



Helserisikovurdering av plantevernmidlet Axial med det virksomme stoffet pinoksaden

**Uttalelse fra Faggruppe for plantevernmidler i
Vitenskapskomiteen for mattrygghet**

22. januar 2010

ISBN: 978-82-8082-388-5

VKM Report 2010: 03

SAMMENDRAG

Axial 50 EC er et nytt preparat med nytt virksomt stoff, pinoksaden. Preparatet søkes godkjent mot floghavre og raigras brukt som fangvekst i bygg, vår- og høsthvete, rug og rughvete. Mattilsynet har bedt VKM om å gjøre en vurdering av helserisiko ved bruk av plantevernmidlet Axial, med hensyn til egenskapene til virksomt stoff. Mattilsynet ønsker også en uttalelse om de iboende egenskapene til preparatet, samt uttalelse om effektene i forhold til begrensningene i modellberegningene. Risikovurdering av preparatet ble vedtatt på et møte i VKMs faggruppe 2 den 26. november 2009. Det er VKM Faggruppe 2 sin oppfatning at: 1) Pinoksaden er helseskadelig ved innånding og øyeirriterende. Axial er hudirriterende for kanin og allergifremkallende ved hudkontakt for marsvin. 2) I subkroniske forsøk i rotte er kritiske effekter tydelige histopatologiske skader i nyrene i tillegg til økt levervekt ved høye dosenivåer. I subkroniske forsøk med hund er kritiske effekter histopatologiske endringer i lever og endringer i klinisk-kjemiske parametre. I kroniske forsøk i rotte fører pinoksaden til økt dødelighet, redusert kroppsvekt og histopatologiske forandringer i nyrene. 3) Pinoksaden har gitt klastogeneffekt *in vitro* (kromosomaberrasjoner), men har ikke vist lignende effekt *in vivo* (mikrokjernetest). Det foreligger ikke data som gjør det mulig å ta stilling til om mangel av effekt i *in vivo* forsøket skyldes at testsubstansen ikke når frem til beinmargen. 4) Det ble funnet tilfeller av leiomyosarcoma i magesekken hos hannrotter og doseavhengig økt hyppighet av livmorsvulster hos rotter. Funnene er angitt å være innenfor historiske kontroller. Det er også funnet en økning av bronkioalveolære svulster i hannmus men uten klar dose respons. 5) Det er usikkert om forekomsten av svulster er relatert til behandlingen med pinoksaden, men en tilsynelatende økning for flere svulsttyper skaper usikkerhet i vurderingen av stoffets iboende svulstinduserende egenskaper. 6) Det er ikke funnet effekter på fertilitet og reproduksjonsorganer i en 2-generasjonsstudie med rotte, men det er vist nyretoksisitet, og signifikant økning i levervekt. 7) Basert på de funn som er vist i teratologiforsøket med kanin vurderer faggruppen at pinoksaden kan være fosterskadelig. Forsøket ga fostertoksiske effekter inkludert misdannelse av diafragma og tegn på fostertoksisitet ble også sett ved lavere doser enn ved mortoksisitet. NOAEL ble satt til 10 mg/kg kv/dag. ADI, AOEL og ARfD er satt til 0,1 mg/kg kv/dag basert på dette teratologiforsøket med kanin og toårsforsøk med rotte. 8) Simuleringsberegninger viser konsentrasjon av metabolitter i grunnvann over 0,1 ug/l. Det foreligger noen studier av toksikologiske egenskaper som viser at metabolitten M3 er mer toksisk enn morstoffet, men den foreliggende dokumentasjonen gir ikke grunnlag til å kunne konkludere med hensyn til mulig helseeffekt. 9) Preparatet blir påført ved hjelp av traktormontert åkersprøyte. Eksponeringsberegninger ved bruk av preparatet overskrider ikke foreslått AOEL uten bruk av verneutstyr. Eksponeringsberegninger ved opphold og/eller arbeid med sprøytet kultur utendørs viste at AOEL ikke overskrides. Faggruppen anser at bruk av Axial 50 EC vil representere minimal helserisiko.

