



**Uttalelse fra Faggruppe for plante
helse, plantevernmidler og rester av plantevernmidler i
Vitenskapskomiteen for mattrygghet**

15. juni 2006

**Risikovurdering av bruk av plantevernmidlet Sencor WG -
metribuzin**

SAMMENDRAG

Godkjenningsperioden til Sencor WG utløp 30. september 2005 og preparatet er til revurdering i Mattilsynet. Mattilsynet har i den forbindelse bedt VKM å gjøre en vurdering av både helse- og miljørisiko for brukerne og miljørisiko ved bruk av Sencor WG, med hensyn til egenskapene til virksomt stoff, formuleringsstoffer og preparat. Virksomt stoff i Sencor WG er metribuzin. Preparatet søkes godkjent til bruk som ugrasmiddel i potet og gulrot. Risikovurderingen av preparatet ble behandlet av Faggruppe for plante- og plantevernmidler og rester av plantevernmidler (Faggruppe 2) på møte 30. september 2005 og 4. mai 2006. Sencor WG, med virksomt stoff metribuzin, er farlig ved svelging. I et akutt nevrotoksisitetsforsøk med rotter ble det observert kliniske sentralnervøse tegn. I et 3-mnd forsøk på hund er det sett alvorlige effekter som tegn på anemi, beinmargsforandringer, leverbetennelse, og blødninger i hjertemuskelen. I 2-års forsøk med rotte er redusert kroppsvekt kritisk effekt. Det er ikke holdepunkter for at Sencor WG er fosterskadelig i doser som ikke er toksiske for moryrene. Det er faggruppen sin oppfatning at: 1) Sencor WG kan medføre middels risiko for skadelige effekter på human helse når preparatet anvendes med anbefalt dosering og bruk av egnet verneutstyr i henhold til etiketten. 2) Sannsynligheten for utlekking til grunnvann og overflatenært grunnvann vurderes som middels til stor i områder med sandjordtyper med lite organisk materiale. 3) Den omsøkte bruk av Sencor WG vil medføre middels risiko for negative effekter på akvatisk miljø, minimal risiko for negative effekter på fugl, meitemark og bier og liten risiko for negative effekter på leddyr knyttet til plantematerialet i sprøytet område.

BAKGRUNN

I prosessen med å vurdere søknader om godkjenning av plantevernmidler skal VKM foreta risikovurderingene, jfr. Forskrift om plantevernmidler § 4. Mattilsynet, Nasjonalt senter for planter og vegetabilsk mat, Seksjon plantevernmidler, 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 6. september 2005 i oppdrag av Mattilsynet å gjøre en risikovurdering av bruk av plantevernmidlet Sencor WG. Risikovurderingen av preparatet ble behandlet på møte i VKMs Faggruppe 2 den 30. september 2005 og oversendt Mattilsynet i etterkant av møtet. Mattilsynet har ikke fattet endelig vedtak i saken, men fremmet isteden en ny bestilling til VKM 16. november 2005. Risikovurderingen av preparatet ble behandlet på ny på møte i faggruppen den 4. mai 2006.

OPPDRAK FRA MATTILSYNET

Oppdraget per 16. november 2005 lyder som følger: ” Sencor WG er godkjent som ugrasmiddel i potet og gulrot. Godkjenningsperioden utløp 30.9.2005 og preparatet er til revurdering i Mattilsynet. Sencor WG ble tatt opp på møtet med VKM den 30.09.05. Mattilsynet har ikke fattet et endelig vedtak i saken, da vi vil fremme ny bestilling til VKM.

Mattilsynet ønsker i denne forbindelse en ny vurdering av:

- helserisiko for brukerne av Sencor WG med hensyn til egenskapene til virksomt stoff, formuleringsstoffer og preparatet. Mattilsynet ønsker herunder en uttalelse om:
 - de iboende egenskapene til preparatet er alvorlige.
 - helseeffektene i forhold til begrensningene i modellberegningene.
- miljørisiko mht egenskapene til virksomt stoff, formuleringsstoffer og preparatet. Mattilsynet ønsker herunder en uttalelse om:
 - risikoen for effekter i vann.
 - mobiliteten til metribuzin og dennes metabolitter under norske forhold, særlig med tanke på grunnvannsforurensning i sårbare potetdistrikt som f. eks Solør-området og de mange funn i JOVA-programmet.”

BAKGRUNSDOKUMENTASJON FOR RISIKOVURDERINGEN

Faggruppens risikovurdering er basert på Mattilsynets vurdering av tilvirkers dokumentasjon, utarbeidet av Mattilsynet, Nasjonalt senter for planter og vegetabilsk mat, Seksjon plantevernmidler. Vurderingen av tilvirkers dokumentasjon vil publiseres av Mattilsynet sammen med offentliggjøring av Mattilsynets vedtak i saken (<http://www.mattilsynet.no>).

