



Uttalelse fra Faggruppe for plantevernmidler i Vitenskapskomiteen for mattrygghet

11. september 2007

Risikovurdering av bruk av plantevernmidlet Proline EC 250 med det virksomme stoffet protiokonazol

1. SAMMENDRAG

Proline EC 250 er et nytt soppmiddel som er søkt brukt i bygg, havre, hvete, rug, rughvete og oljevekster (raps og rybs). Mattilsynet har i den forbindelse bedt VKM å gjøre en vurdering av både helserisiko for brukerne og miljørisiko ved bruk av Proline EC 250, med hensyn til egenskapene til virksomt stoff, formuleringsstoffer og preparat. Virksomt stoff i Proline EC 250 er protiokonazol. Risikovurderingen av preparatet ble vedtatt av Faggruppe for plantevernmidler (Faggruppe 2) på et møte 15. juni 2007. Det er VKM Faggruppe 2 sin oppfatning at: 1) Protiokonazol er mulig fosterskadelig og allergifremkallende. Destio-omdannelsesproduktet av protiokonazol er fosterskadelig. Preparatet Proline EC 250 er øyeirriterende og mulig fosterskadelig. 2) Bruk av Proline EC 250 ved traktormontert åkersprøyting vil medføre liten risiko for effekter på human helse når preparatet anvendes med anbefalt dosering og bruk av egnet verneutstyr i henhold til etiketten. Risiko for toksiske effekter av omdannedesproduktet anses som liten. 3) Sannsynligheten for utlekking av protiokonazol og dens metabolitter til grunnvann er liten under norske forhold. Morstoffet anses ikke som persistent. En av metabolittene (M01) kan akkumuleres i anaerobe sedimenter. 4) Den omsøkte bruk av Proline EC 250 vil medføre minimal risiko for toksiske effekter på fugl, meitemark, mikroorganismer i jord, bier og andre leddyr knyttet til plantematerialet i det sprøytede området. Risiko for toksiske effekter på små pattedyr anses som betydelig. Risiko for toksiske effekter på vannlevende organismer anses som minimal.

2. 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 mai 2007 i oppdrag av Mattilsynet å gjøre en risikovurdering av bruk av plantevernmidlet Proline EC 250. Risikovurderingen av preparatet ble vedtatt på møte i VKMs Faggruppe 2 den 15. juni 2007.

3. OPPDRAG FRA MATTILSYNET

Oppdraget lyder som følger: ”Proline EC 250 er et nytt soppmiddel som er søkt brukt i bygg, havre, hvete, rug, rughvete og oljevekster (raps og rybs).

Mattilsynet ønsker i denne forbindelse en vurdering av:

- Helserisiko for brukere av Proline EC 250 med hensyn til egenskapene til virksomt stoff, metabolitter, formuleringsstoffer 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:
 - Mulige teratogene egenskaper på protiokonazol og destio-metabolitten.
 - Allergifremkallende egenskaper knyttet til den nye spesifikasjonen av virksomt stoff.
 - Fastsettelse av nasjonale normer
 - Vil andelen av de nye urenheterne i teknisk materiale ha en påvirkning på egenskapene til virksomt stoff?
 - Bør dermal absorpsjon fortsatt settes til 100 %?
 - Eksponeringsberegninger både for arbeidere og de som oppholder seg i og/eller arbeider med sprøytet kultur.
 - Arbeidere eksponeres for den teratogene metabolitten M04 (merket R61). Vil eksponering for protiokonazol og metabolitten M04 kunne utgjøre en høy risiko ved bruk?
- Miljørisiko mht egenskapene til virksomt stoff, metabolitter og preparat. Mattilsynet ønsker også en uttalelse om:

Metabolitten M04 er sett å være kronisk giftig for fugl og pattedyr i enkelte scenarier. Det bes om at VKM uttaler seg om risikoen for kroniske effekter på fugl og pattedyr.”

4. RISIKOVURDERING (HELSE OG MILJØ)

4.1. Bakgrunnsdokumentasjon

Faggruppens risikovurdering er basert på Mattilsynets vurdering (2006) av tilvirkers dokumentasjon, utarbeidet av Mattilsynet, Nasjonalt senter for planter og vegetabilsk mat, Seksjon plantevernmidler. Mattilsynet vil publisere sin rapport sammen med offentliggjøring av vedtaket i saken (<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 (2006). 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 (2006). 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.

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 kapittelet med grenseverdier. I tillegg vurderes plantevernmidlets skjebne i miljøet med hensyn på persistens og utlekking til overflatevann og grunnvann.

4.3. Mattilsynets sammendrag (fareidentifisering, farekarakterisering og eksponeringsvurdering)

Proline EC 250 er et nytt preparat med nytt virksomt stoff. Preparatet søkes godkjent mot soppsykdommer i korn og oljevekster. Normert arealdose er 80 ml per dekar (tilsvarer 20 g virksomt stoff per dekar). Preparatet brukes ved angrep, maksimalt 2 behandlinger per sesong og senest 5 uker før høsting. Preparatet påføres med åkersprøyte.

