



## Uttalelse fra Faggruppe for plantehelse, plantevernmidler og rester av plantevernmidler i Vitenskapskomiteen for mattrygghet

28. juli 2006

### Vurdering av reproduksjonsskadelige og kreftfremkallende stoffer i kategori 1 og 2

#### SAMMENDRAG

I forbindelse med revidering av plantevernmiddeldirektivet i EU har nordiske land gitt innspill til kriterier for oppføring av stoffer på positivlisten. Det fokuseres her spesielt på stoffer med potensial for å gi svært alvorlige helseeffekter som kreft, mutasjoner og reproduksjonsskader (CMR-stoffer). I innspillet er det foreslått å inkludere slike stoffer i kategori 1 og 2 på positivlisten kun i tilfeller der eksponeringen er neglisjerbar. I innspillet er det også fokus på hormonhermende stoffer. Mattilsynet fremmet 16. november 2005 en bestilling der de ber VKM om synspunkter på innspillet. Saken ble ferdigbehandlet av VKMs Faggruppe for plantehelse, plantevernmidler og rester av plantevernmidler (Faggruppe 2) på et møte 16. juni 2006. I tillegg til faggruppens medlemmer deltok en *ad hoc*-ekspert i vurderingen. Faggruppen er av den oppfatning at bruk av stoffer klassifisert som reproduksjonsskadelig i kategori 1 eller 2 og/eller kreftfremkallende i kategori 1 eller 2, kan representere en høy helserisiko.

#### BAKGRUNN

I forbindelse med revidering av plantevernmiddeldirektivet i EU har nordiske land gitt innspill til kriterier for oppføring av stoffer på positivlisten. Mattilsynet fremmet 16. november 2005 en bestilling der de ber VKM om synspunkter på innspillet, med fokus på reproduksjonsskadelige og kreftfremkallende stoffer i kategori 1 og 2. Saken ble ferdigbehandlet av VKMs Faggruppe for plantehelse, plantevernmidler og rester av plantevernmidler (Faggruppe 2) på et møte 16. juni 2006. I tillegg til faggruppens medlemmer deltok en *ad hoc*-ekspert i vurderingen.

#### OPPDRAK FRA MATTILSYNET

Oppdraget per 16. november 2005 lyder som følger:

”Reproduksjonsskadelige stoffer i kategori 1 og 2 kan ved kortvarig eksponering gi alvorlige helseskader som fosterskade. Slike eksponeringssituasjoner kan oppstå ved høye restnivåer (overskridelse av akuttreferanse dose) eller ved feil bruk. Bruken av slike stoffer vil derfor kunne innebære en høy risiko for helse.

I forbindelse med revidering av plantevernmideldirektivet i EU har nordiske land gitt innspill til kriterier for oppføring av stoffer på positivliste. Det fokuseres her spesielt på stoffer med potensial for å gi svært alvorlig helseeffekter som kreft, mutasjoner og reproduksjonskader (CMR-stoffer). I innspillet er det foreslått å inkludere slike stoffer i kategori 1 og 2 på positivlisten kun i tilfeller der eksponeringen er neglisjerbar. I innspillet er det også fokus på hormonhermende stoffer. For reproduksjonsskadelige stoffer med hormonell virkning er det i det siste publisert studier som viser at slike stoffer kan ha epigenetiske virkningsmekanismer som kan tenkes å utløse effekter som kan overføres til kommende generasjoner.

Mattilsynet ber faggruppen om synspunkter på dette og spesielt med hensyn til det å kunne vurdere slike stoffer basert kun på iboende egenskaper. Mattilsynet har utarbeidet et notat med tilhørende vedlegg som utgangspunkt for diskusjon.”