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 Klinge, Edgar Rivedal, Erik Ropstad, Janneche Utne Skåre, Steinar Øvrebø.

Koordinator fra sekretariatet:

Anne Finstad

INNHOLDSFORTEGNELSE

Sammendrag.....	2
1. Bakgrunn.....	3
2. Oppdrag fra mattilsynet.....	3
3. Risikovurdering (helse).....	4
3.1. Bakgrunnsdokumentasjon.....	4
3.2. Prosedyre.....	4
3.3. Mattilsynets sammendrag.....	5
3.3.1. Identitet og fysikalsk/kjemiske data.....	5
3.3.2. Toksiske effekter og skadepotensiale for menneske.....	6
3.3.3. Dokumentasjonens kvalitet.....	9
3.4. Faggruppens vurdering helse.....	9
3.4.1. Humantoksikologisk oppsummering/iboende egenskaper.....	9
3.4.2. Risikokarakterisering helse.....	10
4. Konklusjon.....	11
5. Vedlegg.....	11

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 21. november 2009 i oppdrag av Mattilsynet å gjøre en helserisikovurdering av bruk av plantevernmidlet Axial 50 EC med det virksomme stoffet pinoksaden. Risikovurderingen av preparatet ble vedtatt på møte i VKMs Faggruppe 2 den 26. november 2009.

2. OPPDRAG FRA MATTILSYNET

Oppdraget lyder som følger: ” Axial 50 EC er et nytt ugrasmiddel med pinoksaden som virksomt stoff. Det er nå søkt godkjent i bygg, vår- og høsthvete, rug og rughvete. Mattilsynet ønsker i denne forbindelse en vurdering av: Helserisiko for brukere av Axial 50 EC 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 vurdering av kreftfremkallende effekt av pinoksaden, fastsettelse av NOAEL i reproduksjonsforsøk, vurdering av fosterskadelig effekt, og om metabolitter i grunnvann er tilstrekkelig undersøkt for toksisitet”.

3. RISIKOVURDERING (HELSE)

3.1. Bakgrunnsdokumentasjon

Faggruppens risikovurdering er basert på Mattilsynets vurdering (2009) 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.

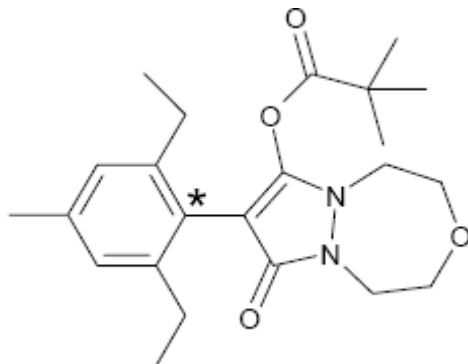
3.3. Mattilsynets sammendrag

Axial 50 EC er et nytt preparat med nytt virksomt stoff, pinoksaden. Preparatet søkes godkjent mot floghavre og raigras brukt som fangvekst i bygg, vår- og høsthvete, rug og rughvete. Normert arealdose er 90 ml per dekar (tilsvarer 4,5 g virksomt stoff per dekar). Pinoksaden tilhører den kjemiske gruppen fenylpyrazolin som er ACCase-hemmer. Resistens for pinoksaden er ikke kjent, men det bør tas de vanlige forhåndsreglene mot resistensutvikling. Axial 50 EC er et spesialmiddel mot floghavre i korn. Preparatet påføres tidlig om våren med åkersprøyte på 3-5 bladstadiet til kornet.