Proline EC 250 er et systemisk, bredspektret preparat og har både en forebyggende og kurativ virkning. Protiokonazol tilhører den kjemiske gruppen triazolintioner.

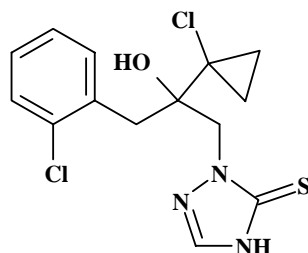
Resistens i sopp mot protiokonazol er ikke kjent. Proline EC 250 er spesielt egnet for å hindre utvikling av strobilurinresistens i sykdomsfremkallende sopp, og er det eneste preparatet som per i dag kan redusere aksfusariose og dannelse av mykotoksiner i kornet.

4.3.1. Identitet og fysikalsk/kjemiske data

Preparatnavn	Proline EC250
Virksomt stoff	Protiokonazol
Formulering	Emulsjonskonsentrat
Konsentrasjon av virksomt stoff	250 g/l
IUPAC-navn	2-[(2RS)-2-(1-Chlorocyclopropyl)-3-(2-chlorophenyl)-2-hydroxypropyl]-2H-1,2,4-triazole-3(4H)-thione

CAS nummer 178928-70-6

Strukturformel



Molekylvekt 344,26 g/mol

Vannløselighet Moderat 0,3 mg/l (20 °C, pH 8)

Damptrykk Lavt $\ll 4 \times 10^{-7}$ Pa (20 °C)Henrys konstant Lav $\ll 3 \times 10^{-5}$ Pa m³/mol

log Pow Høy 3,82 (20 °C, pH 7)

pKa 6,9

4.3.2. Toksiske effekter og skadepotensiale for menneske

Protikonazol

Toksikokinetikk

Absorpsjon: Over 90 % av oralt inntatt protikonazol ble hos rotter absorbert i løpet av 48 timer etter oral dosering.

Distribusjon: Distribusjonen av protikonazol var rask og omfattende. I et helkropps-autoradiografiforsøk på rotte fantes det mest protikonazol i lever > nyre > fett > skjoldbruskkjertelen > binyrene. Det var ingen tegn til akkumulering av protikonazol.

Utskillelse: Ekskresjonen var relativt rask og fullstendig, hovedsakelig via avføring. 5-10 % av tilført dose gjennomgikk enterohepatisk resirkulering.

Metabolisme: Protikonazol ble omdannet til en rekke metabolitter via desulfurering, oksidativ hydroksylering og konjugering med glukuronsyre. De to hovedmetabolittene M04 og M06/07 samt morstoffet utgjorde mer enn 10 % av den gitte dosen i urin, avføring og galle.

Akutt toksisitet, irritasjon, allergi

Protikonazol er ikke farlig verken ved svelging, hudkontakt eller innånding. Protikonazol skal ikke merkes for irriterende egenskaper verken for øyne eller hud, men ansees som allergifremkallende.

Gentoksisitet

Protiokonazol blir ikke funnet å være gentoksisk.

Subkronisk/kronisk toksisitet

Lever og nyre var målorgan. Det ble sett histopatologiske effekter på nyrene, samt økt levervekt og histopatologiske effekter på lever. NOAEL-verdiene i subkroniske forsøk lå på 100-1000 mg/kg kv/dag for rotter, på 5-25 mg/kg kv/dag for hunder og på 25 mg/kg kv/dag for mus. NOAEL-verdiene i kroniske forsøk lå på 5-50 mg/kg kv/dag hos rotter og på 10 mg/kg kv/dag hos mus. NOAEL-verdier i kroniske forsøk var på 5 mg/kg kv/dag for rotte og på 10 mg/kg kv/dag for mus.

Kreftfremkallende potensial

Protiokonazol ble ikke funnet å være kreftfremkallende for rotte eller mus.

Reproduksjonstoksicitet og teratogenese

I reproduksjonsforsøket var det ved doser som ga mindre førutnyttelse og en forsinket østrussyklus, litt forlenget drektighetstid, reduserte antall gule legemer, nedsatt totalt antall spermier (ikke i bitestikkelen), noe tidligere kjønnsmodning av hunner og forsinket kjønnsmodning av hanner (antakelig på grunn av lavere kroppsvektøkning i dieperioden). I teratogenese-testene ble det sett en økning i skjelettvariasjoner, inkludert økning av insidensen av ekstra 14. ribbein. I ett av rotteforsøkene ble det sett øket insidens av mikroftalmi i alle behandlede grupper. Protiokonazol skal merkes med mulig fare for fosterskade (Xn; R63).