#### **NOTAT FRA MATTILSYNET\***

Ved risikovurdering av plantevernmidler tas det utgangspunkt i yrkeshygienisk grense (AOEL), akseptabelt daglig inntak (ADI) og akutt referansedose (ARfD). Det er per i dag generell enighet om at slike grenseverdier ikke kan fastsettes for kreftfremkallende stoffer som er gentoksiske. For reproduksjonsskadelige stoffer er det generelt akseptert at de har en terskel for effekt slik at grenseverdier kan fastsettes, men det har noen ganger vært benyttet en ekstra usikkerhetsfaktor i slike situasjoner. Bruk av reproduksjonsskadelige effekter ved fastsettelse av ARfD innebærer at stoffer som gir slike effekter kan betraktes som akutt helseskadelige for foster.

#### **Reproduksjonsskadelige stoffer**

For å plassere reproduksjonsskadelige stoffer i kategori 1 eller 2 er det nødvendig å dokumentere at reproduksjonsparametere eller foster er mer følsomme for toksiske effekter enn voksne organismer. I følge Johnson *et al.*<sup>1</sup> kan foster være mer følsomt enn voksen organisme blant annet:

1) Ved at stoffer forstyrrer utviklingshendelser/prosesser som er unike for embryo. Det kan i tillegg være strukturdannelser eller reseptorsystemer som embryoet er mer avhengig av enn den voksne organismen. Misdannelser som gis av disse stoffene vil generelt være begrenset av lokalisering av utviklingshendelsen(e) som forstyrres, og om de(n) blir permanent. En slik forstyrrelse for en kort periode kan ha store konsekvenser for embryo, mens voksen organisme blir upåvirket.

Det er nylig publisert en studie som viser at det hormonhermende plantevernmidlet vinklozolin kan virke gjennom en mekanisme som er unikt for embryoutvikling og som kan ha konsekvenser for flere generasjoner. Ved endret DNA-metylering i hanneres kjønnseller ble det observert nedsatt sædkvalitet og økt infertilitet i F<sub>1</sub> til F<sub>4</sub> generasjonene<sup>2</sup>.

---

\* Dette avsnittet er et notat fra Mattilsynet, med noen mindre endringer i ordlyd foretatt av faggruppen.

Dette har reist spørsmål om slike stoffer har en terskel for uønsket effekt, og om behovet for flere undersøkelser av dette stoffet og andre hormonhermende stoffer som linuron og procymidon. Mattilsynet er kjent med at det i forbindelse med diskusjonen av disse stoffene i EU har blitt påpekt at denne studien<sup>2</sup> bør tas hensyn til ved vurdering av hormonhermende stoffer.

2) Forstyrrelse av celledeling eller energimetabolisme kan gi misdannelser hos fosteret avhengig av eksponeringsgrad og -tidspunkt, dvs. fosterets utviklingsstadium ved eksponeringen over en viss terskel. Voksne organismer vil kunne tåle en kortvarig stans/forstyrrelse i celledeling og energimetabolisme, men disse prosessene er svært nødvendige og følsomme i embryoutviklingen.

3) Forstyrrelse av maternal homeostase kan gi effekt på fosterutvikling. I noen tilfeller ser man forbigående eller ingen merkbar toksisitet hos mor, mens det for embryo/foster kan gi alvorlige konsekvenser, inklusive død.

I retningslinjene for fastsettelse av ARfD anbefales det å benytte effekter på reproduksjon/foster som grunnlag når det er tilstrekkelig dokumentasjon for at reproduksjon/foster er mer følsom enn voksen organisme. Dette innebærer at stoffer som gir slike effekter betraktes som akutt helseskadelige for foster. I slike tilfeller har det noen ganger vært benyttet en ekstra usikkerhetsfaktor på 10 grunnet alvorlighetsgraden av effekten.

### **Kreftfremkallende stoffer**

Forskrift om klassifisering og merking av farlige kjemikalier sier følgende om kriterier for klassifisering i kategori 1 og 2 for kreft:

”Stoffer klassifiseres som kreftfremkallende i kategori 1 på grunnlag av epidemiologiske data og kategori 2 hovedsakelig på grunnlag av dyrestudier.

