



**Helserisikovurdering av
plantevernmidlet Steward 30 WG med
det virksomme stoffet indoksalb**

**Uttalelse fra Faggruppe for plantevernmidler i
Vitenskapskomiteen for mattrygghet
23. juni 2009**

ISBN: 978-82-8082-333-5

SAMMENDRAG

Steward 30 WG er et nytt skadedyrmiddel med indoksakarb som virksomt stoff. Det er nå søkt godkjent mot sommerfugllarver i kjernefrukt, enkelte grønnsaksvekster på friland og i veksthus samt i prydpanter i veksthus. Mattilsynet ønsker i denne forbindelse en vurdering av helserisiko for brukere av Steward 30 WG med hensyn til egenskapene til virksomt stoff og preparat. Mattilsynet ønsker også en uttalelse om de iboende egenskapene til preparatet, samt uttalelse om effektene i forhold til begrensningene i modellberegningene. Det bes å se spesielt på fastsettelse av ADI og ArfD, og klassifisering av stoffet for alvorlig helsefare ved lengre tids påvirkning ved svelging. Risikovurderingen av preparatet ble vedtatt av Faggruppe for plantevernmidler (Faggruppe 2) på et møte 3. juni 2009. Det er VKM Faggruppe 2 sin oppfatning at: 1) Indoksakarb er farlig ved svelging og innånding. Preparatet Steward 30 WG er farlig ved svelging og det er svakt hud- og øyeirriterende. 2) Blod er målorgan for toksisiteten til indoksakarb ved å gi regenerativ hemolytisk anemi. Mest sannsynlig er det metabolitten P0036 som er ansvarlig for stoffets toksiske effekt på blod. I mus ble det sett økt dødelighet ved relativt lave doser. Dødsårsaken var skader på nervesystemet og hjerte. Det ble også sett økt dødelighet hos hunnrotter assosiert med atrofi i beinmarg og brissel samt hemolytisk anemi. 3) Metabolittene JT333 og KG 433 er mer toksiske enn modersubstansen og mest sannsynlig ansvarlig for økt dødelighet som ble sett en rekke forsøk. 4) Faggruppen anser at det kan være en risiko for redusert kroppsvekt hos nyfødte ved eksponering via amming da stoffet har høy fettløslighet. 5) Faggruppen foreslår ADI satt til 0,006 mg/kg/dag basert på 90 dagers (MP062) og 2 års forsøk (JW062) med rotte der NOAEL foreslås satt til 0,6 mg/kg/dag (10 ppm) og en usikkerhetsfaktor på 100. Dette begrunnes med at det er sett endringer på flere blodparametere (røde blodceller, hemoglobin og hematokritt) ved de laveste dosene etter 6 måneder. 90-dagers forsøk med rotte viste også tilsvarende effekter. I tillegg vektlegger faggruppen at det ikke er utført kroniske forsøk med MP062 som er noe mer giftig enn JW062. Faggruppen støtter derfor EUs valg av ADI. 6) AOEL foreslås satt til 0,004 mg/kg kv/dag. Dette er basert på 90 dagers forsøk på rotte der NOAEL ble satt til 0,6 mg/kg kv/dag med en usikkerhetsfaktor på 100. Det er korrigert for oral absorpsjon på 60 %. 7) ARfD foreslås satt til 0,02 mg/kg kv basert på redusert fostervekt sett i teratologiforsøk med rotter (MP062) med en NOAEL på 2 mg/kg kv/dag. 8) Beregninger for å vurdere helserisikoen av Steward 30 WG ved bruk på friland og i veksthus viser at eksponeringen kommer under AOEL selv uten bruk av verneutstyr. Beregning av eksponeringen ved arbeid med behandlet kultur viser også eksponering under AOEL selv uten bruk av verneutstyr. Faggruppen anser at bruk av Steward 30 WG vil representere minimal helserisiko.

