



## **Helserisikovurdering av plantevernmidler med pyretriner**

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

ISBN: 978-82-8082-311-3

**VKM Report 2009: 13**

## SAMMENDRAG

Det er søkt fornyet godkjenning av en rekke hobbypreparater med pyretriner som virksomt stoff. Preparatene er i bruk mot skadedyr i grønnsaker, frukt, bær og prydplanter både inne og utendørs. Godkjenningsperiodene gikk ut 31.12.2008 og preparatene er til revurdering hos Mattilsynet. Pyretriner ble ved forrige behandling vurdert som kreftfremkallende i forsøksdyr. Det ble derfor stilt krav om å undersøke relevansen av dette for mennesker. Det er nå innlevert studier som ble utført for å avklare virkningsmåte, og tilvirker konkluderer med at måten pyretriner gir kreft på ikke er relevant for mennesker. Mattilsynet ønsker i denne forbindelse at Faggruppe for plantevernmidler vurderer om innleverte studier tilstrekkelig belyser måten pyretriner gir kreft på, og eventuell relevans for mennesker. 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) Pyretriner (pyretrum-ekstrakt) gir svulster i skjoldbruskkjertel, lever og hud hos rotte, samt i lunge hos mus ved ikke-gentoksiske mekanismer. 2) Pyretriner er funnet å gi reduksjon i T4/T3 nivå og økning i TSH nivå, noe som kan tyde på at skjoldbruskkjertel-svulstene induseres ved en mekanisme som er lite relevant for mennesker. 3) Virkningsmekanismen for utvikling av leversvulster er uklar. Relevans for mennesker kan derfor ikke utelukkes. Faggruppen mener at argumentet om fenobarbital-liknende virkningsmekanisme foreslått av tilvirker som skulle utelukke relevans for mennesker ikke er tilstrekkelig som begrunnelse. Studier har vist mangel på sammenheng mellom induksjon av leverenzym og svulster. 4) Hudsvulstene er klassifisert som keratoakantomer, en ikke uvanlig krefttype hos mennesker og relevans kan ikke utelukkes. Det er reist tvil om forekomst av svulstene i de eksponerte gruppene ligger innenfor historiske kontrollldata. Faggruppen har ikke vurdert dette. 5) Mekanismen for induksjon av lungesvulster i mus ved høyeste dose pyretriner er ikke klarlagt. Faggruppen kan derfor ikke utelukke relevans for menneske. 6) Faggruppen påpeker at det alt i alt er sjeldent å finne så mange svulsttyper i forsøksdyr eksponert for en ikke-gentoksiskvirkende forbindelse.

## BIDRAGSYTERE

Den som utfører arbeid for VKM, enten som oppnevnt medlem eller på *ad hoc*-basis, gjør dette i kraft av sin egen vitenskapelige kompetanse og ikke som representant 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 Klingen, 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 vurdering av kreftfremkallende effekt av pyretriner .....	5
3.3.1. Forsøk for å avklare virkningsmåte .....	7
3.3.2. Mattilsynets konklusjon .....	11
3.4. Faggruppens vurdering helse .....	11
3.4.1. Humantoksikologisk oppsummering/iboende egenskaper .....	11
3.4.2. Risikokarakterisering helse .....	12
4. Konklusjon .....	12

## 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 vurdering av nye innsendte studier og om disse tilstrekkelig belyser måten pyretriner gir kreft på, og eventuelt relevans for mennesker. Risikovurderingen ble vedtatt av Faggruppe for plantevernmidler (Faggruppe 2) på et møte 2. desember 2008.

## 2. OPPDRAG FRA MATTILSYNET

Oppdraget lyder som følger: ” Det er søkt fornyet godkjenning av en rekke hobbypreparater med pyretriner som virksomt stoff. Preparatene er i bruk mot skadedyr i grønnsaker, frukt, bær og prydplanter både inne og utendørs. Godkjenningsperiodene utløper 31.12.2008 og preparatene er til revurdering hos Mattilsynet.

Pyretriner ble ved forrige behandling vurdert som kreftfremkallende i forsøksdyr. Det ble derfor stilt krav om å undersøke relevansen av dette for mennesker. Det er nå innlevert studier som ble utført for å avklare virkningsmåte, og tilvirker konkluderer med at måten pyretriner gir kreft på ikke er relevant for mennesker. Faggruppen bes derfor vurdere om innleverte studier tilstrekkelig belyser måten pyretriner gir kreft på, og eventuelt vurdere relevansen for mennesker”.

