsentrasjonen i jord (PEC) rett etter en fjerde behandling til å være 0,155, 0,14 og 0,048 mg/kg for hhv. Bifenazat, D3598 og D1989.

Vannløseligheten til bifenazat er moderat, mens adsorpsjonen i jord er høy til meget høy for bifenazat og metabolittene D3598 og D1989. I jord med veldig lite organisk materiale kan det være fare for utlekking, men ellers er det forventet lite utlekking ut fra sterk binding og raske nedbrytning i jord.

Primærnedbrytningen av bifenazat i vann/sediment er meget høy under aerobe forhold og moderat ved anaerobe forhold. Metabolitten D1989 er ikke funnet i vann/sedimentstudie, men regnes som relevant i akvatisk miljø siden den er funnet i hydrolyse- og fotolysestudiene.

I EU-vurderingen har man konkludert med at det er avdrift som er den klart viktigste tilførselsveien til overflatevann. Nedbrytningen av bifenazat og metabolittene er så rask at selv gjentatt behandling etter 7 dager trolig ikke vil gi særlig økt konsentrasjon. Forventet konsentrasjon i vann etter en behandling er beregnet vha. standardtabeller for avdrift. Beregning av dosering for metabolittene er basert på maksimal mengde funnet i vann/sedimentforsøk og forskjell i molekylvekt. Metabolitten D1989 er ikke funnet i vann/sedimentforsøk, men er ekstremt giftig for vannlevende organismer. Som verste tilfelle er det i beregningene antatt at all bifenazat går over til denne metabolitten. Doseringene er justert mht. molekylvekt.

Terrestriske organismer

Der det er indikasjoner på at preparatet er mer toksisk enn hva som kan forklares ut fra innholdet av virksomt stoff (eller hvor forsøk kun er utført med preparatet), eller hvor 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

Bifenazat er lite akutt oralt giftig for rotte (LD50 >5000 mg v.s./kg kv).

Fugl

Bifenazat er moderat akutt oralt giftig (LD50: 1036 mg v.s./kg kv) og moderat giftig til giftig i diett (LC50: 686-1988 mg v.s./kg fôr). I reproduksjonsforsøk varierte NOEC fra 20 til \geq 250 mg/kg fôr.

I EUs trinn 1-beregninger er liten insektspisende fugl valgt som mest relevante scenario. En dosering på 14,4 g v.s./daa gir $TER_{akutt\ oral} = 133$ og $TER_{korttids} = 24$. Dette er ikke overskridelser av EUs grenseverdi på 10. $TER_{langtids}$ blir 0,5, som er en overskridelse av EUs grenseverdi på 5. Med justering i forhold til andel av diett som kommer fra behandlet areal og andel av ulike førtyper i dietten blir TER 1,9, som fremdeles er en overskridelse. Preparatet kan brukes 2 ganger med 7 dagers mellomrom, men den raske nedbrytningen av bifenazat og hovedmetabolittene gjør det mindre sannsynlig at langtidseksponering er relevant.

Bier

Bifenazat er lite akutt oralt giftig ($LD50: >100\ \mu\text{g v.s./bie}$), men er giftig ved kontakt ($LD50: 8,5\ \mu\text{g v.s./bie}$).

Farekvotienter for oral- og kontakteksponering er hhv. 1,5 og 17. Dette er ikke overskridelser av EUs grense på 50.

Andre leddyr

Preparatet ga effekter på rovmidd og snylteveps ved relevante doseringer, men ga ikke signifikante effekter på gulløye, løpebille og rovbille. Et feltforsøk med sprøyting av epletrær og telling av rovmidd viste ikke signifikante effekter ved sprøyting med 48 g v.s./daa. Beregninger i henhold til SETAC/ESCORT2 viste overskridelse av EUs grenseverdi for rovmidd i kulturen, men ikke for rovmidd utenfor kulturen, eller for parasitoider, jordlevende predatorer eller bladlevende predatorer.