BIDRAGSYTERE

De som utfører arbeid for VKM, enten som oppnevnte medlemmer eller på *ad hoc*-basis, gjør dette i kraft av sin egen vitenskapelige kompetanse og ikke som representanter for den institusjon han/hun arbeider ved. Forvaltningslovens habilitetsregler gjelder for alt arbeid i VKM-regi.

Vurdert av

Faggruppe for plantevernmidler:

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

Koordinator fra sekretariatet:

Anne Finstad

INNHOLDSFORTEGNELSE

Sammendrag.....	2
Bidragstere	2
Innholdsfortegnelse	3
1. Bakgrunn	4
2. Oppdrag fra mattilsynet.....	4
3. Helserisikovurdering	4
3.1. Bakgrunnsdokumentasjon	4
3.2. Prosedyre	4
3.3. Mattilsynets sammendrag (fareidentifisering, farekarakterisering og eksponeringsvurdering).....	6
3.3.1. Identitet og fysikalsk/kjemiske data.....	6
3.3.2. Toksiske effekter og skadepotensiale for menneske	7
3.3.3. Rester i produkt til mat eller fôr.....	8
3.3.4. Skjebne i miljøet og økotoksiske effekter.....	8
3.3.5. Dokumentasjonens kvalitet.....	8
3.4. Faggruppens vurdering helse	9
3.4.1. Humantoksikologisk oppsummering/iboende egenskaper	9
3.4.2. Risikokarakterisering helse	9
3.5. Bakgrunnsdokumentasjonens kvalitet.....	10
4. Konklusjon	10
5. Vedlegg	11

1. BAKGRUNN

I prosessen med å vurdere søknader om godkjenning av plantevernmidler skal VKM foreta risikovurderingene, jfr. Forskrift om plantevernmidler § 4. Mattilsynet, Seksjon nasjonale godkjenninger er ansvarlig for å vurdere tilvirkers dokumentasjon. VKMs risikovurdering vil sammen med informasjon om preparatets agronomiske nytteverdi og en vurdering av alternative midlers egenskaper danne grunnlaget for Mattilsynets vedtak. VKM fikk 16. april 2009 i oppdrag av Mattilsynet å gjøre en helserisikovurdering av bruk av plantevernmidlet Steward 30 WG med det virksomme stoffet indoksalcarb. Risikovurderingen av preparatet ble vedtatt på møte i VKMs Faggruppe 2 den 3. juni 2009.

2. OPPDRAG FRA MATTILSYNET

Oppdraget lyder som følger: ” Steward 30 WG er et nytt skadedyrmiddel med indoksalcarb som virksomt stoff. Det er nå søkt godkjent mot sommerfugllarver i kjernefrukt, enkelte grønnsaksvekster på friland og i veksthus samt i prydplanter i veksthus.

Mattilsynet ønsker i denne forbindelse en vurdering av:

- Helserisiko for brukere av Steward 30 WG med hensyn til egenskapene til virksomt stoff og preparat. Mattilsynet ønsker også en uttalelse om de iboende egenskapene til preparatet, samt uttalelse om effektene i forhold til begrensningene i modellberegningene. Det bes å se spesielt på fastsettelse av ADI og ArfD, og klassifisering av stoffet for alvorlig helsefare ved lengre tids påvirkning ved svelging”.

3. HELSERISIKOVURDERING

3.1. Bakgrunnsdokumentasjon

Faggruppens risikovurdering er basert på Mattilsynets vurdering (2008) av tilvirkers dokumentasjon, utarbeidet av Mattilsynet, Seksjon nasjonale godkjenninger. Mattilsynet vil publisere sin rapport sammen med offentliggjøring av vedtaket i saken (<http://www.mattilsynet.no>).

3.2. Prosedyre

De tre første trinnene i risikovurderingen (fareidentifisering, farekarakterisering og eksponeringsvurdering) er skrevet av Mattilsynet og er et sammendrag av Mattilsynets vurdering av tilvirkers dokumentasjon (2008). De tre trinnene er gjennomgått av faggruppen og eventuelle justeringer er gjort i henhold til faggruppens faglige vurderinger, både i dette dokumentet og i Mattilsynets vurdering av tilvirkers dokumentasjon (2008). Det fjerde trinnet (risikokarakterisering) er faggruppens konklusjon i risikovurderingen basert på de tre første trinnene.