3.3.1. Identitet og fysikalsk/kjemiske data

Preparatnavn	Axial 50 EC
Virksomt stoff	pinoksaden
Formulering	emulsjonskonsentrat
Konsentrasjon av virksomt stoff	50 g/liter
UPAC-navn	2,2-dimethyl-propionic acid 8-(2,6-diethyl-4-methyl-phenyl)-9-oxo-1,2,4,5-tetrahydro-9H-pyrazolo[1,2-d][1,4,5]oxadiazepin-7-yl ester
CAS nummer	243973-20-8

Strukturformel



Molekylvekt	400,5
Vannløselighet	Høy 200 mg/l (25 °C)
Damptrykk	Lavt $2,0 \times 10^{-7}$ Pa (20 °C) $4,6 \times 10^{-7}$ Pa (25 °C)
Henrys kons.	Lav $9,2 \times 10^{-7}$ Pa m ³ /mol (25 °C)
log Pow	Høy 3,2 (25 °C)

3.3.2. Toksiske effekter og skadepotensiale for menneske

Pinoksaden

Toksikokinetikk

Absorpsjon

Absorpsjonen av pinoksaden var rask og høy. Over 90 % av stoffet ble absorbert fra mage/tarmkanalen i rotter og absorpsjonsgraden så ut til å være lik for lav og høy dose.

Distribusjon

Det ble sett høyest innhold av rester i blod, lever og nyrer (34 og 18 ppm pinoksaden ekvivalenter i hhv lever og nyrer). Minst innhold av rester ble funnet i hjerne, bein, testikler, tymus, fett, eggstokker og livmor. Ingen forskjell mellom kjønnene ble funnet. Halveringstidene ble funnet å være 2-5 timer for lav dose og 5-7 timer for høy dose.

Utskillelse

Ekskresjonen var rask og for det meste via urin (ca 65 % via urin i lavdosegruppene og 66-79 % via urin i høydosegruppene). 24-29 % av stoffet ble skilt ut via avføring i lavdosegruppene mens ca 26 % ble skilt ut via avføring i høydosegruppene.

Metabolisme

35 metabolitter ble funnet, hvor M2 (dannet ved hydrolysering) var den viktigste (60-90 %) Det ble ikke funnet igjen opprinnelig stoff i urin, galle eller avføring.

Akutt toksisitet

Pinoksaden er ikke farlig ved svelging eller hudkontakt, derimot er det helseskadelig ved innånding (Innfrir kravene til merking med Xn; R20).

Irritasjon/allergi

Pinoksaden ikke hudirriterende eller allergifremkallende ved hudkontakt, men det er vist øyeirriterende. (Innfrir kravene til merking med Xi; R36).

Gentoksisitet

Pinoksaden har gitt klastogen effekt i kinesisk hamster V79 celler in vitro, men da det ikke har vist lignende effekt in vivo er dataene ikke tilstrekkelige til å klassifisere stoffet som gentoksisk. Det hadde vært ønskelig om administrasjonen var gitt intraperitonealt for å maksimere opptaket, siden det er usikkert om pinoksaden i denne mikrokjernetesten har nådd beinmargen. Pinoksaden var ikke positiv verken i mikrokjernetesten eller UDS testen. Siden ingen av in vivo studiene i somatiske celler eksponert for pinoksaden (NOA 407855) gav positiv respons, er det unødvendig å gjøre in vivo studier i kjønnsceller. Det er ingen tegn til gentoksisk aktivitet av pinoksaden (NOA 407855) in vivo.

Subkronisk/kronisk toksisitet

I subkroniske forsøk i rotte er kritiske effekter tydelige histopatologiske skader i nyrene i tillegg til økt levervekt ved høye dosenivåer. Nyre og lever ble begge ansett som målorgan. I subkroniske forsøk med hund er kritiske effekter histopatologiske endringer i lever og endringer i klinisk-kjemiske parametre. Dette indikerer at lever er målorgan i hund. Ulikt målorgan i hund og rotte kan tyde på ulik metabolisme av pinoksaden.

I kroniske forsøk i rotte fører stoffet til økt dødelighet, redusert kroppsvekt og histopatologiske forandringer i nyrene. Målorganet er nyrene, hvilket baseres på histopatologiske forandringer relatert til utvidelse av tubuli og kronisk progressiv nefropati, samt assosiert med forandringer i vanninntak og urinvolum.

