



**Helserisikovurdering av
sprede/klebemiddelet i plantevernmidlet
Ranman TwinPack med det virksomme stoffet
cyazofamid basert på
nye innsendte data**

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

ISBN: 978-82-8082-310-6

VKM Report 2009: 12

SAMMENDRAG

Preparatet Ranman Twinpack med virksomt stoff cyazofamid og et eget sprede-/klebemiddel ble vurdert av VKMs Faggruppe 2 i 2007. På grunnlag av VKMs uttalelse fattet Mattilsynet vedtak om ikke å godkjenne preparatet grunnet at datagrunnlag på sprede-/klebemiddelet var for dårlig til å kunne utføre en risikovurdering, samt stoffets mulige effekt på reproduksjonsevnen. Tilvirker har klaget på vedtaket, og har sendt inn de manglende studiene på sprede-/klebemiddelet slik at en risikovurdering skal kunne foretas. Mattilsynet har derfor bedt VKMs Faggruppe 2 om en vurdering av de nye opplysningene og om disse gir grunnlag for endring i den tidligere vurderingen av sprede-/klebemiddelets iboende egenskaper. Faggruppen har spesielt blitt bedt om å se på reproduksjonsrelaterte skader hos rotter i relasjon til skadepotensialet hos menneske. 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) Sprede-/klebemiddelet har gitt død og alvorlige lokale effekter i øvre luftveier etter gjentatt inhalasjonsforsøk med rotter. Det er også øyeirriterende. 2) I tillegg har tilvirker vist til at sprede-/klebemiddelet gir alvorlige systemiske effekter i flere organer ved oral tilførsel i et 14-dagers forsøk med rotter. 3) Det er vist klare reproduksjonstoksiske effekter på gonader med en doserelatert vektnedgang. I tillegg har man sett en forskyvning i østrussyklus ned til den laveste dosen (100 mg/kg kv./dag) for hunner. 4) Det er også påvist reproduksjonstoksiske effekter i 9-dagers inhalasjonsstudiet. Ved alle doser er det påvist forstyrrelse av østrussyklus (brunstsyklus) i tillegg til nedgang i vekt av testikler og bitestikler ved den høyeste dosen.

Når det gjelder iboende egenskaper til virksomt stoff og metabolitter viser faggruppen til sin forrige vurdering i 2008 (Risikovurdering av Ranman TwinPack med det virksomme stoffet cyazofamid (08/237), Vitenskapskomiteen for mattrygghet, 2008)

BIDRAGSYTERE

Den 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 av

Faggruppe for plantevernmidler:

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

Koordinator fra sekretariatet:

Anne Finstad

INNHOLDSFORTEGNELSE

Sammendrag.....	2
Bidragstere	2
Innholdsfortegnelse	3
1. Bakgrunn	4
2. Oppdrag fra mattilsynet.....	4
3. Helserisikovurdering	4
3.1. Bakgrunnsdokumentasjon	4
3.2. Prosedyre	4
3.3. Mattilsynets notat vedrørende klage på avslag om fornyet godkjenning av Ranman TwinPack.....	6
3.3.1. <i>Bakgrunn</i>	6
3.3.2. <i>Sammendrag av toksikologiske effekter i de subakutte forsøkene</i>	6
3.3.3. <i>Klebe/spredemiddelets effekter på reproduksjonsorganer - oppsummering</i>	7
3.4. Faggruppens vurdering helse	8
3.4.1. <i>Humantoksikologisk oppsummering/iboende egenskaper</i>	8
3.4.2. <i>Risikokarakterisering helse</i>	8
3.5. Bakgrunnsdokumentasjonens kvalitet.....	8
4. Konklusjon	9
Vedlegg	9

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.

Preparatet Ranman Twinpack med virksomt stoff cyazofamid og et eget sprede-/klebemiddel ble vurdert av VKMs Faggruppe 2 i 2007. På grunnlag av VKMs uttalelse fattet Mattilsynet vedtak om ikke å godkjenne preparatet grunnet at datagrunnlag på sprede-/klebemiddelet var for dårlig til å kunne utføre en risikovurdering, samt stoffets mulige effekt på reproduksjonsevnen.

Tilvirker har klaget på vedtaket, og har sendt inn de manglende studiene på sprede-/klebemiddelet slik at en risikovurdering skal kunne foretas.