RISIKOVURDERING HELSE

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.

Fareidentifisering og farekarakterisering helse

Faggruppen har gjennomgått forelagt dokumentasjon og påpeker følgende iboende egenskaper til preparatet/virksomt stoff:

Oral absorpsjon settes til 60 % basert på mengden metribuzin skilt ut via urin samt mengden cystein-konjugater funnet i avføringen. Dette har innvirkning på beregning av AOEL.

Metribuzin er funnet akutt toksisk ved svelging. Faggruppen finner det akseptabelt å bruke akuttforsøk med Sencor 75 DF i risikovurderingen av Sencor WG, ut fra en sammenlikning av sammensetningen av de to preparatene. I et akutt nevrotoksisitetsforsøk med rotter ble det observert kliniske sentralnervøse tegn som nedsatt motorisk aktivitet, senkede øyelokk og redusert kroppstemperatur med NOAEL på 2,0 mg/kg kv/dag.

I forsøk for subkronisk og kronisk toksisitet er blod, lever og skjoldbruskkjertel (thyroidea) målorgan for toksisitet hos rotte, mus og hund. Laveste NOAEL ble funnet i 2-års forsøk med rotte og var henholdsvis 1,3 mg/kg kv/dag (hyperplasi i skjoldbruskkjertelen hos hannrotter) og 1,6 mg/kg kv/dag (redusert kroppsvekt hos hunnrotte). Denne siste effekten legges til grunn ved fastsettelse av ADI. Det er kjent at rotter er mer følsomme enn mennesker for effekter som skyldes endringer i tyroidhormonbalansen. I et supplerende 2-års forsøk på hund ble det sett dødsfall ved ca. 55 mg/kg kv/dag.

I et 3-mnd forsøk på hund av nyere dato er det ved doser på 26-30 mg/kg kv/dag sett alvorlige effekter som tegn på anemi, beinmargsforandringer, leverbetennelse, og blødninger i hjertemuskelen. Økt levervekt og betennelsesliknende forandringer i lever ble sett hos hannhunder ved 8,4 mg/kg kv/dag, mens ingen effekter ble sett ved 2,0 mg/kg kv/dag. Faggruppen legger dette forsøket til grunn ved fastsettelse av AOEL.

I et 2-generasjonsforsøk med rotte settes NOAEL til 30 ppm (2 mg/kg kv/dag) for avkom, basert på økning av dødelighet (flere enn 2 dødfødte/døde avkom innen dag 4 etter fødsel) i F1 kull. Det er ikke holdepunkter for at metribuzin er fosterskadelig i doser som ikke er toksiske for morddyrene.

Nasjonale normer

ADI

ADI (akseptabelt daglig inntak) for metribuzin settes til 0,016 mg/kg kv/dag på bakgrunn av 2-års forsøk hos rotte med redusert kroppsvekt hos hunnrotte som kritisk effekt, NOAEL på 1,6 mg/kg kv/dag og en usikkerhetsfaktor på 100.

JMPR (FAO/WHO Joint Meetings on Pesticide Residues) og EU har ikke angitt ADI for metribuzin

AOEL

AOEL (akseptabelt yrkeseksponeringsnivå) for metribuzin settes til 0,01 mg/kg kv/dag på bakgrunn av 3-mnd forsøket i hund med leverpåvirkning som kritisk effekt, NOAEL på 2,0 mg/kg kv/dag for hannhund, en usikkerhetsfaktor på 100, samt en korrigering for oral absorpsjon på 60 %.

EU har ikke angitt AOEL for metribuzin.

ARfD

ARfD (akutt referansedose) for metribuzin settes til 0,02 mg/kg kv på bakgrunn av akutt nevrotoksisitetsforsøk med kliniske sentralnervøse tegn som kritisk effekter, NOAEL 2,0 mg/kg kv/dag, og en usikkerhetsfaktor på 100.

EU og JMPR har ikke angitt ARfD for metribuzin.

Eksponeringsvurdering helse

Yrkeseksponering

Dermal absorpsjon settes til 50 % for konsentrat og 70 % for fortynnet løsning, basert på både *in vivo* forsøk i rotte og *in vitro* forsøk der man har benyttet epidermismembran fra rotte- og menneskehud.