Meitemark

Bifenazat er lite akutt giftig ($LC50: 1080-1140\ \text{mg v.s./kg jord}$), metabolitten D3598 er moderat akutt giftig ($LC50: 185\ \text{mg v.s./kg jord}$) og metabolitten D1989 er akutt giftig ($LC50: 87\ \text{mg v.s./kg jord}$). TER for akutt eksponering er beregnet til hhv. >1387 , 661 og 908. Dette er ikke overskridelser av EUs grenseverdier på 10.

Mikroorganismer

I sandy loam behandlet med Bifenazat 480 SC tilsvarende 0,8 g v.s./kg (60 g v.s./daa, 5 cm dybde og tetthet 1,5) fant man 22 % stimulering av respirasjon, ingen effekt på nitrifikasjon og 1,6 % inhibering av nitrogenmineralisering. Det ble ikke sett konsentrasjonsavhengig inhibering av respirasjon i aktivt slam ($EC20: 39,9\ \text{mg/l}$, $EC50 >1000\ \text{mg/kg}$).

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 hvor 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

Bifenazat er meget akutt giftig (96t $LC50: 0,58-0,76\ \text{mg v.s./l}$). Metabolitten D3598 er meget til ekstremt akutt giftig (96t $LC50: 0,044-0,32\ \text{mg v.s./l}$). Metabolitten D9472 er meget akutt giftig (96t $LC50: 0,21\ \text{mg v.s./l}$). Selv med bare 1 meters sikkerhetssone overskrider ikke EUs

grenseverdi på 100. I et tidlig livsstadieforsøk med regnbueørret var NOEC-verdien en tiendedel av verdien for akutforsøk.

Invertebrater

Bifenazat er meget akutt giftig for dafnier, østers og Mysidopsis (EC50: hhv. 0,50, 0,42 og 0,23 mg v.s./l). Reproforsøk med dafnier ga samme NOEC-verdi som i akutforsøkene.

Metabolittene D1989 og D9472 er meget akutt giftige for dafnier (EC50: hhv. 0,24 og 0,78 mg v.s./l). Metabolitten D3598 er meget til ekstremt akutt giftig for dafnier (EC50: 0,051-0,25 mg v.s./l). Selv med bare 1 meters sikkerhetssone overskrides ikke EUs grenseverdi på 100 for noen av stoffene.

Sedimentlevende invertebrater

Ingen opplysninger.

Vannplanter

Bifenazat er trolig lite til moderat giftig for andemat (EC50: >3,82 mg v.s./l). Selv med bare 1 meters sikkerhetssone overskrides ikke EUs grenseverdi på 10.

Alger

Bifenazat er giftig til meget giftig (96t EC50: 0,30-1,8 mg v.s./l). Metabolittene D3598 og D9472 er meget giftig (96t EC50: hhv. 0,83 og 0,71mg v.s./l). Selv med bare 1 meters sikkerhetssone overskrides ikke EUs grenseverdi på 10.

Mikroorganismer

Ingen opplysninger.

Mesokosmos

Ingen opplysninger.

Biokonsentreringspotensiale i fisk

Bifenazat og hovedmetabolitter brytes så raskt ned at biokonsentrering er lite sannsynlig.

Metabolitter

Floramite 240 SC inneholder et formuleringsstoff som er giftig for akvatiske organismer, men i så liten mengde at det ikke forventes å påvirke preparatets giftighet.

3.3.5. Dokumentasjonens kvalitet

Den foreliggende dokumentasjon er tilstrekkelig til å foreta en vurdering av virksomt stoff og preparatet for toksiske effekter og skadepotensiale for mennesker, og for skjebne og effekter i miljøet.

3.4. Faggruppens vurdering helse

3.4.1. Humantoksikologisk oppsummering/iboende egenskaper

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

Bifenazat og preparatet Floramite 240 SC er ikke farlig ved svelging, hudkontakt eller innånding. Det er vist å være allerigifremkallende ved hudkontakt.

