



## Uttalelse fra Faggruppe for plantevernmidler i Vitenskapskomiteen for mattrygghet

21. januar 2008

### Risikovurdering av plantevernmidlet Ranman TwinPack med det virksomme stoffet cyazofamid

#### 1. SAMMENDRAG

Ranman TwinPack er et nytt soppmiddel med et nytt virksomt stoff, cyazofamid. Preparatet består av 2 flasker, en med cyazofamid i et suspensjonskonsentrat og en med en additiv (et sprede-/klebemiddel). Preparatet er søkt brukt i potet. Mattilsynet har i den forbindelse bedt VKM å gjøre vurdering av miljørisiko med hensyn til egenskapene til virksomt stoff og preparat, samt en vurdering av helserisiko med hensyn til egenskapene til virksomt stoff, formuleringsstoffer og preparat. Mattilsynet ønsker også en uttalelse om de iboende egenskapene til preparatet. Risikovurderingen av preparatet ble vedtatt av Faggruppe for plantevernmidler (Faggruppe 2) på et møte 7. desember 2007. Det er VKM Faggruppe 2 sin oppfatning at: 1) Virksomt stoff cyazofamid har meget lav akutt giftighet ved svelging, hudkontakt og inhalasjon. Det er ikke irriterende for øyne og hud og er ikke funnet allergifremkallende. Cyazofamid gir ikke skade på arvematerialet. Det er ikke funnet at cyazofamid gir alvorlige kroniske effekter, kreft eller reproduksjonsskader. 2) Flasken med suspensjonskonsentratet (cyazofamid + formuleringsstoffer) og flasken med sprede-/klebemiddelet (blandingsforhold 4:3) kan gi alvorlig øyeskade hvis man får denne blandingen i øyet. 3) Faggruppen vurderer risikoen for effekter av cyazofamid på fugl og pattedyr som minimal. Tilsvarende vurderer Faggruppen risikoen for effekter på meitemark, bier og andre leddyr som minimal. Faggruppen vurderer risikoen for effekter av cyazofamid på akvatiske organismer som liten uten bruk av sikkerhetssoner. 4) Metabolitten CTCA har vist lav nedbrytning og synes relativt persistent i jord. Det kan være en fare for akkumulering. 5) 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 dette forsøket foreligger imidlertid ikke. På bakgrunn av dette kan ikke Faggruppen utføre en fullstendig risikovurdering ved bruk av preparatet. For å kunne gjøre dette, må det fremlegges mer utførlig dokumentasjon på sprede-/klebemiddelet. Sprede-/klebemiddelet er også ufullstendig undersøkt når det gjelder økotoksiske effekter i terrestrisk miljø og kroniske studier på fugl, pattedyr og meitemark må legges frem før en fullstendig miljørisikovurdering kan utføres.

## 2. 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 25. oktober i 2007 i oppdrag av Mattilsynet å gjøre en helse- og miljørisikovurdering av bruk av plantevernmidlet Ranman TwinPack med det virksomme stoffet cyazofamid. Risikovurderingen av preparatet ble vedtatt på møte i VKMs Faggruppe 2 den 7. desember 2007.

## 3. OPPDRAG FRA MATTILSYNET

Oppdraget lyder som følger: ”Ranman TwinPack er et nytt soppmiddel med et nytt virksomt stoff, cyazofamid. Preparatet består av 2 flasker, en med cyazofamid og formuleringsstoffer, og en med en additiv (et sprede-/klebemiddel). Preparatet er søkt brukt i potet.

Mattilsynet ønsker i denne forbindelse en vurdering av:

- Helse- og miljørisiko for brukere av Ranman TwinPack med hensyn til egenskapene til det virksomme stoff, formuleringsstoffer og preparat. Mattilsynet ønsker også en uttalelse om de iboende egenskapene til preparatet, og spesielt for additiven i egen flaske. Hvor relevante er effektene sett i akutt og subakutte inhalasjonsforsøk på rotte i relasjon til mennesket?
- Miljørisiko med hensyn til egenskapene til virksomt stoff og preparatet.

## 4. RISIKOVURDERING

### 4.1. Bakgrunnsdokumentasjon

Faggruppens risikovurdering er basert på Mattilsynets sammenstilling og vurdering av tilvirkers dokumentasjon m.m.. Mattilsynets rapport er i dette tilfellet utarbeidet som del av et nordisk-baltisk samarbeid for utveksling av preparatvurderinger i henhold til EU-regelverket. Alle data, informasjon, utregninger og vurderinger som inngår i de første trinnene av en risikovurdering (fareidentifisering, farekarakterisering og eksponeringsvurdering) er sammenstilt i denne rapporten. Mattilsynets vedtak i saken vil bli publisert på deres nettsider (<http://www.mattilsynet.no>).