VKM fikk derfor 23. oktober 2008 i oppdrag av Mattilsynet å gjøre en fornyet vurdering Ranman TwinPack med bakgrunn av de nye opplysningene og om disse gir grunnlag for endring i den tidligere vurderingen av sprede-/klebemiddelets iboende egenskaper. Faggruppen har blitt bedt om å spesielt se på reproduksjonsrelaterte skader hos rotter i relasjon til skadepotensialet hos menneske. Risikovurderingen av preparatet ble vedtatt på møte i VKMs Faggruppe 2 den 2. desember 2008.

2. OPPDRAG FRA MATTILSYNET

Oppdraget lyder som følger: ” Preparatet Ranman Twinpack med virksomt stoff cyazofamid og et eget sprede-/klebemiddel ble vurdert av VKMs Faggruppe 2 i 2007. På grunnlag av VKMs uttalelse fattet Mattilsynet vedtak om ikke å godkjenne preparatet grunnet at datagrunnlag på sprede-/klebemiddelet var for dårlig til å kunne utføre en risikovurdering, samt stoffets mulige effekt på reproduksjonsevnen. Tilvirker har klaget på vedtaket, og har sendt inn de manglende studiene på sprede-/klebemiddelet slik at en risikovurdering skal kunne foretas.

Mattilsynet ber derfor VKMs Faggruppe 2 om en vurdering av de nye opplysningene og om disse gir grunnlag for endring i den tidligere vurderingen av sprede-/klebemiddelets iboende egenskaper. Faggruppen bes spesielt se på reproduksjonsrelaterte skader hos rottene i relasjon til skadepotensialet hos menneske”.

3. HELSERISIKOVURDERING

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.

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 formuleringsstoffer 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 formuleringsstoffer med betenkelige egenskaper kan preparatet flyttes opp til et høyere risikotrinn på skalaen.

3.3. Mattilsynets notat vedrørende klage på avslag om fornyet godkjenning av Ranman TwinPack

3.3.1. Bakgrunn

Ranman Twinpack var sist oppe i VKM høsten 2007. Preparatet består av 2 flasker hvorav den ene flasken inneholder et sprede-/klebemiddel (Silwet L-77®). Silwet-L77 er en reaksjonsblanding bestående av 84 % polyalkylenoksidmodifisert heptametyltrisiloksan og 16 % allyloksypolyetylen glykol-metyl-eter.

I risikovurderingen fra VKM, Faggruppe 2 (7. desember 2007) sto det blant annet:

”Sprede-/klebemiddelet i Ranman TwinPack har gitt død og alvorlige lokale effekter i øvre luftveier etter gjentatt inhalasjonsforsøk med rotter. I tillegg har tilvirker vist til at sprede-/klebemiddelet gir alvorlige systemiske effekter i flere organer ved oral tilførsel i et 14-dagers forsøk med rotter. En fullstendig rapport fra forsøket foreligger imidlertid ikke. På bakgrunn av dette kan ikke Faggruppen utføre en fullstendig risikovurdering for bruk av preparatet. For å kunne gjøre dette, må det fremlegges mer utførlig dokumentasjon på sprede-/klebemiddelet.”

Mattilsynet avslo deretter godkjenning av preparatet Ranman Twinpack med grunnlag i VKMs uttalelse og med særlig vekt på mulige effekter på reproduksjon. Det er klaget på Mattilsynets vedtak. I klagen er det spesielt bedt om en begrunnelse for konklusjonen om at sprede-/klebemiddelet kan påvirke reproduksjonen. I forbindelse med klagen har tilvirker sendt inn fullstendige rapporter for et 14-dagers diettforsøk samt et 9-dagers hudeksponeringsforsøk med sprede-/klebemiddelet.

3.3.2. Sammendrag av toksikologiske effekter i de subakutte forsøkene

14-dager diettstudie:

Det var en doserelatert nedgang i kroppsvektøkning ved de tre høyeste dosenivåene. Forskjellen mellom kroppsvekt i kontrollgruppen og gruppen ved høyeste dose økte i den behandlingsfrie perioden. De tre høyeste dosene ga effekter på bloddannelsen (røde blodlegemer og blodplater). Noen effekter på blod ble også sett etter behandlingsfri periode. Det var funksjonell forstyrrelse av nyrene ved de tre høyeste dosene, spesielt i hanner, som ikke ble reversert etter 4 uker uten tilførsel av sprede-/klebemiddelet. Det var også en behandlingsrelatert økning av fолlikkular hyperplasi/hypertrofi av skjoldbruskkjertelen ved alle doser. Denne effekten var reversibel og nivåene av thyroïdhormonene og TSH ble ikke påvirket.