Lever, milt, beinmarg og blod er målorganer for toksisiteten til bifenazat. Bifenazat gir hemolytisk anemi med LOAEL på 10 mg/kg kv/dag og NOAEL på 1,0 mg/kg kv/dag basert på et 90 dagers og 1 års forsøk med hund. I tillegg har bifenazat gitt histopatologiske endringer ved høy dose i hjernen, hjernestammen og immunapparat i kortidsforsøk (28 dager) i mus ved doser fra 30-150 mg/kg kv/dag. Virkningsmekanismene for disse endringene er ikke klarlagt. I adferdstester er det ikke vist noen eksponeringsrelaterte effekter.

Kroniske effekter av bifenazat er hemolytisk anemi med NOAEL på 1,0 og 1,5 mg/kg kv/dag for henholdsvis rotte og mus.

Det er sett redusert kroppsvekt, endringer i østrussyklus og forsinket kjønnsmodning i reproduksjonsstudier ved doser 6,1 – 15 mg/kg kv/dag.

Effekter på relativ vekt av eggstokker, binyrer og hypofyse samt forsinket kjønnsmodning hos hanner og hunner gir holdepunkter for at bifenazat kan gi endokrine effekter men dette er ikke tilstrekkelig belyst i de foreliggende studiene.

Det er ikke holdepunkter for at bifenazat er nevrotoksisk, gentoksisk eller kreftfremkallende.

Fastsettelse av nasjonale normer:

ADI foreslås til 0,01 mg/kg kv/dag basert på et 2 års forsøk med rotte og 1 års forsøk med hund der NOAEL ble funnet å være 1,0 mg/kg kv/dag med en usikkerhetsfaktor på 100.

AOEL foreslås til 0,003 mg/kg kv/dag. Dette er basert på et 90 dagers og 1 års forsøk med hund med en NOAEL på 1 mg/kg kv/dag, en usikkerhetsfaktor på 100 og en oral absorpsjonsgrad på 30% prosent.

ARfD er ikke aktuell ut fra lav toksisitet ved akutte toksisitetsforsøk.

3.4.2. Risikokarakterisering helse

Helserisiko som følge av yrkeseksponering

Faggruppen legger eksponerings- og doseresponsvurderingene presentert under avsnitt 4.3 og i Mattilsynets vurdering av tilvirkers dokumentasjon til grunn for risikokarakterisering for brukere av Floramite 240 SC:

Preparatet blir påført ved hjelp av traktormontert sprøyting og håndholdt utstyr. Faggruppen legger til grunn en AOEL-verdi fastsatt fra 90-dagers og 1 års forsøk med hund på 1,0 mg/kg kv/dag med en usikkerhetsfaktor på 100 korrigert for 30 % oral absorpsjon.

Eksponeeringsberegninger ved bruk av preparatet overskrider ikke foreslått AOEL selv uten bruk av verneutstyr for traktormontert sprøyting, men tangerer grensen med Tysk modell, 75 persentil. For håndholdt utstyr overskrides AOEL uten verneutstyr, men det ikke er noen overskridelse ved bruk av verneutstyr.

Eksponeeringsberegninger ved opphold i sprøytet kultur utendørs viste at AOEL ikke overskrides ved bruk av verneutstyr.

Faggruppen anser at bruk av Floramite 240 SC vil representere minimal helserisiko med bruk av verneutstyr.

Helserisiko som følge av rester i produkter til konsum

Inngår ikke i bestillingen

3.5. Faggruppens vurdering miljø

3.5.1. Oppsummering av økotoksikologiske egenskaper og skjebne i miljø

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

Bifenazat har meget høy aerob og anaerob primærnedbryting. Det brytes raskt ned til metabolitten D3598 og videre til D1989 og A1530 i jord. Bifenazat og metabolittene bindes sterkt til jord. Mobiliteten er lav til moderat avhengig av organisk materiale.