### 4.2. 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 (2007). 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 (2007). 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 beskrive risiko ved yrkeseksponering benytter Faggruppen en skala. Skalaen er basert på forholdet mellom eksponering beregnet ved hjelp av modeller og AOEL (Acceptable Operator Effect Level). Eksponeringsberegningene inkluderer bruk av nødvendig verneutstyr.

Følgende skala benyttes:

Svært stor risiko	mer enn 500 % av AOEL
Betydelig risiko	300 – 500 % av AOEL
Middels risiko	150-300 % av AOEL
Liten risiko	110-150 % av AOEL
Minimal risiko	ingen overskridelser av AOEL

I tillegg til å legge denne skalaen til grunn tar også Faggruppen hensyn til de iboende egenskapene til stoffet som vurderes. Har stoffet alvorlige iboende egenskaper (som reproduksjonstoksisk eller kreftfremkallende (ikke-gentoksisk mekanisme)) skal dette også tas med i betraktning når graden av risiko skal fastsettes. Det kan i praksis bety at hvis et stoff har alvorlige iboende egenskaper kan det flyttes opp til høyere risikotrinn på skalaen.

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.

### **4.3. Faggruppens vurdering helse**

#### ***4.3.1. Humantoksikologisk oppsummering/iboende egenskaper***

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

#### Cyazofamid

Cyazofamid har meget lav akutt giftighet ved svelging, hudkontakt og inhalasjon. Det er ikke irriterende for øyne og hud og er ikke funnet allergifremkallende. Cyazofamid gir ikke skade på arvematerialet. Det er ikke funnet at cyazofamid gir alvorlige kroniske effekter, kreft eller reproduksjonsskader. Målorganer for toksiske effekter ved kort- og langtidsforsøk er lever og nyrer.

Ved lave doser kan cyazofamid fullstendig tas opp, mens ved høye doser passerer stoffet hovedsakelig uforandret gjennom mage-tarm-kanalen. Cyazofamid hydrolyseres til metabolitten CCIM og det er antatt at det er denne metabolitten som tas opp fra mage-tarm-kanalen og metaboliseres videre. CCIM er mer toksisk enn morstoffet med en LD50 i rotter på 324 mg/kg kv i hanner og 443 mg/kg kv i hunner. Utskillelsen er noe langsommere i hanner enn i hunner og hannene er også funnet mer følsomme med hensyn på nyreeffekter i korttidsforsøk. Metabolismen er tilnærmet lik ved enkel og gjentatt dosering.

ADI foreslås til 0,17 mg/kg kv/dag basert på lever- og nyreeffekter i et 2-årsstudium på rotter med NOAEL på 17 mg/kg kv/dag og en usikkerhetsfaktor på 100.

AOEL foreslås til 0,3 mg/kg kv/dag basert på nyreeffekter i et 90-dagersforsøk i rotte med en NOAEL på 3 mg/kg kv/dag og en usikkerhetsfaktor på 100.

ARfD er ikke aktuelt siden aktivt stoff har lav akutt toksisitet.

#### Preparat (inkludert sprede-/klebemiddel)

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

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 ble rapportert om nedsatt bloddannelse og nyrefunksjon, samt effekter på blant annet leveren, skjoldbruskkjertelen, testikler og ovarier. Mikroskopiske forandringer ble sett i testikler, ovarier og skjoldbruskkjertelen ved den laveste dosen på 97 mg/kg kroppsvekt/dag. En fullstendig rapport fra dette rotteforsøket 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.

### **4.3.2. Risikokarakterisering helse**

#### Helserisiko som følge av yrkeseksponering

Det er ikke mulig å utføre en risikovurdering på grunn av ufullstendig dokumentasjon for sprede-/klebemiddel i Ranman TwinPack.

#### Helserisiko som følge av rester i produkter til konsum

Inngår ikke i bestillingen

## **4.4. Faggruppens vurdering miljø**

### **4.4.1. Oppsummering av økotoksiske egenskaper og skjebne i miljø**

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

Cyazofamid nedbrytes relativt raskt i jord til tre hovedmetabolitter: CCIM, CCIM-AM og CTCA. CCIM og CCIM-AM nedbrytes relativt raskt, mens CTCA har vist lav nedbrytning i jordtyper utført på laboratoriet og synes relativt persistent i jord (DT50 267-487 dager).

Alle studier og modelleringer har vist at cyazofamid og dets metabolitter ikke lekker til grunnvann i konsentrasjoner over 0,1 µg/L som et årlig gjennomsnitt.

Cyazofamid brytes raskt ned i vannfasen i vann/sediment studier. I sediment er det funnet betydelige mengder av stoffet etter 100 dager. Primærnedbrytningen av stoffet i hele vann/sediment system er middels ((DT50 11-16.5 dager) og mineraliseringen er vist å være ubetydelig.