For klassifisering av stoffer i kategori 2 bør det foreligge:

Positive resultater for to dyrearter eller positivt resultat i en dyreart, sammen med støttende dokumentasjon som f. eks. gentoksisk aktivitet, metabolske eller biokjemiske studier, strukturlikhet med andre kjente kreftfremkallende stoffer eller data fra epidemiologiske studier som antyder en sammenheng mellom eksponering for stoffet og kreft”

Det er videre nevnt en rekke forhold som reduserer betydningen av dokumenterte effekter på forsøksdyr som blant annet:

”Ikke gentoksiske effekter i kortidsstudier *in vivo* og *in vitro*” og at

”det foreligger en sekundær vikiningsmekanisme hvorved effekten i praksis kan anses å forekomme når en vist terskeffekt for en dose overskrides (f. eks. hormonelle effekter på målorgan eller fysiologiske reguleringsmekanismer, kronisk stimulering av celledeling)”

Disse forholdene ser ut til å vektlegges mye i klassifiseringssammenheng slik at stoffer som tilfredsstillende disse to forholdene hovedsakelig plasseres i kategori 3. Som følge av dette ser det også ut til at plassering i kategori 2 er hovedsakelig forbeholdt stoffer som er kreftfremkallende og som også er klassifisert som mutagene eller har strukturell likhet med kjente mutagene karsinogener.

Enkelte kreftfremkallende stoffer i kategori 1 og 2 er, selv om de ikke er funnet gentoksiske, plassert i disse kategoriene basert på epidemiologiske data (kategori 1) eller fordi stoffet gir kreft i to dyrearter i flere organer (kategori 2).

Det er ut ifra vurdering av potens<sup>3</sup> grunn til å tro at stoffer som gir kreft i to arter i multiple organer ("transspecies, multiple site") og gentoksiske stoffer kan være høypotente.

### **Nordisk innspill til EU<sup>4</sup>**

I forbindelse med revidering av plantevernmiddeldirektivet i EU har nordiske land gitt innspill til kriterier for oppføring av stoffer på positivliste. I innspillet er det foreslått å inkludere kreftfremkallende og reproduksjonsskadelige stoffer i kategori 1 og 2 på Annex 1 til direktivet kun i tilfeller der eksponeringen er neglisjerbar.

### **VURDERING**

Faggruppens synspunkter er følgende:

#### **Reproduksjonsskadelige stoffer**

Det er flere eksempler fra humanmedisinen som viser at embryonal-/føtalperioden er spesielt følsom for kjemisk påvirkning. Doser av visse legemidler som ikke har vært toksiske for moren under svangerskapet har gitt alvorlige misdannelser hos avkommet. Eksempler på dette er talidomid, valproat, isotretinoin, litium og metimazol. Alvorlige reproduksjonstoksiske effekter hos avkom er også sett av miljøgifter som metylkvikksølv og furanholdige PCB-blandinger. For mange av disse utviklingsmessige effektene er imidlertid den underliggende skademekanisme ikke klart kjent, inklusive talidomid. Grunnlaget for utvikling og anvendelse av tester på fosterskade hos forsøksdyr er at embryonal-/føtalperioden er særlig følsom og at slike tester kan avdekke utviklingsmessig uheldige effekter som ikke kan påvises i tradisjonelle subkroniske og kroniske tester med forsøksdyr. Det er begrensede kvantitative data til å vurdere følsomhetsforskjeller når det gjelder fosterskadelige effekter hos forsøksdyr sammenlignet med mennesker. For noen stoffer er det kjente artsforskjeller mellom forsøksdyr, f.eks. er de fleste mus- og rottestammer lite følsomme for den fosterskadelige effekten av talidomid, mens innavlet Syrianhamster er ekstremt følsom<sup>5</sup>. Kanin er relativt følsom, mens ape er nesten like følsomt for talidomid som mennesket. Mennesket er altså mer følsomt for fosterskadelig effekt av talidomid enn de fleste forsøksdyr. En enkeltdose av talidomid inntatt på følsomt stadium i graviditeten (dag 24-29) er rapportert å ha gitt misdannelse (manglende armer/ben) hos barn. Et annet eksempel på ulik artsfølsomhet er isotretinoin som har en LOAEL for misdannelser ved 200 mg/kg/dag hos mus, 30 mg/kg/dag hos rotte, 10 mg/kg/dag hos kanin, 2,5 mg/kg/dag hos ape og 0,4 mg/kg/dag hos mennesker<sup>5</sup>. Med bakgrunn i den biologiske variasjonen i følsomhet, er det generelt antatt at mennesket kan være mer følsomt for fosterskadelige effekter enn forsøksdyr. Det benyttes derfor