I diettforsøket var det en doserelatert nedgang i testikkelvekt og tydelige toksiske effekter på spermiogenesisen ved de tre høyeste dosene. Ut fra patologiske undersøkelser kunne det se ut til at Sertoli-cellene hadde dårligere evne til å støtte utviklingen av spermatidene. Disse effektene var ikke reversert etter en 4 ukers behandlingsfri periode. Ved alle doser ble det hos enkelthanner funnet uregelmessigheter ved prostata og sædblæren. Hunnene hadde en doserelatert nedgang i ovarievekten. Det var også en behandlingsrelatert økning av vakuoler i gule legemer ved alle doser samt at det så ut til at behandlingen førte til at hunnene ble værende i met-østrus (diøstrus). Disse effektene ble ikke sett etter behandlingsfri periode. Imidlertid ble det etter behandlingsfri periode sett to hanner med cyster (ulik type).

NOAEL < 1000 ppm, tilsvarende < 96,5 mg/kg kroppsvekt/dag for hanner og < 98,8 mg/kg kroppsvekt/dag for hunner, basert på effekter på skjoldbruskkjertelen, ovarier og østrussyklus ved alle doser.

9-dagers dermalstudie:

Det ble sett irritasjon av huden på applikasjonsstedet ved alle doser, men det var liten forskjell på graden av irritasjon mellom gruppene. Hanner var imidlertid sterkere påvirket enn hunner. Hudirritasjonseffektene var reversert etter 4 uker uten behandling.

Effekter av klebe-/spredemiddelet på kroppsvekt og kroppsvektøkning var vanskelige å skille fra effekter av bandasjeringen av rottene i forbindelse med behandlingen. Det er mulige effekter på begge kjønn ved høyeste dose og på hanner ved nest høyeste dose.

Hannene ved høyeste dose hadde økning av eosinofiler, Alfa 1 og 2 globuliner og av gammaglobuliner. Hanner ved nest høyeste dose hadde økning av Alfa 1 globuliner. Dette ble ansett å kunne være en betennelsesreaksjon i forbindelse med hudirritasjonen hos hannene.

Det var få andre systemiske effekter, men det så ut til å kunne være en svak effekt på nyrene ved høyeste dose. Det var også en økning av sammentrukne sædblærer ved slutten av behandlingsperioden og et tilfelle av cyste(r) ved eggstokkene hos en hunn i høydosen etter behandlingsfri periode. Den biologiske relevansen av disse funnene er imidlertid usikker.

Dermal NOAEL kan ikke settes og det er også vanskelig å sette en systemisk NOAEL.

9-dagers inhalasjonsstudie:

Dette forsøket forelå i sin helhet også ved forrige behandling i VKM (2007). Det ble sett alvorlig toksisitet ved lave doser som gir grunnlag for merking med R48 Alvorlig helsefare ved lengre tids påvirkning ved inhalasjon. Det ble ved ny gjennomgang av dataene sett at det var nedgang i vekt av testikler og bitestikler ved den høyeste dosen samt en hann med liten sædblære. Antallet spermier per gram vev og spermieproduksjonsraten syntes ikke påvirket.

I forbindelse med klagesaken er dataene for østrussyklusen for dette forsøket gjennomgått. Det ble ikke funnet patologiske endringer, men det ser ut til at østrussyklusen blir forstyrret ved at hunnene får forlenget diøstrus eller blir værende i diøstrus. Effektene sees ved alle doser og er doserelatert.

NOEL < 0,025 mg/liter tilsvarende en intern dose på 6,75 mg/kg kroppsvekt/dag (kalkulert).

3.3.3. Klebe/spredemiddelets effekter på reproduksjonsorganer - oppsummering

Hanner:

I diettforsøket sees det alvorlige effekter på testiklens evne til å danne sædceller. Effektene ser ikke ut til å reverseres i løpet av den behandlingsfrie perioden. Ved disse dosene sees det også effekter på andre organer, men disse effektene antas ikke å være årsak til effekten på testiklene. Effekter på vekt av testikkel og bitestikkel sees også i inhalasjonsforsøket ved høyeste dose uten at det påvises en effekt på spermieproduksjonen. Det kan ikke trekkes noen konklusjon på grunnlag av enkeltfunn i prostata og sædblæren i forsøkene.