#### **4.4.2. Risikokarakterisering miljø**

Faggruppen legger eksponerings- og dose-responsvurderingene presentert i Mattilsynets sammenstilling og vurdering av tilvirkers dokumentasjon til grunn for risikokarakterisering av plantevernmidlets økotoksiske effekter i terrestrisk og akvatisk miljø:

#### **Cyazofamid**

##### Økotoksiske effekter i terrestrisk miljø

Akutt, korttids- og langtidseksponering av cyazofamid har vist lav toksisitet på fugler og pattedyr. Eksponeringsberegninger viste ingen overskridelse av grenseverdier verken for akutt og kronisk toksisitet. Faggruppen vurderer risikoen for effekter av cyazofamid på fugl og pattedyr som minimal. Tilsvarende vurderer Faggruppen risikoen for effekter på meitemark, bier og andre leddyr som minimal.

##### Økotoksiske effekter i akvatisk miljø

Akutt toksisitet til cyazofamid til akvatiske organismer er høy. Toksisiteten til metabolittene CTCA og CCIM-AM er lav og metabolitten CCIM er moderat toksisk til fisk og giftig for invertebrater og alger. Eksponeringsberegninger for cyazofamid gjennomført for fisk og dafnier viste små overskridelser av grenseverdiene, men innenfor vannløsligheten av stoffet har man ikke akutt giftighet for dafnier og fisk. Faggruppen vurderer risikoen for effekter av cyazofamid på akvatiske organismer som liten selv uten bruk av sikkerhetssoner under sprøyting.

#### **Preparat (inkludert sprede-/klebemiddelet)**

##### Økotoksiske effekter i terrestrisk miljø

Kronisk giftighet av preparatet er ikke undersøkt separat, men korttidsstudier ovenfor fugl indikerer adferdsendringer som ikke er observert i tester med virksomt stoff. Korttidsforsøk med rotte har vist alvorlige systemiske effekter (se avsnitt 4.3.1) av sprede-/klebemiddelet. På bakgrunn av dette kan ikke Faggruppen gjøre en fullstendig risikovurdering av preparatet i terrestrisk miljø. Det er derfor et behov for kroniske studier med preparatet på fugl, pattedyr og meitemark.

##### Økotoksiske effekter i akvatisk miljø

Eksponeringsberegninger gjennomført for fisk, dafnier og alger viser ikke overskridelser av grenseverdi for akutt og kronisk toksisitet. Faggruppen vurderer risikoen for effekter på akvatiske organismer som liten.

#### 4.5. Bakgrunnsdokumentasjonens kvalitet

Faggruppe 2 er av den oppfatning at den foreliggende dokumentasjonen er tilstrekkelig for virksomt stoff, men ikke for preparatet til å foreta en risikovurdering med hensyn til helse (yrkeseksponering) og miljø/økotoksikologiske effekter.

### 5. KONKLUSJON

#### Cyazofamid

Cyazofamid har meget lav akutt giftighet ved svelging, hudkontakt og inhalasjon. Det er ikke irriterende for øyne og hud og er ikke funnet allergifremkallende. Cyazofamid gir ikke skade på arvematerialet. Det er ikke funnet at cyazofamid gir alvorlige kroniske effekter, kreft eller reproduksjonsskader.

Cyazofamid nedbrytes relativt raskt i jord til tre hovedmetabolitter: CCIM, CCIM-AM og CTCA. CTCA har vist lav nedbrytning i jordtyper utført på laboratoriet og synes relativt persistent i jord (DT50 267-487 dager) og det kan være en fare for akkumulering.

Cyazofamid brytes raskt ned i vannfasen i vann/sediment studier. I sediment er det funnet betydelige mengder av stoffet etter 100 dager. Primærnedbrytningen av stoffer i hele vann-sedimentsystemer er middels ((DT50 11-16.5 d) og mineraliseringen er vist å være ubetydelig.

Faggruppen vurderer risikoen for effekter av cyazofamid på fugl og pattedyr som minimal. Tilsvarende vurderer Faggruppen risikoen for effekter på meitemark, bier og andre leddyr som minimal. Faggruppen vurderer risikoen for effekter av cyazofamid på akvatiske organismer som liten uten bruk av sikkerhetssoner.

#### Preparat (inkludert sprede-/klebemiddel)

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

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.

På bakgrunn av at kronisk giftighet av preparat ikke er undersøkt samt at korttidsforsøk med rotte har vist alvorlige systemiske effekter av sprede-/klebemiddelet kan ikke Faggruppen gjøre en fullstendig risikovurdering av preparatet i terrestrisk miljø før det foreligger mer dokumentasjon på kroniske effekter på fugl, pattedyr og meitemark.

Eksponeeringsberegninger for aktivt stoff gjennomført for fisk, dafnier og alger viser kun små overskridelser av grenseverdi for akutt og kronisk toksisitet. Faggruppen vurderer risikoen ut fra preparatets innhold av aktivt stoff for effekter på akvatiske organismer som liten.

## **6. VURDERT AV**

### Faggruppe for plantevernmidler:

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

### Koordinator fra sekretariatet:

Anne Finstad

## **7. VEDLEGG**

Registration report, Ranman TwinPack – cyazofamid, June 2007