I 18 måneders studiet i mus var redusert kroppsvekt og økt dødelighet kritiske effekter. I forsøket der pinoksaden ble tilført med sonde var lunger hovedmålorgan. Dette hadde mest sannsynlig sammenheng med direkte sprøyting av teststoffet i lungene grunnet eksponeringsfeil.

Kreftfremkallende potensial

Det var en økning i antall tilfeller av leiomyosarcoma i magesekken hos hannrotter. Dette er en sjelden krefttype, og det er usikkert om denne økningen er relatert til behandlingen med pinoksaden.

Det var en økning i bronkioalveolære svulster i mus ≥ 40 mg/kg kv/dag i forsøket der pinoksaden ble tilført med sonde. Funnene kan skyldes direkte kontakt med pinoksaden, men er mer sannsynlig en sekundær effekt av andre forandringer og skader på lungene.

Reproduksjonstoksisitet og teratogenese

Reproduksjonstoksisitet

Nyretoksisitet (økt organvekt, histopatologi (kronisk nefropati, tubulær atrofi, utvidelse av nyrebekken og kortikomedulær mineralisering, glykogenavsetning i lever og hemosiderose) og økt vanninntak og signifikant/skadelig økning i levervekt ble observert i rotte etter behandling med pinoksaden. Pinoksaden anses ikke reprotoksisk ut fra dette studiet.

Teratogenese

Pinoksaden medførte mortoksisitet i form av redusert kroppsvekt, fôrinntak og ulike kliniske tegn i rotter dosert med 300 og 800 mg/kg kv/dag. Høydosen gav samtidig fostertoksisitet som bestod av små utviklingsforsinkelser. Disse ble indikert av redusert fostervekt og noe ufullstendig i forbeining av fosterskjelettet. Forandringene observert ved 300 mg/kg kv/dag ble begrenset til to skjelettvariasjoner. Tegn på fostertoksisitet ble sett ved tilstedeværelse av mortoksisitet.

Pinoksaden medførte mortoksisitet i form av redusert vektøkning og vekttap i kaniner dosert med 30 og 100 mg/kg kv/dag. Fostertoksiske effekter inkluderte fosterdødelighet og resorpsjoner ved 100 mg/kg kv/dag og misdannelser av diafragma ved 30 og 100 mg/kg kv/dag.

Basert på misdannelser, fosterdødelighet og resorpsjoner vurderes pinoksaden som mulig fosterskadelig.

Nevrotoksisitet

Pinoksaden ansees ikke som nevrotoxisisk.

Dosevalget ansees som godt nok til å skille mellom potensielle nevrotoksiske skader og potensielle sekundære nevrotoksiske skader.

Humane data

Ikke rapportert

Metabolitter

Karakterisering av iboende egenskaper av metabolitter i grunnvann er mangelfull og klassifisering av M3 som giftig (kreft, kronisk giftighet eller repro) kan ikke utelukkes. En eventuell klassifisering av denne metabolitten som giftig vil kunne føre at virksomt stoff ikke godkjennes.

Axial 50 EC

Formuleringsstoffer

Axial 50 EC inneholder over 10 % aromatiske hydrokarboner.

Akutt giftighet, irritasjon, allergi

Axial er ikke farlig ved innånding, svelging eller hudkontakt. Axial er hudirriterende for kanin og allergifremkallende ved hudkontakt for marsvin.

Dermal absorpsjon

Basert på resultater fra oven nevnte forsøk beregnes dermal absorpsjon for Axial 100 EC gjennom menneskehud *in vivo* som følger:

Konsentrert preparat: 6,5 %

Fortynnet løsning: 4 %

Eksposering ved bruk og arbeid med sprøytet kultur

Eksposering ved bruk

Beregnet eksposering for Axial 50 EC overskrider ikke foreslått AOEL for pinoksaden selv uten bruk av verneutstyr. Bruk av verneutstyr vil imidlertid kreves på grunn av merking av preparatet som irriterende.