Eksponering ved bruk av plantevernmidlet er beregnet i tysk monografi 2004 ved hjelp av UKPoem, tysk modell og Europoem. Eksponeringen ved bruk av plantevernmidlet med traktormontert sprøyte og med fullt verneutstyr (den tyske modellen) er beregnet til 0,056 mg/kg kv/dag (75-persentilen), sprøyteareal 200 daa.

Det er vedlagt data fra yrkeseksponering med reelle målinger (annet virksomt stoff og annen formulering). Ved å kombinere data fra reelle målinger og modellberegning av inhalasjon ved blanding og fylling for å ta hensyn til at virksomt stoff og formulering er forskjellig fra Sencor preparatet blir eksponeringen 0,0095 mg/kg kv dag (geometrisk gjennomsnitt). Det er benyttet 50 % dermal absorpsjon. Basert på 75-persentilen har faggruppen beregnet at tilsvarende verdi blir 0,018 mg/kg kv/dag. Faggruppen er usikker på relevansen av disse målingene da de bygger på et annet virksomt stoff og formulering.

Det er ikke innlevert undersøkelser eller eksponeringsberegninger som viser eksponering ved opphold i og/eller arbeid med sprøytet kultur. Dette er akseptabelt siden det ikke er aktuelt med håndtering av de ulike kulturene like etter sprøyting.

Faggruppen viser til beregninger utført i tysk monografi fra 2004, for personer som oppholder seg i området ved sprøyting. Beregningene viser at det ikke skal være noen økt helserisiko for disse. Beregningene tar utgangspunkt i 5 ganger så høy dose som er tillatt i Norge.

Eksponering for rester i produkter til konsum

Inngår ikke i bestillingen.

Risikokarakterisering helse

Helserisiko som følge av yrkeseksponering

Faggruppen baserer sin vurdering av yrkeseksponering på modellberegninger (Europoem, UKPoem, tysk modell). Disse modellene har begrensninger fordi de baserer seg på skjematisk angivelser av kjemisk tilstandsform, forutsetter 100 % absorpsjon ved inhalasjon, er i liten grad tilpasset norske forhold og er ikke validert i tilstrekkelig grad. I mangel av spesifikke eksponeringsdata legger allikevel Faggruppen modellberegningene til grunn for sine vurderinger.

Ut fra yrkeseksponeringsmodellene overskrides AOEL (0,01 mg/kg kv/dag) ved bruk av tysk modell med 460 %. Det foreligger ikke beregninger for Europoem og UKPoem på grunn av begrensninger i datagrunnlaget. Ved en blanding av modellberegninger og reelle målinger (75-persentilen for begge) av yrkeseksponering med et annet preparat (annen formulering og virksomt stoff) har man beregnet eksponering som overskrider AOEL med 80 %. En samlet vurdering av den yrkesmessige eksponeringssituasjonen ved bruk av Sencor WG tilsier at sikkerhetsmarginen i forhold til AOEL ved bruk av angitt verneutstyr er utilstrekkelig. Faggruppen mener derfor at Sencor WG kan medføre middels risiko for skadelige effekter på

human helse når preparatet anvendes med anbefalt dosering og bruk av egnet verneutstyr i henhold til etiketten.

Helserisiko som følge av rester i produkter til konsum

Inngår ikke i bestillingen.

Bakgrunnsdokumentasjonens kvalitet:

Faggruppe 2 er av den oppfatning at den foreliggende dokumentasjonen er tilstrekkelig til å foreta en helserisikovurdering av virksomt stoff og preparat ved yrkeseksponering.

RISIKOVURDERING MILJØ

Plantevernmidlers skjebne i miljøet og mulige skadelige effekter på naturmiljøet testes i en rekke laboratorie- og feltundersøkelser. Ut fra dette fastsettes grenseverdier for eksponering som ikke innebærer sannsynlighet for skade i akvatisk og terrestrisk miljø. Disse grenseverdiene benevnes PNEC (Predicted No Effect Concentration). PNEC-verdiene er beregnet fra verdier for akutt toksisitet (EC50 eller LC50-verdier) eller kronisk toksisitet (NOEC-verdier) fra tester gjennomført i laboratoriet eller i feltstudier, ved bruk av usikkerhetsfaktorer. Usikkerhetsfaktorene er satt lik EUs anbefalte nivåer for TER (Toxicity Exposure Ratio = toksisitet : eksponering) for plantevernmidler. PNEC-verdiene holdes deretter opp mot forventede eksponeringskonsentrasjoner i terrestrisk og akvatisk miljø, som beregnes for standard scenarier. Risiko for toksiske effekter på bier og andre leddyr i terrestrisk miljø vurderes etter andre kriterier, som er spesifisert under kapitlet med grenseverdier. I tillegg vurderes plantevernmidlets skjebne i miljøet med hensyn på persistens og utlekking til overflatevann og grunnvann.