Hunner:

I diettforsøket sees effekter på ovarievekten, gule legemer og østrussyklusen. Østrussyklusen er også påvirket i inhalasjonsstudiet, mens dette ikke er undersøkt etter hudeksponering. Det er også enkelttilfeller av cyster i /ved ovariene etter behandlingsfri periode i diett- og dermalstudiet.

Spredde-/klebemiddelet ser derfor ut til å ha reproduksjonsrelaterte effekter i begge kjønn. I diettstudiet antyder forsøksforfatter at det er en progestineffekt.

3.4. Faggruppens vurdering helse

3.4.1. *Humantoksikologisk oppsummering/iboende egenskaper*

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

Preparat (inkludert spredde-/klebemiddel)

Flasken med suspensjonskonsentratet (cyazofamid + formuleringsstoffer) og flasken med spredde-/klebemiddelet (blandingsforhold 4:3) kan gi alvorlig øyeskade hvis man får denne blandingen i øyet.

Spredde-/klebemiddelet har gitt død og alvorlige lokale effekter i øvre luftveier etter gjentatt inhalasjonsforsøk med rotter. Det er også øyeirriterende. I tillegg har tilvirker vist til at spredde-/klebemiddelet gir alvorlige systemiske effekter i flere organer ved oral tilførsel i et 14-dagers forsøk med rotter. Det ble rapportert om nedsatt bloddannelse og nyrefunksjon, samt effekter på blant annet leveren og skjoldbruskkjertelen, testikler og ovarier. Det er vist klare reproduksjonstoksiske effekter på gonader med en doserelatert vektnedgang og forstyrrelse av østralsyklus (brunstsyklus). Det er også påvist reproduksjonstoksiske effekter i 9-dagers inhalasjonsstudiet.

Når det gjelder iboende egenskaper til virksomt stoff og metabolitter viser faggruppen til sin forrige vurdering i 2008 (Risikovurdering av Ranman TwinPack med det virksomme stoffet cyazofamid (08/237), Vitenskapskomiteen for mattrygghet, 2008).

3.4.2. *Risikokarakterisering helse*

Helserisiko som følge av yrkeseksponering

Inngår ikke i bestillingen

Helserisiko som følge av rester i produkter til konsum

Inngår ikke i bestillingen

3.5. Bakgrunnsdokumentasjonens kvalitet

Faggruppen mener at de nye innsendte dataene er tilstrekkelig til å vurdere spredde-/klebemiddelets effekter på reproduksjon.

4. KONKLUSJON

Sprede-/klebemiddelet har gitt død og alvorlige lokale effekter i øvre luftveier etter gjentatt inhalasjonsforsøk med rotter. Det er også øyeirriterende. I tillegg har tilvirker vist til at sprede-/klebemiddelet gir alvorlige systemiske effekter i flere organer ved oral tilførsel i et 14-dagers forsøk med rotter.

Det er vist klare reproduksjonstoksiske effekter på gonader med en doserelatert vektnedgang. I tillegg har man sett en forskyvning i østrussyklus ned til den laveste dosen (100 mg/kg kv./dag) for hunner.

Det er også påvist reproduksjonstoksiske effekter i 9-dagers inhalasjonsstudiet. Ved alle doser er det påvist forstyrrelse av østrussyklus i tillegg til nedgang i vekt av testikler og bitestikler ved den høyeste dosen.

Når det gjelder iboende egenskaper til virksomt stoff og metabolitter, viser faggruppen til sin forrige vurdering i januar 2008 (Risikovurdering av Ranman TwinPack med det virksomme stoffet cyazofamid (08/237), Vitenskapskomiteen for mattrygghet, 2008)

VEDLEGG

- VKM, 2008: Risikovurdering av Ranman TwinPack med det virksomme stoffet cyazofamid (08/237), Vitenskapskomiteen for mattrygghet, 2008.
- Mattilsynets notat vedrørende vurdering av helseeffekter av sprede-/klebemiddelet i Ranman Twinpack.