Helserisikovurdering

Vurdering av mulig helserisiko ved bruk av plantevernmidler tar utgangspunkt i hvilke skadelige effekter virksomme stoffer og preparat har i et stort antall eksperimentelle testsystemer, inklusive langtidsforsøk med dyr. Med bakgrunn i dette fastsettes grenseverdier for eksponering som ikke skal innebære helsefare ved human eksponering. Slike grenser tar høyde for den usikkerhet som foreligger ved overføring av testdata fra dyreforsøk til humansituasjonen. Grenseverdiene sammenholdes deretter med den eksponering mennesker kan utsettes for ved yrkesmessig bruk av midlene og ved mulige rester av midlene i produkter som konsumeres.

For å beregne eksponering ved sprøyting benyttes eksponeringsmodellene Europoem, UKPoem og tysk modell. Modellene er basert på et begrenset antall studier og er ikke validerte. I noen tilfeller er ikke modellene tilpasset norske forhold. Eksponeringsmodellene har derfor begrensninger som må tas hensyn til når eksponeringsberegningene viser nivåer som tangerer grenseverdien AOEL (Acceptable Operator Exposure Level). I tilfeller der preparatspesifikke reelle eksponeringsdata ikke foreligger, legger Faggruppen likevel modellberegningene til grunn for sine vurderinger. For preparater som inneholder svært betenkelige stoffer med alvorlige iboende egenskaper som reproduksjonstoksisk eller kreftfremkallende (ikke-gentoksisk mekanisme) benytter faggruppen en praksis med å inkludere en større sikkerhetsfaktor ved beregning av AOEL. Eksponeringsberegningene inkluderer bruk av nødvendig verneutstyr.

For å beskrive risiko ved yrkeseksponering benytter faggruppen en skala. Skalaen er basert på forholdet mellom eksponering beregnet ved hjelp av modeller og AOEL (Acceptable Operator Exposure Level). I de tilfeller der eksponeringen overstiger AOEL, dvs er høyere enn 100 %, vil bruk av preparatet kunne medføre en økt risiko for helseskade.

Følgende skala benyttes:

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

I de tilfeller hvor preparatet også inneholder betenkelige formuleringstoffer vurderer faggruppen om det er nødvendig å ta dette i betraktning når graden av risiko skal fastsettes. Det kan i praksis bety at hvis et preparat inneholder formuleringstoffer med betenkelige egenskaper kan preparatet flyttes opp til et høyere risikotrinn på skalaen.

3.3. Mattilsynets sammendrag (fareidentifisering, farekarakterisering og eksponeringsvurdering)

Steward er et nytt preparat inneholdende nytt virksomt stoff. Preparatet søkes godkjent mot sommerfugllarver i kjernefrukt, enkelte grønnsaksvekster på friland og i veksthus samt i prydplanter i veksthus. Normert arealdose er 25 g preparat per dekar (tilsvarende 3 g virksomt stoff per dekar). Steward brukes på alle vekststadier, og påføres ved tidlig angrepsstadium. Preparatet ønskes brukt opptil fire ganger i kulturer dyrket på friland, og maksimalt seks ganger i kulturer dyrket i veksthus. Steward vil bli et viktig middel for å forebygge resistens, og vil også være egnet å bruke i integrert bekjempelse.