Nevrotoksicitet

Akutte og subkroniske studier indikerte at protikonazol ikke har noen neurologisk effekt. Ingen studier er innlevert av tilvirker på forsinket nevrotoksicitet og dette kreves ikke.

Nasjonale normer

Akseptabelt daglig inntak (ADI) settes til 0,05 mg/kg kv/dag basert på NOAEL på 5 mg/kg kv/dag fra 2 års-rotteforsøk og en usikkerhetsfaktor på 100.

Akseptabel eksponering for bruker (AOEL) settes til 0,05 mg/kg kv/dag basert på NOAEL fra et 52 ukers studium på hund og en usikkerhetsfaktor på 100.

Akutt referansedose (ARfD) settes til 0,16 mg/kg kv, basert på LOAEL på 80 mg/kg kv/dag (teratologiforsøk på rotte) og en usikkerhetsfaktor på 500 (ekstra faktor på 5 grunnet manglende NOAEL).

Protiokonazol-destio (M04)

Toksikokinetikk

Absorpsjon: I likhet med protikonazol var det rask og høy absorpsjon, 90 % av dosen var absorbert 48 timer etter dosering.

Distribusjon: Størst mengde etter 48 timer ble funnet i lever > nyre > røde blodlegemer > lunger. Det var ingen tegn til at metabolitten hadde noe akkumuleringspotensiale.

Utskillelse: Over 70 % ble skilt ut etter 24 timer, for det meste via gallen. Det så ut til at det forelå enterohepatisk resirkulering.

Akutt toksisitet, irritasjon, allergi

M04 er ikke merkepliktig verken i forbindelse med svelging, hudkontakt eller inhalasjon.

M04 ble ikke funnet irriterende på huden, øynene eller allergifremkallende ved hudkontakt.

Gentoksisitet

Metabolitt M04 ble ikke funnet å være gentoksisk.

Subkronisk/kronisk toksisitet

NOAEL-verdiene i subkroniske forsøk på metabolitt M04 varierte fra 2,2 til <11 i rotte, < 12 mg/kg kv/dag i mus og 10 mg/kg kv/dag i hund. Lever ble identifisert som målorgan. I kroniske forsøk ble lavest NOAEL satt til 20 ppm, eller 1,1 mg/kg/dag basert på de histopatologiske undersøkelsene utført på lever fra rotte.

Kreftfremkallende potensiale

M04 ble ikke funnet å være kreftfremkallende.

Reproduksjonstoksisitet og teratogenese

Det ble sett en økning av vanskelige fødsler og lavere viabilitetsindeks i reproduksjonsforsøket. M04 gir fosterskader som ganespalte og mikroftalmi ved oral og dermal tilførsel ved doser som ikke gir toksiske symptomer hos moren. M04 klassifiseres som fosterskadelig med T; R61. Kan gi fosterskader.

Nevrotoksisitet

Ingen studier ble utført på nevrotoksisitet.

Nasjonale normer

Akseptabelt daglig inntak (ADI) settes til 0,01 mg/kg kv/dag basert på et kronisk 2 års rotteforsøk der NOAEL ble satt til 1,1 mg/kg kv/dag og en usikkerhetsfaktor på 100. NOAEL var basert på histopatologiske levereffekter samt redusert kroppsvektøkning.

Akseptabel eksponering for bruker (AOEL) settes til 0,01 mg/kg kv/dag. Dette er basert på et teratologiforsøk med rotte der NOAEL ble satt til 1 mg/kg kv/dag og en usikkerhetsfaktor på 100 basert på skjeletteffekter sett ved 3 mg/kg kv/dag.

Akutt referansedose (ARfD) settes til 0,01 mg/kg kv basert på et teratologistudie i rotte med NOAEL på 1 mg/kg kv/dag og en usikkerhetsfaktor på 100.

Proline EC 250*Formuleringsstoffer*

Preparatet inneholder ingen formuleringsstoffer over merkegrensen ifølge Stofflisten.

Akutt giftighet, irritasjon, allergi

Proline EC 250 er ikke farlig ved svelging, hudkontakt eller innånding. Preparatet er øyeirriterende for kanin (innfrir kravene til merking med Xi; R36), men det er ikke vist irriterende ved hudkontakt. Proline EC 250 inneholder protikonazol og kan gi en allergisk reaksjon.

Dermal absorpsjon

Dermal absorpsjonsforsøk med aper utført med en annen formulering antyder opptak i størrelsesorden under 20 %. Imidlertid er resultatene sprikende og det kan stilles spørsmål ved forsøkenes utsagnskraft slik at en standard 100 % absorpsjonsgrad basert på iboende egenskaper til protikonazol (Mw på 344.26 g/mol og log Pow på 4,05 i ubufret tilstand) legges til grunn ved eksponeringsberegninger.