Fareidentifisering og farekarakterisering miljø

Rådet for plantevernmidler forutsatte i sin helhetsvurdering av plantevernmidlet i 1998 at målte konsentrasjoner av metribuzin i miljøet ville gå ned som følge av reduserte bruksdoser. Funn av rester i det norske overvåkingsprogrammet JOVA siden den gang tyder ikke på at funnfrekvensen og konsentrasjonene i overflatevann har gått ned, men i grunnvann ser det ut til å være noe nedgang. De mange funnene i overflatevann også utover høsten og påfølgende vår før ny sprøyting, tyder på høyt utvaskingspotensial og høyere persistens enn laboratedata tilsier.

Basert på overvåkingsresultater (JOVA), simuleringer og observasjoner fra et forskingsprosjekt i Grue vurderes sannsynligheten for utlekking til grunnvann og overflatenært grunnvann som middels til stor i områder med sandjordtyper med lite organisk materiale. Sannsynligheten for avrenning til overflatevann via dremsvann vurderes også som stor.

Det er noe usikkerhet knyttet til mobilitet av metribuzin og utlekking av metabolittene DK-metribuzin og DADK-metribuzin under norske forhold. Imidlertid viser en dansk undersøkelse utlekking av begge metabolittene nedover i jordsjiktet.

For fugl er metribuzin moderat toksisk til akutt toksisk (men lite toksisk i diettstudie). Metribuzin har toksiske effekter ved relevante doser på en del leddyr, og er moderat akutt

toksisk for meitemark. Metribuzin er ekstremt toksisk for alger og meget toksisk for vannplanter.

Beregnet grenseverdi

Terrestrisk miljø

Metribuzin

Grenseverdi for akutt oral toksisitet av metribuzin på fugl er beregnet til 16,4 mg/kg kv basert på laveste LD50-verdi for vaktel (*Colinus virginianus*, LD50 = 164 mg/kg kv) og usikkerhetsfaktoren 10 i henhold til gjeldende praksis i EU.

Tilgjengelige data for akutt toksisitet overfor meitemark (*Eisenia fetida*) viser en 14 d LC50 = 427 mg/kg. I henhold til gjeldende regelverk skal TER for akutt eksponering av meitemark være høyere enn 10. Dette gir en grenseverdi på 42,7 mg/kg.

Toksisiteten for bier er lav og grenseverdien er derfor ikke beregnet.

Metabolitter

Relevante metabolitter av metribuzin er mindre toksiske for leddyr og meitemark enn morstoffet. Modellberegninger for metribuzin vil derfor også ta høyde for effekter av metabolittene. Med de eksponeringsmodeller som benyttes vil dermed ikke metabolittene medføre risiko dersom grenseverdien for metribuzin ikke overskrides. Grenseverdier for toksiske effekter av metabolitter på terrestriske organismer er derfor ikke beregnet.

Preparatet Sencor WG

Tilgjengelige effektstudier på preparatnivå viser >85 % dødelighet for rovmidd, snylteveps og mariehøne ved doseringsnivåer som er anbefalt i Norge. Dette er høyere enn EUs anbefalte grenseverdi på 30 %.

Akvatisk miljø

Metribuzin

Alger er den mest følsomme organismegruppen i akvatisk miljø. Den laveste EC50-verdien for hemming av veksthastighet av grønnalger er 22 µg/l. Grenseverdi for akvatisk toksisitet er beregnet til 2,2 µg/l basert på laveste EC50 (alger). Usikkerhetsfaktoren er satt til 10 i henhold til rådende praksis i EU. Et mikrokosmosstudium er vurdert i EU-addendum. I dette dokumentet ble NOAEC beregnet til 18 µg/l som ble anbefalt brukt med en usikkerhetsfaktor 10, slik at studien underbygger grenseverdien basert på laboratorieforsøk med alger.

Metabolitter

Relevante metabolitter av metribuzin er mindre toksiske for akvatiske organismer enn morstoffet. Grenseverdi for toksiske effekter på vannlevende organismer er derfor ikke beregnet.

Preparatet Sencor WG

Toksisiteten av preparatet Sencor WG er ikke høyere enn hva som kan forklares av innholdet av metribuzin. Grenseverdi for toksiske effekter på vannlevende organismer er derfor ikke beregnet.

Eksponeringsvurdering miljø

Eksponeringsanalysene er basert på bruk av Sencor WG i kulturer av potet på friland, hvor dosen er 21,2 g virksomt stoff/daa. I andre relevante kulturer (gulrot) er bruksdosen lavere.