usikkerhetsfaktorer ved vurdering av resultater fra forsøksdyr med hensyn til mulige tilsvarende effekter hos mennesker.

Fra studier med forsøksdyr er det kjent at misdannelser kan utløses ved kortvarige eksponeringer. Studier av fosterskade utføres med daglig eksponering i den perioden av drektigheten der organutviklingen skjer (organogenesen; hos rotte dag 6 til 15, kanin dag 6 til 18). Det er også vist at enkeltdoser kan føre til misdannelser hos forsøksdyr avhengig av stoffets potens, dose og tidspunkt for eksponering. En akutt referansedose (ARfD) basert på fosterskadelige effekter innebærer at slike effekter kan utløses ved en enkelt eksponering. Overskridelse av ARfD representerer derfor en reduksjon av sikkerhetsmarginen med hensyn på fosterskadelige effekter. Ved høye restmengder av et fosterskadelig stoff og derved en stor overskridelse av ARfD, kan det foreligge en reell risiko for utvikling av misdannelser dersom eksponering av en gravid kvinne finner sted i løpet av den følsomme organutviklingsperioden til fosteret.

Ettersom graden av eventuelle overskridelser av ARfD basert på fosterskadelige effekter er ukjent, bør det legges et forsiktighetsprinsipp til grunn. Det virker derfor fornuftig at man har en restriktiv vurdering av de stoffene som har tilstrekkelig dokumentasjon for å oppfylle kriteriene som fosterskadelige, det vil si de som er klassifisert som reproduksjonsskadelige stoffer 'R61 kan gi fosterskader (kategori 1 og kategori 2)', og som oppfyller kriteriene som "fosterskadelige stoffer". Faggruppe 2 mener at for slike stoffer er det tilstrekkelig å vurdere de iboende egenskapene til virksomt stoff og konkludere med at eventuell bruk av preparatet vil representere en høy helsemessig risiko. Det er imidlertid lite trolig at en tilvirker vil fremme søknad om godkjenning av et preparat med virksomt stoff som kan klassifiseres som reproduksjonsskadelig i kategori 1 eller 2, så denne vurderingen er kanskje kun av formell interesse.

### **Kreftfremkallende stoffer**

Kreftutvikling er en flertrinnsprosess som kan påvirkes av kjemiske stoffer på en rekke forskjellige måter. En bred definisjon av et kreftfremkallende stoff er en kjemisk forbindelse som kan øke forekomsten av svulster i enten forsøksdyr eller mennesker. Karsinogener kan kategoriseres som gentoksiske, det vil si slike som påvirker DNA (og kan enten være DNA-reaktive eller DNA-nonreaktive) eller ikke-gentoksiske (epigenetiske). Tradisjonelt har de DNA-reaktive kreftfremkallende stoffene blitt bedømt å ikke ha noen doseterskel for deres dose-responsammenhenger, det vil si at det teoretisk sett ikke er noen dose under hvilken det er null risiko. Det har derfor blitt benyttet eksponeringsmodeller som har antatt at dose-responsforløpet i lavdose-området er lineært, selv om en slik antagelse i praktiske sammenhenger sannsynligvis overestimerer risiko og er konservativ. I klassifiseringssammenheng vil et stoff som sikkert har ført til kreftutvikling i forsøksdyr og som er åpenbart gentoksiske, bli klassifisert som kreftfremkallende 'R45 (kategori 2)'. I vurdering av kreftfremkallende stoffers potens er en grunnleggende antagelse at det er en lineær sammenheng både med eksponeringsdose og eksponeringstid.