Eksposering ved bruk og arbeid med sprøytet kultur

Det er utført fire eksponeringsberegninger for å vurdere eksponeringen ved bruk av preparatet Proline EC 250. Beregnet eksponering for Proline EC 250 overskrider foreslått AOEL for protiokonazol i alle modellberegningene, selv ved bruk av verneutstyr. Eksponeringsforsøk viser imidlertid at eksponeringen kan være lavere enn modellberegningen indikerer, men verneutstyr bør benyttes.

Eksposeringsberegninger knyttet til eksponering ved opphold i og/eller arbeid med sprøytet kultur viser verdier under AOEL, men hansker, overtrekksdress eller heldekkende arbeidstøy som vaskes etter bruk bør allikevel benyttes ved behandling/inspeksjon av sprøytet kultur.

4.3.3. Rester i produkter til mat eller fôr

I EU er det foreløpig ikke etablert grenseverdi for rester av protiokonazol-destio (M04) i aktuelle kulturer. Innleverte restanalyseforsøk for protiokonazol-destio viser svært lave restmengder. Restforsøkene er utført med lik dosering og behandlingsfrist, men med flere behandlinger enn i Norge. Restforsøkene viser restverdier under foreslåtte grenseverdier i alle kulturer.

Protiokonazol er ikke med i Mattilsynets søkespekter for rester av plantevernmidler i vegetabiliske næringsmidler.

4.3.4. Skjebne i miljøet og økotoksiske effekter

Skjebne i miljøet

Nedbryting i jord

Aerobe primærnedbryting er høy til meget høy (DT50: 0,6 dager i snitt, DT90: 1-78 dager). Halveringstiden ved 10 °C er beregnet til 1,3 dager i gjennomsnitt. Nedbrytingen er så rask at det er vanskelig å si om spesielle faktorer har særlig betydning på prosessene. Bundne rester utgjør 37-43 % og mineraliseringen er 0,2-6,5 %. Forsvinningen er høy i europeiske feltforsøk (DT50: 1,3-2,8 dager, DT90 = 4-9 dager).

Metabolitten M01 (protiokonazol-S-metyl) utgjør opptil 15 % av tilført radioaktivitet i jord. Halveringstiden er middels til høy (DT50: 6-46 dager med gjennomsnitt på 22 dager, DT90 = 20-153 dager). Halveringstiden ved 10 °C er beregnet til mellom 13 og 101 dager, med gjennomsnitt på 48 dager. M01 ble ikke påvist over bestemmelsesgrensen i felt.

Metabolitten M04 (protiokonazol-destio) utgjør opptil 49 % i lab og 68 % i felt. Nedbrytingen av M04 er middels til høy i lab (DT50: 22 dager i snitt). I felt er forsvinningen moderat til middels (DT50: 16-72 dager, DT90: 54-240 dager).

Sorpsjon/mobilitet

På grunn av protiokonazols ustabilitet i jord, kunne ikke sorpsjonskoeffisienter bestemmes. Forsøk er derfor kun utført på metabolittene M01 og M04. Bindingen av M04 i jord er middels til høy (Koc: 575 i snitt) og bindingen av M01 er høy til meget høy (Kf: 44 i snitt, Koc: 2556 i snitt). Det ser ut til at bindingen av M04 og M01 først og fremst påvirkes av det organiske innholdet i jorda.

Protiokonazol er lite til moderat mobilt i kolonnestudier med ferskt materiale, hvor under 1 %

av tilsatt radioaktivitet ble funnet i sivevannet. Protiokonazol er moderat mobilt i eldet materiale (etter 5 dager ble totalt 1,1 % av tilsatt radioaktivitet funnet i sivevannet).

Det er utført modellsimuleringer med både FOCUS-PELMO og FOCUS-MACRO, men ingen av disse ga PEC over 0,001 µg/l for morstoff, M01 eller M04 i noen scenarier.

Nedbrytning i vann

Hydrolyse: Protiokonazol er stabilt med halveringstider på over 1 år ved pH 7 og 50 °C.

Fotolyse: Nedbrytning av protikonazol kan påvirkes av sollys (DT50: 2-11 dager under forhold tilsvarende sommer i Arizona og Aten). Metabolittene M04, M12 og M13 ble dannet i mengder over 10 %. Under forhold tilsvarende 50. breddegrad er halveringstidene for protikonazol ved pH 4 og 9 estimert til hhv. 50-200 dager og 7-20 dager.

Nedbrytbarhetstest: Ingen opplysninger.

Vann/sediment: Primærnedbrytingen er høy under aerobe forhold (DT50: 2,2 dager i snitt, DT90: 50 dager i snitt). Hovedmetabolittene er M04 og M13, begge dannet i mengder over 10 %. Bundne rester utgjør 19-53 %. Mineralisering ligger på 1,9-29 % etter 121 dager. Primærnedbrytingen er høy også under anaerobe forhold (DT50: 72 dager i hele systemet). Metabolitten M01 dannes i store mengder (maks 77 %). Bundne rester utgjør 12 %. Mineralisering er < 0,1 %.