## 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 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 vurdering av kreftfremkallende effekt av pyretriner**

Pyretriner (pyretrumekstrakt) ble ved forrige behandling i 2000 vurdert som kreftfremkallende i mus og rotte. I forsøk på rotte ble det sett økt forekomst av leversvulster hos hunnrotter, skjoldbruskjertelsvulster hos begge kjønn og hudsvulster hos hannrotter (Tabell 1). I forsøk på mus ble det sett økt forekomst av lungesvulster (Tabell 2). For detaljert vurdering av disse forsøkene og andre forsøk, se vedlagt JMPR rapport.

Tabell 1: Antall dyr med histopatologiske endringer sett i 2-års oralt forsøk på rotte gitt pyretriner i fôr.

Parameter	Kjønn	Kontroll 1	Kontroll 2	Pyretriner i ppm.		
				100	1000	3000
<b>Lever</b>						
Adenomer	M	6	1	0	3	3
	F	0	1	0	1	<b>5*</b>
Karsinomer	M	1	0	0	0	1
	F	1	0	0	0	0
<b>Hud</b>						
Keratoakantomer	M	4	5	4	4	<b>11*</b>
<b>Skjoldbruskkjertel</b>						
Hyperplasi	M	2	0	2	<b>5*</b>	<b>7*</b>
	F	0	2	1	1	<b>5</b>
Follikkeladenomer	M	2	1	4	<b>5*</b>	<b>5*</b>
	F	0	1	2	3	<b>5*</b>
Follikkelkarsinomer	M	0	1	1	2	2
	F	1	1	0	0	1

\* Statistisk signifikant og/eller over historisk kontrolldata

Tabell 2: Antall dyr med lungesvulster sett i 18 måneders oralt forsøk på mus gitt pyretriner i fôr.

Parameter	Kjønn	Kontroll 1	Kontroll 2	Pyretriner i ppm		
				100	2500	5000
<b>Lunger *</b>						
Initial vurdering						
	M	14	16	16	16	20
	F	9	7	11	7	<b>21</b>
Revurdering						
	M	-	-	-	-	-
	F	20	20			24

\* Initial vurdering viste en statistisk signifikant økning i svulster hos hunner. I en revurdering fikk imidlertid flere dyr i kontrollen diagnosen lungesvulster slik at forekomsten ved høyeste dose var sammenlignbar med kontrollen.

- ikke undersøkt

### 3.3.1. Forsøk for å avklare virkningsmåte

Ved forrige vurdering av stoffet ble det stilt krav om å undersøke måten pyretriner gir kreft på. Tilvirker har derfor utført tester med henblikk på å avklare dannelse av skjoldbruskkjertelsvulstene og leversvulstene. Det er også utført ytterligere testing for gentoksisitet da dette er en kjent virkningsmåte for kreftfremkallende stoffer som må utelukkes før man begynner å undersøke andre virkningsmåter.

#### **Gentoksisitet som mulig virkningsmåte for pyretriner**

Det er i tidligere vurderinger konkludert med at pyretriner ikke besitter noe gentoksisisk potensial. Konklusjonen var basert på negative Ames-, mikrokjerne-, kromosomabberasjon - og UDS-forsøk. Noen av disse forsøkene var imidlertid ikke i henhold til dagens retningslinjer.

Det er nå utført et genmutasjonsforsøk i pattedyrceller for å måle mutasjoner i TK lokus i muselymfoceller *in vitro*. Forsøket følger moderne OECD retningslinjer og er utført i henhold til GLP. Det ble sett en økning i antall mutanter i forhold til kontrollen i det opprinnelige forsøket, men dette ble ikke reproduisert ved gjentak av eksperimentet. Forsøket vurderes derfor som negativt. Både JMPR og USEPA, som nylig vurderte stoffet, har konkludert med at gentoksisitetsforsøkene var negative.

Basert på foreliggende data er det ikke grunnlag til å mistenke at økt forekomst av svulster i mus og rotte skyldes gentoksisitet.

#### **Virkningsmåte for utvikling av svulster i skjoldbruskkjertel**

Det er utført målinger av tyroksin (T4/T3) og tyroksinstimulerende hormon (TSH). Resultatene viser at pyretriner fører til reduksjon i T4/T3 nivået og en økning i TSH nivået (se tabellene 3 og 4).