3.3.1. Identitet og fysikalsk/kjemiske data

Preparatnavn Steward 30 WG

Virksomt stoff Indoksakarb

Formulering Vannløslig granulat

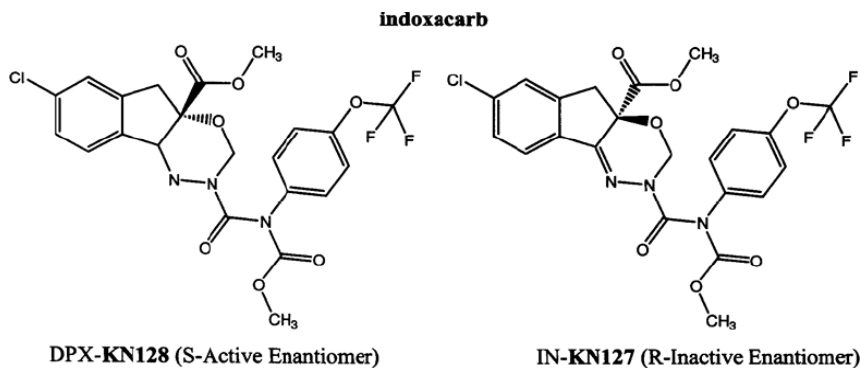
Konsentrasjon av virksomt stoff 300 g/kg

IUPAC-navn

(R,S)-7-chloro-3-[methoxycarbonyl-(4-trifluoromethoxyphenyl)-carbamoyl]-2,5-dihydro-indeno[1,2-*e*] [1,3,4]oxadiazine-4a(3*H*)-carboxylic acid methyl ester

CAS nummer 173584-44-6

Strukturformel



Molekylvekt 527,84

Vannløselighet	Moderat 0,2 mg/l (25 °C)
Damptrykk	Lavt $1,9 \times 10^{-10}$ Pa (25 °C)
Henrys konstant	Lav $< 6 \times 10^{-5}$ Pa m ³ /mol
log Pow	Høy 4,65
pKa	Ingen dissosiering.

3.3.2. Toksiske effekter og skadepotensiale for menneske

Indoksakarb

Toksikokinetikk

Absorpsjon: Ved oralt inntak blir omlag 60 % av indoksakarb absorbert i rotter. Dette er basert på mengde utskilt i urinen og mengde i vev. Noe av stoffet blir utskilt i galle (ca 15 %), men dette ble ikke betraktet som systemisk tilgjengelig. Absorpsjonen mettes ved høye doser.

Distribusjon: Stoffet fordeles til de fleste vev. Fett og røde blodceller hadde høyest innhold av stoffet/dets metabolitter.

Metabolisme: Stoffet metaboliseres, ved ringåpning og hydrolyse, til en rekke metabolitter som skilles ut i urinen, galle og avføringen.

Utskillelse: Stoffet utskilles, relativt sakte, hovedsakelig i urinen og avføring: Halveringstiden var lengre hos hunner enn hanner.

Akutt toksisitet

Indoksakarb er farlig ved svelging og innånding, derimot er det lite giftig ved hudkontakt.

Gentoksisitet

Indoksakarb var negativt i mutasjonstester *in vitro* på bakterier og pattedyrceller. *In vitro* tester for kromosomabberasjoner og UDS var negative. Mikrokjernet test *in vivo* var også negativt. Det konkluderes, basert på disse testene, med at indoksakarb ikke er gentoksisk.

Subkronisk/kronisk toksisitet

Indoksakarb gir hemolytisk anemi og redusert kroppsvekt hos rotte og hund ved oralt inntak. Disse effektene ble også sett i rotte ved dermalt eksponering. Hunnrotter er mer sensitive enn hannrotter. Ved oralt inntak ble det i tillegg sett økt dødelighet hos hunnrotter og dette ble assosiert med atrofi i beinmarg og brissel. I langtidsforsøk ble det sett hemolytisk anemi i rotte. I mus ble det sett økt dødelighet ved relativt lave doser. Dødsårsaken var skader på nervesystemet og hjerte.

Kreftfremkallende potensial

Indoksakarb er ikke kreftfremkallende verken i rotte eller mus.

Reproduksjonstoksisitet og teratogenese

Reproduksjonstoksisitet: Reproduksjonen ble ikke påvirket av stoffet, men det ble sett redusert kroppsvekt hos avkom under diing. Denne effekten ble imidlertid sett ved doser som ga redusert kroppsvekt og økt miltvekt hos foreldre.