Skjebne i luft

Basert på beregninger utført etter Atkinson ligger maksimal kjemisk levetid for protikonazol og M04 på hhv. 3 og 23 timer i luft. Damptrykket er lavt og alt dette indikerer at verken morstoff eller M04 vil fraktes over store avstander eller akkumulere i atmosfæren.

Eksponeringsberegninger

I henhold til en enkel modell anbefalt av EUs arbeidsgruppe FOCUS blir forventet konsentrasjon (PIEC, predicted initial environmental concentration) i jord 0,13 mg/kg ved 50 % plantedekke og tilførsel av 20,1 g virksomt stoff/daa. Kronisk PEC for metabolitten M04 blir 0,04 mg/kg dersom man tar tidsvektet gjennomsnitt for 56 dager, og setter startkonsentrasjonen til 70 % av morstoffet.

Modeller utviklet av EUs arbeidsgruppe FOCUS beregner forventede konsentrasjoner i overflatevann og sediment i ulike scenarier. Det scenariet som gir de høyeste verdiene er valgt. For protikonazol blir PIEC for vannfasen og sedimentene hhv. 1,6 og 3,4 µg/l med sprøyting 1 meter fra vannforekomsten. De tilsvarende verdiene for M04 er 0,5 og 0,9 µg/l. Tidsvektet PEC for M04 i vannfasen i 97 dager blir 0,01 µg/l dersom man bruker en halveringstid på 1,4 dager (hentet fra vann/sediment-forsøk med protikonazol).

Terrestriske organismer

Der det er indikasjoner på at preparatet er mer toksisk enn hva som kan forklares ut fra innholdet av virksomt stoff (eller forsøk kun er utført med preparatet), eller det er identifisert metabolitter som er mer toksiske enn virksomt stoff, er disse beregningene tatt med nedenfor. Hvis dette ikke er tilfelle er verdiene og beregningene utelatt.

Pattedyr

Lite akutt giftig for rotter (LD50 >6200 mg/kg kv/dag). Langtidsstudier indikerer at effekter på reproduksjon kan forekomme (NOEL = 96 mg/kg kv/dag). Metabolitten M04 er lite akutt giftig for rotte og mus (LD50: 2235-3459 mg/kg kv/dag). I langtidsstudie er NOEL for rotte satt til 10 mg/kg kv/dag. Toksikologiske data indikerer også at metabolitten M04 kan ha hormonforstyrrende effekter. TER for M04 er beregnet i henhold til EUs trinn 1 for pattedyr. TER_{akutt} for små plantespisende pattedyr er 0,9 og TER_{akutt} for insektspisende pattedyr er 23. Dette gir en overskridelse av EUs grense på 5 for små plantespisende pattedyr, men ikke for insektspisende pattedyr.

Fugl

Lite giftig akutt oralt (LD50 >2000 mg/kg) og i diett (LC50: >5000 mg/kg, NOEC: 625-5000 mg/kg), og lite kronisk giftig (NOEC: 700- >1000 mg/kg). Metabolitten M04 er lite giftig akutt oralt (LD50 >2000 mg/kg) og i diett (LC50: 4090 mg/kg), men er vist å kunne gi effekter i langtidsstudier (NOEC: 173- >500 mg/kg). TER for M04 er beregnet i henhold til EUs trinn 1 for fugl. TER blir 4,4 for plantespisende fugl og 3,6 for insektspisende fugl. Dette gir en overskridelse av EUs grense for begge.

Bier

Moderat akutt giftig ved oral eksponering (LD50 >71 µg/bie) og lite akutt giftig ved kontakteksponering (LD50 >200 µg/bie). Farekvotientene for oral- og kontakteksponering er hhv. 0,3 og 0,1. Dette er ikke en overskridelse av EUs grense på 50.

Andre leddyr

I laboratoriestudier på glassplater er giftigheten av de testede preparatene høy for leddyr, og man ser effekter > 50 % ved relevante doser. I utvidete studier der forholdene er mer realistiske ser man ikke effekter over grensen ved relevante doser.

Meitemark

Lite akutt giftig (LC50 >1000 mg/kg). TER er beregnet til 7692, som ikke er en overskridelse av EUs grense på 10. På grunn av den raske nedbrytningen er det ikke utført kroniske forsøk med virksomt stoff, men med metabolittene M01 og M04. M04 påvises i høyeste mengder i jord, og er mest kronisk giftig (NOEC: 1,0 mg/kg). Kronisk TER for M04 blir 25 basert på tidsvektet gjennomsnittskonsentrasjon. Dette er ikke en overskridelse av EUs grense på 5.