Endringene i hormonbalansen forklares med at økt aktivitet av tyroksin-UDP glukuronosyltransferase (se neste side) fører til økt utskillelse av tyroksin i galle slik at blodnivået av hormonet blir redusert. Gjennom en feedbackmekanisme økes TSH-produksjon i hypofysen. Dette hormonet stimulerer celledeling i skjoldbruskkjertelen, og ved lengre tid stimulering fører dette til utvikling av svulster. Denne mekanismen for kreftutvikling anses å ha liten relevans for mennesker.

Tabell 3: Målinger av T4/T3 i rotte

Kjønn	Dose (ppm)	Behandlingsperiode (dager)			
		7	14	42	42+42 recovery
<b>Hanner</b>	0	3.69 / 83.12	2.91 / 72.98	3.96 / 75.11	3.21 / 79.92
	8000	2.55*/61.62*	2.24* / 65.23*	3.11*/ 68.18	3.63 / 78.07
	Fenobarbital	2.51* / 71.34*	2.22* / 59.98*	—	—
<b>Hunner</b>	0	2.36 / 89.24	2.59 / 89.44	2.34 / 98.81	2.48 / 90.05
	100	2.78 / 88.03	2.13* / 83.82	1.89 / 87.44*	2.21 / 89.53
	3000	2.67 / 83.19	2.23 / 86.27	2.82 / 84.09*	2.00 / 85.46
	8000	2.19 / 76.31	2.79 / 84.71	3.00* / 88.90*	2.16 / 85.46
	Fenobarbital	1.64* / 80.48	1.41* / 84.63	—	—

\* statistisk signifikant

Tabell 4: Målinger av TSH i rotte

Kjønn	Dose (ppm)	Behandlingsperiode (dager)			
		7	14	42	42 + 42 recovery
<b>Hanner</b>	0	4.26	4.46	2.68	4.50
	8000	6.28	7.69*	6.95*	2.92
	Fenobarbital	6.11	10.25*	—	—
<b>Hunner</b>	0	1.87	1.97	2.07	1.86
	100	2.57	2.25	2.14	1.77
	3000	3.79*	4.47*	3.57	1.73
	8000	4.77*	7.88*	7.82*	1.75
	Fenobarbital	4.13	3.99*	—	—

\* statistisk signifikant

### Virkningsmåte for utviklingen av svulster i lever

Det er utført målinger av celledeling og enzymaktivitet i lever. Resultatene er vist i tabellene nedenfor. Aktiviteten av P450, spesielt CYP2B og CYP3A, ble induert. De samme isoenzymene, men i større grad enn med pyretriner, ble også induert av fenobarbital. Aktiviteten av tyroksin UDP glucuronosyltransferase var økt (tabell 6). Bromodeoksyridine (BrdU) indeks - mål for celledeling - var også økt i forhold til kontrollen (tabell 7). Økt celledeling var kun forbigående og tyder på adaptiv effekt.

Tilvirker antar at pyretriner fører til leverkreft ved å induere P450 og ved å øke celledeling. Slike effekter er også sett med fenobarbital og tilvirker antar derfor at pyretriner virker på samme måte som fenobarbital med hensyn til kreftutvikling i lever. Fenobarbital er kjent for å gi kreft i lever hos forsøksdyr, men dette bedømmes å ha lite relevans for mennesker da en rekke



undersøkelser ikke har klart å vise noen assosiasjon mellom bruk av stoffet som medikament og forekomst av kreft i lever hos mennesker. Tilvirker mener derfor at leversvulstene sett i rotte ikke er relevante for mennesker.

I sin vurdering av pyretriner har USEPA imidlertid konkludert med at virkningsmåten for utvikling av leversvulster er uklar (vedlegg 3). EPAs konklusjon var basert på en studie som viste en liten grad av sammenheng mellom induksjon av leverenzymmer og leversvulster (vedlegg 4). I denne studien ble det også påpekt at en forbigående økning i celledeling ikke heller er noen god forklaring for utviklingen av leversvulstene.

JMPR har i sin vurdering konkludert med at pyretriner har en mitogen effekt i lever og mener at stoffet har, i likhet med andre mitogener som fenobarbital, en terskeffekt med lite relevans for de eksponeringsnivåer som mennesker utsetts for (vedlegg 5).