Eksposering ved opphold og/eller arbeid med sprøytet kultur

AOEL overskrides heller ikke ved opphold og/eller arbeid med sprøytet kultur selv uten bruk av verneutstyr. Bruk av hansker vil imidlertid kreves ved arbeid med sprøytet kultur da preparatet er allergifremkallende ved hudkontakt

3.3.3. Dokumentasjonens kvalitet

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

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:

Pinoksaden og preparatet Axial er ikke farlig ved svelging eller hudkontakt. Pinoksaden er helseskadelig ved innånding. Axial er ikke farlig ved innånding.

Pinoksaden er øyeirriterende. Axial er hudirriterende for kanin og allergifremkallende ved hudkontakt for marsvin.

I subkroniske forsøk i rotte er kritiske effekter tydelige histopatologiske skader i nyrene i tillegg til økt levervekt ved høye dosenivåer. I subkroniske forsøk med hund er kritiske effekter histopatologiske endringer i lever og endringer i klinisk-kjemiske parametre. I kroniske forsøk i rotte fører pinoksaden til økt dødelighet, redusert kroppsvekt og histopatologiske forandringer i nyrene.

Pinoksaden har gitt klastogeneffekt *in vitro* (*kromosomaberrasjoner*), men har ikke vist lignende effekt *in vivo* (*mikrokjernetest*). Det foreligger ikke data som gjør det mulig å ta stilling til om mangel av effekt i *in vivo* forsøket skyldes at testsubstansen ikke når frem til beinmargen.

Det ble funnet tilfeller av leiomyosarcoma i magesekken hos hannrotter og doseavhengig økt hyppighet av livmorsvulster hos rotter. Funnene er angitt å være innenfor historiske kontroller. Det er også funnet en økning av bronkioalveolære svulster i hannmus men uten klar dose respons. Det er usikkert om forekomsten av svulster er relatert til behandlingen med pinoksaden, men en tilsynelatende økning for flere svulsttyper skaper usikkerhet i vurderingen av stoffets iboende svulstinduserende egenskaper.

Det er ikke funnet effekter på fertilitet og reproduksjonsorganer i en 2-generasjonsstudie med rotte, men det er vist nyretoksisitet, og signifikant økning i levervekt.

Basert på de funn som er vist i teratologiforsøket med kanin vurderer faggruppen at pinoksaden kan være fosterskadelig. Forsøket ga fostertoksiske effekter inkludert misdannelse av diafragma og tegn på fostertoksisitet ble bare sett ved lavere doser enn ved mortoksisitet. NOAEL ble satt til 10 mg/kg kv/dag. ADI, AOEL og ARfD er satt til 0,1 mg/kg kv/dag basert på dette teratologiforsøket med kanin og toårsforsøk med rotte.

Fastsettelse av nasjonale normer:

ADI settes til 0,1 mg/kg kv/dag. Dette er basert på 2 års forsøk med rotte og teratologiforsøk i kanin der NOAEL ble satt til 10 mg/kg kv/dag med en usikkerhetsfaktor på 100. I EU er ADI satt til 0,1 mg/kg kv/dag.

AOEL settes til 0,1 mg/kg kv/dag. Dette er basert på teratologiforsøk i kanin der NOAEL ble satt til 10 mg/kg kv/dag med en usikkerhetsfaktor på 100. I EU er AOEL satt til 0,1 mg/kg kv/dag.

ARfD settes til 0,1 mg/kg kv/dag. Dette er basert på teratologiforsøk i kanin der NOAEL ble satt til 10 mg/kg kv/dag med en usikkerhetsfaktor på 100. I EU er ARfD satt til 0,1 mg/kg kv/dag.

Metabolitter

Simuleringsberegninger viser konsentrasjon av metabolitter i grunnvann over 0,1 ug/l. Det foreligger noen studier av toksikologiske egenskaper som viser at metabolitten M3 er mer toksisk enn morstoffet, men den foreliggende dokumentasjonen gir ikke grunnlag til å kunne konkludere med hensyn til mulig helseeffekt.