Mikroorganismer

Verken protikonazol, M01 eller M04 ser ut til å ha vesentlig innflytelse på karbon- eller nitrogenomsetningen i jord.

Akvatiske organismer

Der det er indikasjoner på at preparatet er mer toksisk enn hva som kan forklares ut fra innholdet av virksomt stoff (eller forsøk kun er utført med preparatet), eller det er identifisert metabolitter som er mer toksiske enn virksomt stoff, er disse beregningene tatt med nedenfor. Hvis dette ikke er tilfelle er verdiene og beregningene utelatt.

Fisk

Protiokonazol er akutt giftig for fisk (LC50: 1,8-6,9 mg/l). I en "Early Life Stage" -studie med regnbueørret ble NOEC bestemt til 0,308 mg/l. Med en avstand til vann på 1,0 meter blir TER_{akutt} 970, som ikke er en overskridelse av EUs grense på 100. I en "Early Life Stage" -studie med regnbueørret ble NOEC for metabolitten M04 bestemt til 0,0033 mg/l. Tidsvektet TER blir 330, som ikke er en overskridelse av EUs grense på 10.

Invertebrater

Protiokonazol er akutt giftig for dafnier (LC50: 1,3 mg/l). Med en avstand til vann på 1,0 meter blir TER 701, som ikke er en overskridelse av EUs grense på 100.

Sedimentlevende invertebrater

NOEC ble i en studie bestemt til 9,1 mg/l, selv om man ikke kunne påvise effekter ved høyere testkonsentrasjoner. Med en avstand til vann på 1,0 meter blir TER 2676, som ikke er en overskridelse av EUs grense på 10.

Alger

Protiokonazol er giftig for grønnalger (EbC50 og ErC50 på hhv. 1,1 og 2,2 mg/l). Med en avstand til vann på 1,0 meter blir TER 593, som ikke er en overskridelse av EUs grense på 10. M04 er ekstremt giftig for grønnalger (EbC50: 0,073 mg/l), og er eneste testede metabolitt som er giftigere enn morstoffet. Med en avstand til vann på 1,0 meter blir TER 58, som ikke er en overskridelse av EUs grense på 10.

Biokonsentreringspotensiale i fisk

Moderat potensial for biokonsentrering (BCF: 18,8), men rask utskillelse (ca. 91-95 % utskilt etter 14 dager i rent vann).

4.3.5. Dokumentasjonens kvalitet

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

4.4. Faggruppens vurdering helse**4.4.1. Humantoksikologisk oppsummering/iboende egenskaper**

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

Protiokonazol er mulig fosterskadelig og allergifremkallende. Destio-omdannelsesproduktet av protikonazol kan dannes i kroppen og på planter. Dessuten kan destioprotiokonazol dannes i utblandede formuleringer av protikonazol, spesielt under tørkeprosessen, på klær, hud og jordoverflater. Destio-omdannelsesproduktet er fosterskadelig. Preparatet Proline EC 250 er øyeirriterende og mulig fosterskadelig.

4.4.2. Risikokarakterisering helseHelserisiko som følge av yrkeseksponering

Faggruppen legger eksponerings- og dose-responsvurderingene presentert under avsnitt 4.3 og i Mattilsynets vurdering av tilvirkers dokumentasjon (2006) til grunn for risikokarakterisering for brukere av Proline EC 250.

Dermale absorpsjonsforsøk med aper antyder opptak i størrelsesorden under 20 %. Imidlertid er resultatene sprikende og det kan stilles spørsmål ved forsøkens utsagnskraft. Faggruppen legger derfor standard 100 % absorpsjonsgrad til grunn for sin vurdering.

Ved traktormontert åkersprøyting er det en beskjeden overskridelse av AOEL når fullt verneutstyr benyttes (tysk modell, 75 persentil gir 108 % av AOEL). I reelle eksponeringsmålinger er eksponeringen for aktivt stoff opptil 30 % av AOEL, og for metabolitten M04 opptil 18 %. Samlet sett vurderes eksponering for protikonazol å medføre liten risiko ved traktorsprøyting i det at man har tatt hensyn til at metabolitten M04 har betenklige egenskaper.

Det kan være aktuelt at arbeidere inspiserer sprøytet kultur kort tid etter sprøyting. Siden dette skjer i svært begrenset omfang vil systemisk eksponering over lengre tid være lav.

For personer som måtte oppholde seg i nærheten under sprøytingen, bedømmes eksponeringen å være svært lav.

En samlet vurdering av den yrkesmessige eksponeringssituasjonen ved bruk av Proline EC 250 tilsier at sikkerhetsmarginen i forhold til AOEL ved bruk av angitt verneutstyr er tilstrekkelig når det gjelder all åkertraktormontert sprøyting. Faggruppen vurderer at bruk av Proline EC 250 ved traktormontert åkersprøyting vil medføre liten risiko for effekter på human helse når preparatet anvendes med anbefalt dosering og bruk av egnet verneutstyr i henhold til etiketten.