Teratogenese: Ved relativt høye doser ble det sett økt dødelighet hos rotte, men ikke hos kanin. Redusert fostervekt og økt forekomst av foster med forsinket forbeining ble sett ved doser som ga redusert kroppsvekt hos foreldre.

Spesielle forsøk

En metabolitt av indoksakarb ble identifisert i røde blodceller og antas å være ansvarlig for stoffets toksisk effekt på blod. En annen metabolitt, som ble identifisert i fett, var mer giftig enn modersubstansen og er muligens årsaken til den økte dødeligheten som ble sett en rekke forsøk.

Preparat*Formuleringsstoffer*

Preparatet inneholder i følge Stofflisten ingen andre formuleringsstoffer over merkegrensen. Akutt giftighet, irritasjon, allergi: Steward er farlig ved svelging, derimot er det lite farlig ved innånding og hudkontakt. Steward er svak hud- og øyeirriterende, men er ikke vist å være allergifremkallende ved hudkontakt.

Dermal absorpsjon

Dermal absorpsjon ble beregnet til 0,2 og 0,3 % for henholdsvis konsentrert og fortynnet preparat.

Eksposering ved bruk og arbeid med sprøytet kultur

Det er utført eksponeringsberegninger for å vurdere eksponeringen ved bruk av Steward. Beregnet eksponering var under AOEL selv uten bruk av verneutstyr.

3.3.3. Rester i produkt til mat eller fôr

Er ikke tatt med i denne rapporten.

3.3.4. Skjebne i miljøet og økotoksiske effekter

Er ikke tatt med i denne rapporten.

3.3.5. Dokumentasjonens kvalitet

Den foreliggende dokumentasjon er av god kvalitet (følger testretningslinjer) og er tilstrekkelig til å foreta en vurdering av virksomt stoff og preparat.

3.4. Faggruppens vurdering helse

3.4.1. *Humantoksikologisk oppsummering/iboende egenskaper*

Indoksakarb er farlig ved svelging og innånding.

Blod er målorgan for toksisiteten til indoksakarb ved å gi regenerativ hemolytisk anemi. Mest sannsynlig er det metabolitten P0036 som ansvarlig for stoffets toksiske effekt på blod. I mus ble det sett økt dødelighet ved relativt lave doser. Dødsårsaken var skader på nervesystemet og hjerte. Det ble også sett økt dødelighet hos hunnrotter assosiert med atrofi i beinmarg og brissel samt hemolytisk anemi.

Metabolittene JT333 og KG 433 er mer toksiske enn modersubstansen og mest sannsynlig ansvarlig for økt dødelighet som ble sett i en rekke forsøk.

Det ble sett redusert kroppsvekt hos avkom under diing ved doser som ga redusert kroppsvekt og økt miltvekt hos foreldre. Faggruppen anser at det kan være en risiko for redusert kroppsvekt hos nyfødte ved eksponering via amming da stoffet har høy fettløslighet.

Indoksakarb er ikke vist å være gentoksisk eller kreftfremkallende.

Preparatet Steward er farlig ved svelging, men lite farlig ved innånding og hudkontakt. Steward er svak hud- og øyeirriterende, men er ikke vist å være allergifremkallende ved hudkontakt.

Fastsettelse av nasjonale normer:

Faggruppen foreslår ADI satt til 0,006 mg/kg/dag basert på 90 dagers (MP062) og 2 års forsøk (JW062) med rotte der NOAEL foreslås satt til 0,6 mg/kg/dag (10 ppm) og en usikkerhetsfaktor på 100. Dette begrunnes med at det er sett endringer på flere blodparametere (røde blodceller, hemoglobin og hematokritt) ved de laveste dosene etter 6 måneder. 90-dagers forsøk med rotte viste også tilsvarende effekter. I tillegg vektlegger faggruppen at det ikke er utført kroniske forsøk med MP062 som er noe mer giftig enn JW062. Faggruppen støtter derfor EUs valg av ADI.