3.4.2. Risikokarakterisering helse

Helserisiko som følge av yrkeseksponering

Faggruppen legger eksponerings- og doseresponsvurderingene presentert under avsnitt 3.3.2 og i Mattilsynets vurdering av tilvirkers dokumentasjon til grunn for risikokarakterisering for brukere av Axial 50 EC:

Preparatet blir påført ved hjelp av traktormontert åkersprøyte. Eksponeringsberegninger ved bruk av preparatet overskrider ikke foreslått AOEL uten bruk av verneutstyr. Eksponeringsberegninger ved opphold og/eller arbeid med sprøytet kultur utendørs viste at AOEL ikke overskrides. Faggruppen anser at bruk av Axial 50 EC vil representere minimal helserisiko.

Helserisiko som følge av rester i produkter til konsum

Inngår ikke i bestillingen

4. KONKLUSJON

Pinoksaden er helseskadelig ved innånding og øyeirriterende. Axial er hudirriterende for kanin og allergifremkallende ved hudkontakt for marsvin.

I subkroniske forsøk i rotte er kritiske effekter tydelige histopatologiske skader i nyrene i tillegg til økt levervekt ved høye dosenivåer. I subkroniske forsøk med hund er kritiske effekter histopatologiske endringer i lever og endringer i klinisk-kjemiske parametre. I kroniske forsøk i rotte fører pinoksaden til økt dødelighet, redusert kroppsvekt og histopatologiske forandringer i nyrene.

Pinoksaden har gitt klastogeneffekt *in vitro* (kromosomaberrasjoner), men har ikke vist lignende effekt *in vivo* (mikrokjernetest). Det foreligger ikke data som gjør det mulig å ta stilling til om mangel av effekt i *in vivo* forsøket skyldes at testsubstansen ikke når frem til beinmargen.

Det ble funnet tilfeller av leiomyosarcoma i magesekken hos hannrotter og doseavhengig økt hyppighet av livmorsvulster hos rotter. Funnene er angitt å være innenfor historiske kontroller. Det er også funnet en økning av bronkioalveolære svulster i hannmus men uten klar dose respons. Det er usikkert om forekomsten av svulster er relatert til behandlingen med pinoksaden, men en tilsynelatende økning for flere svulsttyper skaper usikkerhet i vurderingen av stoffets iboende svulstinduserende egenskaper.

Det er ikke funnet effekter på fertilitet og reproduksjonsorganer i en 2-generasjonsstudie med rotte, men det er vist nyretoksisitet, og signifikant økning i levervekt.

Basert på de funn som er vist i teratologiforsøket med kanin vurderer faggruppen at pinoksaden kan være fosterskadelig. Forsøket ga fostertoksiske effekter inkludert misdannelse av diafragma og tegn på fostertoksisitet ble også sett ved lavere doser enn ved mortoksisitet. NOAEL ble satt til 10 mg/kg kv/dag. ADI, AOEL og ARfD er satt til 0,1 mg/kg kv/dag basert på dette teratologiforsøket med kanin og toårsforsøk med rotte.

Simuleringsberegninger viser konsentrasjon av metabolitter i grunnvann over 0,1 ug/l. Det foreligger noen studier av toksikologiske egenskaper som viser at metabolitten M3 er mer toksisk enn morstoffet, men den foreliggende dokumentasjonen gir ikke grunnlag til å kunne konkludere med hensyn til mulig helseeffekt.

Preparatet blir påført ved hjelp av traktormontert åkersprøyte. Eksponeringsberegninger ved bruk av preparatet overskrider ikke foreslått AOEL uten bruk av verneutstyr. Eksponeringsberegninger ved opphold og/eller arbeid med sprøytet kultur utendørs viste at AOEL ikke overskrides. Faggruppen anser at bruk av Axial 50 EC vil representere minimal helserisiko.

5. VEDLEGG

Mattilsynets vurdering av plantevernmidlet Axial 50 EC– pinoksaden vedrørende søknad om godkjenning (2009).