Metribuzin

PIEC (forventet initialkonsentrasjon i miljøet) i jord, basert på parametere for et standardscenario for sprøyting uten plantedekke, blir 0,28 mg/kg. Faren for akkumulering i jord anses som lav.

PIEC i vann som følge av avdrift varierer fra 1,96 µg/l til 0,07 µg/l ved sprøytefri sone på henholdsvis 1 og 30 m. PIEC som følge av overflateavrenning er beregnet til 0,53 µg/l.

Data fra JOVA viser mange funn av metribuzin i overflatevann. Det er også gjort enkelte funn over forventet grenseverdi for toksiske effekter (2,2 µg/l), dette til tross for at preparatet har hatt en sikkerhetssone på 10 m under sprøyting.

Estimert daglig opptak for fugl er beregnet til 14,0 mg/kg kv.

Metabolitter

Ikke relevant.

Preparatet Sencor WG

Ikke relevant.

Risikokarakterisering miljø

Terrestrisk miljø

For fugl og meitemark viser modellberegninger en eksponering for metribuzin som er lavere enn grenseverdien for akutt toksisitet. Metribuzin er videre lite kronisk toksisk for fugl og meitemark og lite toksisk for bier. Risiko for toksiske effekter av metribuzin på fugl, meitemark og bier anses dermed å være minimal.

Tester på preparatnivå (med relevante bruksdoser) viser betydelig risiko for toksiske effekter på leddyr som er til stede på sprøytetidspunktet. Det er imidlertid lite sannsynlig at organismer knyttet til plantematerialet påvirkes da kulturen blir sprøytet før bladverk er til stede.

Relevante metabolitter av metribuzin medfører ikke noen tilleggssisiko i forhold til det aktive stoffet metribuzin.

Preparatet Sencor medfører ikke noen tilleggssisiko i forhold til det aktive stoffet metribuzin.

Akvatisk miljø

Standard-scenarier for eksponering av akvatisk miljø som følge av avdrift og overflateavrenning viser at konsentrasjoner av metribuzin i overflatevann vil være lavere enn grenseverdien for akutte effekter på vannlevende organismer.

På bakgrunn av at overvåkingsdata viser overskridelser, kan det allikevel foreligge en middels risiko for negative effekter av metribuzin i vann.

Relevante metabolitter av metribuzin medfører ikke noen tilleggssisiko i forhold til det aktive stoffet metribuzin.

Preparatet Sencor medfører ikke noen tilleggssisiko i forhold til det aktive stoffet metribuzin.

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 miljø/økotoksikologiske effekter.

KONKLUSJON (HELSE OG MILJØ)

VKMs Faggruppe 2 konkluderer som følger:

Sencor WG, med virksomt stoff metribuzin, er farlig ved svelging. I et akutt nevrotoksisitetsforsøk med rotter ble det observert kliniske sentralnervøse tegn. I et 3-mnd forsøk på hund er det sett alvorlige effekter som anemi, beinmargsforandringer, leverbetennelse, og blødninger i hjertemuskelen. I 2-års forsøk med rotte er redusert kroppsvekt kritisk effekt. Det er ikke holdepunkter for at Sencor WG er fosterskadelig i doser som ikke er toksiske for morddyrene.

Sencor WG kan medføre middels risiko for skadelige effekter på human helse når preparatet anvendes med anbefalt dosering og bruk av egnet verneutstyr i henhold til etiketten.

Basert på overvåkingsresultater (JOVA), simuleringer og observasjoner fra et forskingsprosjekt i Grue vurderes sannsynligheten for utlekking til grunnvann og overflatenært grunnvann som middels til stor i områder med sandjordtyper med lite organisk materiale. Sannsynligheten for avrenning til overflatevann via dremsvann vurderes som stor. Det er noe usikkerhet knyttet til mobilitet av metribuzin og utlekking av metabolittene DK-metribuzin og DADK-metribuzin under norske forhold. Imidlertid viser en dansk undersøkelse utlekking av begge metabolittene nedover i jordsjiktet.

Den omsøkte bruk av Sencor WG vil medføre middels risiko for negative effekter på akvatisk miljø, minimal risiko for negative effekter på fugl, meitemark og bier og liten risiko for negative effekter på leddyr knyttet til plantematerialet i sprøytet område.

VURDERT AVFaggruppe for plantehelse, plantevernmidler og rester av plantevernmidler:

Erik Dybing (leder), Ole Martin Eklo, 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.

VEDLEGG

Mattilsynets vurdering av plantevernmidlet Sencor WG – metribuzin, vedrørende søknad om godkjenning, 2005