Faggruppen har i denne saken lagt data fra to reelle eksponeringsmålinger til grunn.

Helserisiko som følge av rester i produkter til konsum

Inngår ikke i bestillingen

4.5. Faggruppens vurdering miljø

4.5.1. Oppsummering av økotoksiske egenskaper og skjebne i miljøet

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

I terrestrisk miljø viser preparatet høy toksisitet ovenfor leddyr. Effekter på reproduksjon hos pattedyr kan forekomme. Metabolitten M04 kan ha hormonforstyrrende effekt på pattedyr. I akvatisk miljø er protikonazol toksisk for en rekke organismer, mens metabolitten M04 er ekstremt toksisk for grønnalger og tidlige livsstadier av fisk. Protikonazol brytes raskt ned og verken morstoff eller metabolitter er mobile slik at de påvirker grunnvann eller drensvann. Sannsynligheten for forurensning av grunnvann er liten. En av metabolittene (M01) kan akkumuleres i anaerobe sedimenter.

4.5.2. Risikokarakterisering miljø

Faggruppen legger eksponerings- og dose-responsvurderingene presentert under avsnitt 4.3 og i Mattilsynets vurdering av tilvirkers dokumentasjon (2005) til grunn for risikokarakterisering av plantevernmidlets økotoksiske effekter i terrestrisk og akvatisk miljø:

Økotoksiske effekter i terrestrisk miljø

For fugl viser modellberegninger at akutt eksponering for protikonazol er uproblematisk i forhold til grenseverdi for giftighet. Etter sprøyting omdannes imidlertid protikonazol raskt til metabolitten M04 under aerobe forhold. Estimert kronisk eksponering for M04 er høyere enn grenseverdien for kronisk toksisitet (inntil 138 % av grenseverdi i følge standard

modellberegninger). Modellen forutsetter imidlertid at fugl har alt fødeopptak fra kontaminert materiale i det sprøytede området. Faggruppen vurderer at dette er en noe konservativ antagelse, slik at eksponeringen i realiteten vil være under grenseverdien. På grunnlag av dette vurderer faggruppen at risikoen for toksiske effekter på fugl som følge av omsøkt bruk av Proline EC 250 er minimal.

Tilsvarende er det for små pattedyr (smågnagere) vist at det ikke er virksomt stoff protikonazol men metabolitten M04 som er problematisk i forhold til effekter av sprøyting. For pattedyr viser modellberegninger en eksponering for metabolitten M04 som er høyere enn grenseverdien for kronisk toksisitet (inntil 555 % av grenseverdi i følge standard modellberegninger). Modellen forutsetter også her at pattedyr har alt fødeopptak fra kontaminert materiale i sprøytet område. Faggruppen vurderer at pattedyr eksponeres i noe mindre grad enn modellberegningene tilsier, men vurderer likevel risikoen for toksiske effekter på små pattedyr som betydelig.

Faggruppen etterlyser dokumentasjon (feltstudier) som kan belyse realistisk matopptak for fugl og smågnagere i kulturer hvor bruk av Proline EC 250 er aktuell i Norge.

For meitemark viser modellberegninger en eksponering for protikonazol som er under grenseverdien for akutt toksisitet, og en eksponering for metabolitten M04 som er under grenseverdien for kronisk toksisitet. Det er også gjennomført studier med spretthaler og rovmidd som viser lav giftighet av protikonazol. Risiko for akutt toksiske effekter av protikonazol og kroniske effekter av M04 på meitemark og andre jordlevende invertebrater vurderes derfor som minimal.

Det er ikke påvist signifikante effekter på mikroorganismer i jord ved relevante doseringer, og risiko for toksiske effekter av protikonazol på mikroorganismer i jord vurderes derfor som minimal.

For leddyr (nytteinsekter) knyttet til plantematerialet viser laboratorieforsøk på glassplater en overskridelse av grenseverdiene mens resultatene fra utvidede laboratorieforsøk, der forholdene er mer realistiske, ligger under grenseverdien. Risiko for toksiske effekter av Proline EC 250 på leddyr knyttet til plantematerialet vurderes derfor som minimal.

Laborariestudier med oral og kontakt-eksponering av bier viser at estimert eksponering ikke overskrider grenseverdien for toksiske effekter, og risiko for toksiske effekter på bier knyttet til bruk av Proline EC 250 vurderes derfor som minimal.

Økotoksiske effekter i akvatisk miljø

Beregninger av eksponering som følge av avdrift viser ingen overskridelse av grenseverdien for akutte effekter av protikonazol på invertebrater (13 µg/l) med en sikkerhetssone på 1 m.