Moderat nedbrytning ved hydrolyse i vann. Fotolyse kan bidra til nedbrytningen.

Meget høy primærnedbrytningen av bifenazat i vann/sediment under aerobe forhold og moderat nedbrytning ved anaerobe forhold. Faggruppen mener at de foreliggende studier tilsier at sannsynligheten for akkumulering i vann/sediment er minimal.

Metabolitten D1989 er ikke funnet i vann/sedimentstudie, men dette kan skyldes analysetekniske problemer. Metabolitten regnes allikevel som relevant i akvatisk miljø siden den er funnet i hydrolyse- og fotolysestudiene og er meget akutt giftig for vannlevende organismer. Som verste tilfelle ("worst case") er det i de videre beregningene for akvatiske organismer derfor beregnet at all bifenazat går over til metabolitten D1989.

I EU-vurderingen har man konkludert med at det er avdrift som er den klart viktigste tilførselsveien til overflatevann. Nedbrytningen av bifenazat og metabolittene er så rask at selv gjentatt behandling etter 7 dager ikke vil ikke gi særlig økt konsentrasjon i forhold til førstegangsbehandling.

3.5.2. Risikokarakterisering miljø

Faggruppen legger eksponerings- og dose-responsvurderingene presentert under avsnitt 3.3.3 og i Mattilsynets vurdering av tilvirkers dokumentasjon (2008) til grunn for risikokarakterisering av plantevernmidlets økotoksiske effekter i terrestrisk og akvatisk miljø:

Økotoksiske effekter i terrestrisk miljø

Bifenazat er lite akutt oralt giftig for pattedyr (rotte) og bier. Eksponeringsberegninger for oral – og kontakteksponering for bier overskrider ikke EUs grenseverdi. Faggruppen vurderer at risikoen for effekter på pattedyr og bier som minimal. For andre leddyr ga bifenazat effekter på noen arter, mens andre arter ikke ble påvirket. Feltstudier viste ingen signifikante effekter, og heller ikke i eksponeringsberegningene bortsett fra hos rovmidd i kultur. Faggruppen vurderer risikoen for effekter på andre leddyr også som minimal.

For fugl er bifenazat moderat akutt oralt giftig og moderat giftig til giftig i diett. Eksponeringsberegninger i henhold til EUs retningslinjer indikerer at akutt og korttidseksponering ikke overskrider EUs grenseverdi, men for langtidseksponering ser man en overskridelse av grenseverdien på opptil 5 ganger til tross for at man justerer ned andel diett fra behandlet areal og ulike førtyper i modellen. Den raske nedbrytningen av bifenazat og hovedmetabolitter gjør imidlertid det mindre sannsynlig at langtidseksponering er relevant og faggruppen vurderer risikoen for effekter på fugl som minimal.

Bifenazat ser ikke ut til å ha noe vesentlig innflytelse på respirasjon, nitrifikasjon og inhibering av nitrogenmineralisering.

Økotoksiske effekter på akvatiske organismer

Bifenazat og dets metabolitter (D1989, D3598, D9472) er meget til ekstremt akutt giftig for fisk og dafnier. Det er også giftig til meget giftig for alger. Med bruk av en 1 meter sikkerhetszone under sprøyting overskrides ikke grenseverdien for noen av disse organismene. Samlet risiko for effekter på akvatiske organismer ved omsøkt bruk av Floramite 240 SC vurderes som minimal forutsatt at sikkerhetssonen på 1 meter overholdes.

Floramite 240 SC inneholder et formuleringsstoff som er giftig for akvatiske organismer, men i så liten mengde at faggruppen mener at preparatet ikke medfører noen tilleggsrisiko i forhold til det aktive stoffet bifenazat.

3.6. Bakgrunnsdokumentasjonens kvalitet

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

4. KONKLUSJON

VKMs Faggruppe 2 konkluderer som følger:

Bifenazat og preparatet Floramite 240 SC er ikke farlig ved svelging, hudkontakt eller innånding. Det er vist å være allerigifremkallende ved hudkontakt.