De fleste karsinogener, også de gentoksiske, må tilføres forsøksdyr gjennom mesteparten av levetiden for å føre til kreftutvikling. Potente, DNA-reaktive karsinogener kan utløse kreft ved kortere tids eksponering. Det foreligger ikke veldig mange tidsstudier av kreftfremkallende stoffer, særlig ikke av stoffer som er identifisert med moderne OECD-testretningslinjer. Det finnes imidlertid studier som har vist at en enkeltdose av gentoksiske nitrosamider kan føre til

utvikling av hjernekreft. Det er likevel grunn til å anta at svært korte eksponeringer, selv med middelspotente DNA-reaktive karsinogener, representerer liten kreftrisiko. Enkelteksponering for et DNA-reaktivt kreftfremkallende stoff vil derfor kun utgjøre en minimal risiko. Ut fra et forsiktighetsprinsipp er det likevel ikke noen grunn til å øke befolkningens belastning med DNA-skadende forbindelser. Det er derfor Faggruppe 2 sin bedømming at det for slike stoffer er tilstrekkelig å vurdere de iboende egenskapene til et aktivt stoff og konkludere med at eventuell bruk av et slikt stoff kan representere en høy risiko ut fra et helsemessig ståsted. En slik vurdering er kanskje kun av formell interesse, all den stund det virker lite trolig at en tilvirker vil fremme søknad om godkjenning av et preparat inneholdende et aktivt stoff som kan klassifiseres som kreftfremkallende i kategori 1 eller 2.

## KONKLUSJON

VKMs Faggruppe 2 er av den oppfatning at bruk av stoffer klassifisert som reproduksjonsskadelig i kategori 1 eller 2 og/eller kreftfremkallende i kategori 1 eller 2, kan representere en høy helserisiko.

## VURDERT AV

Faggruppe for plantehelse, plantevernmidler og rester av plantevernmidler:

Erik Dybing (leder), Ole Martin Eklo, Hans Ragnar Gislerød, Trond Hofsvang, Edel Holene, Torsten Källqvist, Edgar Rivedal, Janneche Utne Skåre, Leif Sundheim, Line Emilie Sverdrup, Anne Marte Tronsmo, Steinar Øvrebø.

Koordinator fra sekretariatet:

Elin Thingnæs og Stine Husa.

## TAKK TIL

*Ad hoc*-ekspert Jan Ludvig Lyrche takkes for sitt bidrag til VKMs faglige vurdering av reproduksjonsskadelige og kreftfremkallende stoffer i kategori 1 og 2.

## REFERANSER

- 1) Johnson EM, Christian MS, Dansky L, Gabel BEG. Use of the adult developmental relationship in prescreening for developmental hazards. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis* 1987; 7: 273-285.
- 2) Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 2005; 3: 1466-1469.
- 3) Dybing E, Sanner T, Roelfzema H, Kroese D, Tennant RW. T25: A simplified carcinogenic potency index: Description of the system and study of correlations between carcinogenic potency and species/site specificity and mutagenicity. *Pharmacology and toxicology* 1997; 80: 272-279.
- 4) Nordic/Baltic proposal for changes in Directive 91/414/EEC: Health criteria for Annex I decisions of active substances in plants protection products. *Ikke publisert*.
- 5) Schardein JL. Chemically induced birth defects. *WIL Research Laboratories, Inc. Ashland, Ohio (3.utg) 2000*.