Beregnet eksponering som følge av overflateavrenning overskrider heller ikke grenseverdien for akutt toksisitet for vannlevende organismer.

Grenseverdien for akutte effekter av metabolitten M01 er høyere enn for protikonazol. Beregnede eksponeringskonsentrasjoner er lavere enn grenseverdien.

Grenseverdien for toksiske effekter av metabolitten M04 er beregnet til 0,33 µg/l basert på langtidsforsøk med regnbueørret. Dette er langt lavere enn beregnet grenseverdi for protikonazol. Tidvektet gjennomsnittskonsentrasjon av M04 i vann som følge av avdrift og overflateavrenning er beregnet til ca 0,01 µg/l og er altså lavere enn beregnet grenseverdi. Risiko for toksiske effekter av M04 anses derfor som minimal.

Nedbrytningsproduktet M13 er mindre toksisk for akvatiske organismer enn morstoffet, og medfører derfor ikke noen tilleggsrisiko.

Effekter av preparatet er testet med JAU 6476 EC250 som tilsvarer Proline EC 250. Det er ingen indikasjoner på at preparatet medfører noen tilleggsrisiko i forhold til det aktive stoffet protiokonazol.

Risiko for toksiske effekter på organismer i vann ved omsøkt bruk av Proline EC 250 vurderes derfor som minimal.

4.6. 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 helse (yrkeseksponering) og miljø.

5. KONKLUSJON

VKM's Faggruppe 2 konkluderer som følger:

Følgende iboende (helseskadelige) egenskaper til preparatet, virksomt stoff og eventuelle metabolitter påpekes: Protiokonazol er mulig fosterskadelig og allergifremkallende. Destio-omdannelsesproduktet av protiokonazol kan dannes i kroppen og på planter. Dessuten kan destioprotiokonazol dannes i utblandede formuleringer av protiokonazol, spesielt under tørkeprosessen, på klær, hud og jordoverflater. Destio-omdannelsesproduktet er fosterskadelig. Preparatet Proline EC 250 er øyeirriterende og mulig fosterskadelig.

Dermale absorpsjonsforsøk med aper antyder opptak i størrelsesorden under 20 %. Imidlertid er resultatene sprikende og det kan stilles spørsmål ved forsøkene utsagnskraft. Faggruppen legger derfor standard 100 % absorpsjonsgrad til grunn for sin vurdering.

Ved traktormontert åkersprøyting er det en beskjeden overskridelse av AOEL når fullt verneutstyr benyttes (tysk modell, 75 persentil gir 108 % av AOEL). I reelle eksponeringsmålinger er eksponeringen for aktivt stoff opptil 30 % av AOEL, og for metabolitten M04 opptil 18 %. Eksponering for protiokonazol vurderes å medføre liten risiko ved traktorsprøyting i det at man har tatt hensyn til at metabolitten M04 har betenkelige egenskaper.

Det kan være aktuelt at arbeidere inspiserer sprøytet kultur kort tid etter sprøyting. Siden dette skjer i svært begrenset omfang vil systemisk eksponering over lengre tid være lav.

For personer som måtte oppholde seg i nærheten under sprøytingen, bedømmes eksponeringen å være svært lav.

En samlet vurdering av den yrkesmessige eksponeringssituasjonen ved bruk av Proline EC 250 tilsier at sikkerhetsmarginen i forhold til AOEL ved bruk av angitt verneutstyr er tilstrekkelig når det gjelder all traktormontert sprøyting. Faggruppen vurderer at bruk av Proline EC 250 vil medføre liten risiko for effekter på human helse når preparatet anvendes med anbefalt dosering og bruk av egnet verneutstyr i henhold til etiketten.

Sannsynligheten for utlekking av protiokonazol og dens metabolitter til grunnvann er liten under norske forhold. Morstoffet anses ikke som persistent. En av metabolittene (M01) kan akkumuleres i anaerobe sedimenter.

Den omsøkte bruk av Proline EC 250 vil medføre minimal risiko for toksiske effekter på fugl, meitemark og andre jordlevende invertebrater, mikroorganismer i jord, bier og andre leddyr knyttet til plantematerialet i det sprøytede området. Risiko for toksiske effekter på små pattedyr anses som betydelig.

Den omsøkte bruk av Proline EC 250 vil medføre minimal risiko for toksiske effekter på vannlevende organismer.

6. VURDERT AV

Miljøriskovurderingen er foretatt av Faggruppe for plantehelse, plantevernmidler og rester av plantevernmidler (VKM periode 2004-2007):

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.

Helseriskovurderingen er foretatt av Faggruppe for plantevernmidler (VKM periode 2007-2010):

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

Koordinatorer fra sekretariatet:

Elin Thingnæs og Anne Finstad

7. VEDLEGG

Mattilsynets vurdering av plantevernmidlet Proline EC 250 – protiokonazol, vedrørende søknad om godkjenning, 2006