AOEL foreslås satt til 0,004 mg/kg kv/dag. Dette er basert på 90 dagers forsøk på rotte der NOAEL ble satt til 0,6 mg/kg kv/dag med en usikkerhetsfaktor på 100. Det er korrigert for oral absorpsjon på 60 %.

ARfD foreslås satt til 0,02 mg/kg kv basert på redusert fostervekt sett i teratologiforsøk med rotter (MP062) med en NOAEL på 2 mg/kg kv/dag.

3.4.2. *Risikokarakterisering helse*

Helserisiko som følge av yrkeseksponering

Faggruppen legger eksponerings- og doseresponsvurderingene presentert under avsnitt 3.3 og i Mattilsynets vurdering av tilvirkers dokumentasjon til grunn for risikokarakterisering for brukere av Steward 30 WG:

Beregninger for å vurdere helserisikoen av Steward ved bruk på friland og i veksthus viser at eksponeringen kommer under AOEL selv uten bruk av verneutstyr. Beregningen av eksponeringen ved arbeid med behandlet kultur viser også eksponering under AOEL selv uten bruk av verneutstyr. Faggruppen anser at bruk av Steward 30 WG vil representere minimal helserisiko.

Helserisiko som følge av rester i produkter til konsum

Inngår ikke i bestillingen

3.5. Bakgrunnsdokumentasjonens kvalitet

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

4. KONKLUSJON

VKMs Faggruppe 2 konkluderer som følger:

Indoksaarb er farlig ved svelging og innånding. Preparatet Steward 30 WG er farlig ved svelging og det er svakt hud- og øyeirriterende.

Blod er målorgan for toksisiteten til indoksaarb ved å gi regenerativ hemolytisk anemi. Mest sannsynlig er det metabolitten P0036 som ansvarlig for stoffets toksiske effekt på blod. I mus ble det sett økt dødelighet ved relativt lave doser. Dødsårsaken var skader på nervesystemet og hjerte. Det ble også sett økt dødelighet hos hunnrotter assosiert med atrofi i beinmarg og brissel samt hemolytisk anemi.

Metabolittene JT333 og KG 433 er mer toksiske enn modersubstansen og mest sannsynlig ansvarlig for økt dødelighet som ble sett i en rekke forsøk.

Faggruppen anser at det kan være en risiko for redusert kroppsvekt hos nyfødte ved eksponering via amming da stoffet har høy fettløslighet.

Faggruppen foreslår ADI satt til 0,006 mg/kg/dag basert på 90 dagers (MP062) og 2 års forsøk (JW062) med rotte der NOAEL foreslås satt til 0,6 mg/kg/dag (10 ppm) og en usikkerhetsfaktor på 100. Dette begrunnes med at det er sett endringer på flere blodparametere (røde blodceller, hemoglobin og hematokritt) ved de laveste dosene etter 6 måneder. 90-dagers forsøk med rotte viste også tilsvarende effekter. I tillegg vektlegger faggruppen at det ikke er utført kroniske forsøk med MP062 som er noe mer giftig enn JW062. Faggruppen støtter derfor EUs valg av ADI.

AOEL foreslås satt til 0,004 mg/kg kv/dag. Dette er basert på 90 dagers forsøk på rotte der NOAEL ble satt til 0,6 mg/kg kv/dag med en usikkerhetsfaktor på 100. Det er korrigert for oral absorpsjon på 60 %:

ARfD foreslås satt til 0,02 mg/kg kv basert på redusert fostervekt sett i teratogiforsøk med rotter (MP062) med en NOAEL på 2 mg/kg kv/dag.

Beregninger for å vurdere helserisikoen av Steward 30 WG ved bruk på friland og i veksthus viser at eksponeringen kommer under AOEL selv uten bruk av verneutstyr. Beregning av eksponeringen ved arbeid med behandlet kultur viser også eksponering under AOEL selv uten bruk av verneutstyr. Faggruppen anser at bruk av Steward 30 WG vil representere minimal helserisiko.

5. VEDLEGG

Mattilsynets vurdering av plantevernmidlet Steward 30 WG - indoksalcarb vedrørende søknad om godkjenning, 2009