Tabell 5: Aktiviteten av P450 i lever (nmol/min/g lever)

Kjønn	Dose (ppm)	Behandlingsperiode (dager)			
		7	14	42	42 + 42 recovery
Hanner	0	21.3	28.1	26.1	24.2
	8000	47.5*	46.7*	41.9*	20.5*
	Fenobarbital	56.6*	74.6*	-	-
Hunner	0	15.6	18.7	17.8	20.0
	100	14.0	16.4	19.8	18.1
	3000	15.2	16.5	24.6*	14.4*
	8000	16.4	27.3*	30.0*	14.5*
	Fenobarbital	25.5*	30.8*	-	-

Tabell 6: Aktiviteten av tyroksin UDPglucuronosyltransferase (pmol/min/g lever)

Kjønn	Dose (ppm)	Behandlingsperiode (dager)			
		7	14	42	42 + 42 recovery
Hanner	0	117	116	100	121
	8000	299*	347*	215*	78
	Fenobarbital	274*	356*	-	-
Hunner		100	124	104	98
	100	86	122	87	105
	3000	141*	157	110	84
	8000	182*	247*	173*	88
	Fenobarbital	150*	96	-	-

\* Statistisk signifikans

Tabell 7: BrdU indeks i lever

Kjønn	Dose (ppm)	Behandlingsperiode (dager)			
		7	14	42	42 + 42 recovery
Hanner	0	2.13	2.56	1.76	1.47
	8000	10.19*	8.26*	3.39	2
	Fenobarbital	25.8	2.47		
Hunner	0	5.8	6	4.28	2.84
	100	5.68	5.37	5.62	2.72
	3000	16.74*	16.77*	3.71	2.
	8000	20.6*	19.28*	6.54	0.8
	Fenobarbital	17.23*	21.13*		

\* Statistisk signifikans

### Hudsvulster

Virkningsmåte bak utviklingen av disse svulstene er ikke undersøkt. Forsøksforfatteren konkluderer med at disse svulstene har usikker biologisk signifikans da det er uenighet mellom patologer om slike svulster er godartede svulster eller kun cyster. USEPA har vurdert økningen i hudsvulster som ikke biologisk relevant da forekomsten, i følge EPA, var innenfor historisk kontrolldata:

“There was an increased incidence of keratoacanthoma in males at the high-dose level compared to both control groups. A reevaluation of the pathology data [TXR # 013354] changed the classification of several lesions, and it was concluded that although the tumor incidence in the high dose males was significant by trend and pair-wise comparison, the finding was not biologically significant; the incidence was within the historical control range; these tumors are commonly observed in rats; and the tumor incidence was only of borderline significance”

JMPR mener imidlertid at forekomsten klart er over historisk kontrolldata: “A peer review of pathological lesions in all male rats resulted in removal of several keratoacanthomas from the table of incidence in treated groups but confirmed that the incidence of this lesion clearly exceeded the upper limit of the range in historical controls (1.4-10%).

En gjennomgang av historisk kontroll data viser at enkelte data ikke er relevante og når man ser bort fra disse blir historisk kontroll data i henhold til JMPRs tall d.v.s 1.4 til 10 %. USEPA har mest sannsynlig tatt hensyn til alle data.

### Lungesvulster

Virkningsmåte for disse svulstene ble ikke undersøkt. Initial undersøkelse viste en økning i forekomsten av lungesvulster hos hunner ved høyeste dose. Med begrunnelse om at slike svulster er små/vanskelig å oppdage, og at det er stor variasjon i forekomsten fra forsøk til forsøk, ble det foretatt en ny undersøkelse i lunger hos dyr som ble undersøkt i initial undersøkelse, men som ikke hadde blitt diagnostisert med lungesvulster. Her er det også tilsynelatende delte meninger mellom JMPR og USEPA. JMPR har ikke akseptert fremgangsmåten ved revurdering av

lungesvulster (vedlegg 1), men USEPA har trolig tatt hensyn til dette da disse svulstene er ikke nevnt blant funn som er påpekt i EPAs vurderinger.

### **3.3.2. Mattilsynets konklusjon**

Basert på studier om virkningsmåte vurderes svulstene i skjoldbruskkjertel i rotte som lite relevante. Når det gjelder hud-, og leversvulster i rotte og lungesvulster i mus, konkluderer JMPRs med at disse er relatert til behandlingen med pyretriner. JMPR mener imidlertid at dette er et høydosefenomen med liten relevans for de eksponeringsnivåene man utsettes for.

USEPA konkluderer med at kun leversvulster i rotte er relevante. Siden leversvulstene var godartede og kun ble sett hos hunnrotter, er disse, i følge EPA, ikke tilstrekkelig bevis for å vurdere stoffets fremkallende potensial hos mennesker. EPA har klassifisert stoffet under følgende klasse ” indikerende bevis for kreftfremkallende effekt, men ikke tilstrekkelig for å vurdere kreftfremkallende potensial hos mennesker”.