Lever, milt, beinmarg og blod er målorganer for toksisiteten til bifenazat. Akutte og kroniske effekter av bifenazat gir hemolytisk anemi. I tillegg har bifenazat gitt histopatologiske endringer ved høy dose i hjernen, hjernestammen og immunapparat i korttidsforsøk. Virkningsmekanismene for disse endringene er ikke klarlagt. I adferdstester er det ikke vist noen eksponeringsrelaterte effekter.

Det er sett redusert kroppsvekt, endringer i østrussyklus og forsinket kjønnsmodning i reproduksjonsstudier. Effekter på relativ vekt på eggstokker, binyrer og hypofyse samt forsinket kjønnsmodning hos hanner og hunner, gir holdepunkter for at bifenazat kan gi endokrine effekter men dette er ikke tilstrekkelig belyst i de foreliggende studiene.

Det er ikke holdepunkter for at bifenazat er nevrotoksisk, gentoksisk eller kreftfremkallende.

ADI foreslås satt til 0,01 mg/kg kv/dag basert på effekter som redusert kroppsvekt, kroppsvektøkning, redusert totalt forinntak og redusert antall røde blodceller i et 2 års forsøk med rotte og 1 års forsøk med hund der NOAEL ble funnet å være 1,0 mg/kg kv/dag med en usikkerhetsfaktor på 100. AOEL foreslås satt til 0,003 mg/kg kv/dag basert på et 90 dagers og 1 års forsøk med hund med en NOAEL på 1 mg/kg kv/dag, og en usikkerhetsfaktor på 100 og en oral absorpsjonsgrad på 30% prosent. ARfD er ikke aktuell ut fra lav toksisitet ved akutte toksisitetsforsøk.

Eksponeringsberegninger ved bruk av preparatet ved traktormontert sprøyting og håndholdt utstyr samt ved opphold i sprøytet kultur, overskred ikke foreslått AOEL ved bruk av verneutstyr. Faggruppen anser at bruk av Floramite 240 SC vil representere minimal helserisiko med bruk av verneutstyr.

Bifenazat brytes raskt ned og bindes sterkt til jord. Primærnedbrytningen er meget høy i vann/sediment under aerobe forhold og moderat nedbrytning ved anaerobe forhold. Faggruppen mener at sannsynligheten for akkumulering i vann/sediment er minimal.

Metabolitten D1989 regnes som relevant i akvatisk miljø og er meget akutt giftig for vannlevende organismer.

Avdrift er den klart viktigste tilførselsveien til overflatevann, men nedbrytningen av bifenazat og metabolittene er så rask at faggruppen antar at gjentatt behandling ikke vil gi særlig økt konsentrasjon.

Faggruppen vurderer at risikoen for effekter på pattedyr, bier og andre leddyr som minimal.

For fugl er bifenazat moderat akutt oralt giftig og moderat giftig til giftig i diett. Eksponeringsberegninger viste overskridelser av grenseverdien til tross for at man justerte ned andel diett fra behandlet areal og ulike fôrtyper i modellen. Rask nedbrytning gjør imidlertid langtidseksposering mindre sannsynlig og faggruppen vurderer risikoen for effekter på fugl derfor som minimal.

Samlet risiko for effekter på akvatiske organismer ved omsøkt bruk av Floramite 240 SC vurderes som minimal forutsatt at sikkerhetssonen på 1 meter overholdes.

Floramite 240 SC inneholder et formuleringsstoff som er giftig for akvatiske organismer, men i så liten mengde at faggruppen mener at preparatet ikke medfører noen tilleggsrisiko i forhold til det aktive stoffet bifenazat.

Vedlegg

Mattilsynets vurdering av plantevernmidlet Floramite 240 SC – bifenazat vedrørende søknad om godkjenning