Klassifisering med hensyn til EUs kriterier vil være avhengig av hvordan man vurderer hudsvulster i rotte og lungesvulster i mus. Vurderes hud- og lungesvulster som relevante, vil disse svulstene i tillegg til lever-svulster i rotte, kunne gi tilstrekkelig grunnlag til å klassifisere stoffet som kreftfremkallende i kategori 3.

## **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:

Det er rapportert at pyretriner (pyretrum-ekstrakt) gir svulster i skjoldbruskkjertel, lever og hud hos rotte, samt i lunge hos mus. Dette skjer trolig ved ikke-gentoksiske mekanismer siden pyretriner ikke er vist å gi DNA-skade.

Pyretriner er funnet å gi reduksjon i T4/T3 nivå og økning i TSH nivå i rotter. Dette kan tyde på at svulstene i skjoldbruskkjertel induseres ved en mekanisme som er lite relevant for mennesker, siden rotter er vist å være mer følsomme for en slik mekanisme enn mennesker.

Det er uklar virkningsmekanisme for den observerte utvikling av leversvulster i rotte. Induksjon av cyt P450-enzymene er av tilvirker brukt som argument for at pyretriner har en fenobarbital-liknende virkningsmekanisme som skulle utelukke relevans for mennesker. Faggruppen mener at dette argumentet ikke er tilstrekkelig som begrunnelse for at relevans for mennesker kan utelukkes, siden studier har vist mangel på sammenheng mellom induksjon av leverenzymene og svulster.

Det er funnet en overhyppighet av svulster i hud hos rotte. Svulstene er klassifisert som keratoakantomer. Dette er en ikke uvanlig krefttype hos mennesker, og sett i sammenheng med både sollys, røyking og kreftfremkallende kjemikalier. Svulsttypen utvikler seg sjeldent invasivt, men kan ha aggressive lokale egenskaper. Mekanismen for tumordannelse er ukjent og relevans for mennesker kan ikke utelukkes. Det er reist tvil om forekomst av svulstene i de eksponerte rottene ligger innenfor historiske kontrolldata. Faggruppen har ikke vurdert dette.

Det er rapportert overhyppighet av lungesvulster ved høyeste dose hos CD-1 mus. Dette er en type mus som har en relativt høy spontan innsidens av lungesvulster. Relevans for mennesker er derfor usikker men kan ikke utelukkes siden vikningsmekanismen ikke er klarlagt.

Faggruppen påpeker at det alt i alt er sjeldent å finne så mange svulsttyper i forsøksdyr eksponert for en ikke-gentoksisk virkende forbindelse.

### **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.

## **4. KONKLUSJON**

VKMs Faggruppe 2 konkluderer som følger:

Pyretriner (pyretrum-ekstrakt) gir svulster i skjoldbruskkjertel, lever og hud hos rotte, samt i lunge hos mus ved ikke-gentoksiske mekanismer.

Pyretriner er funnet å gi reduksjon i T4/T3 nivå og økning i TSH nivå, noe som kan tyde på at skjoldbruskkjertelsvulstene induseres ved en mekanisme som er lite relevant for mennesker.

Virkningsmekanismen for utvikling av leversvulster er uklar. Relevans for mennesker kan derfor ikke utelukkes. Faggruppen mener at argumentet om phenobarbital-liknende virkningsmekanisme foreslått av tilvirker som skulle utelukke relevans for mennesker, ikke er tilstrekkelig som begrunnelse. Studier har vist mangel på sammenheng mellom induksjon av leverenzymmer og svulster.

Hudsvulstene er klassifisert som keratoakantomer, en ikke uvanlig krefttype hos menneske og relevans kan derfor ikke utelukkes. Det er reist tvil om forekomst av svulster i de eksponerte gruppene ligger innenfor historiske kontrolldata. Faggruppen har ikke vurdert dette.

Mekanismen for induksjon av lungesvulster i mus ved høyeste dose pyretriner er ikke klarlagt. Faggruppen kan derfor ikke utelukke relevans for menneske.

Faggruppen påpeker at det alt i alt er sjeldent å finne så mange svulsttyper i forsøksdyr eksponert for en ikke-gentoksisk virkende forbindelse.

#### Vedlegg

Mattilsynets notat: Vurdering av kreftfremkallende effekt av pyretriner