



**Uttalelse fra Faggruppe for plantevernmidler i
Vitenskapskomiteen for mattrygghet**

12. august 2008

**Helserisikovurdering av
plantevernmidlet Gro-Stop Innovator
med det virksomme stoffet klorprofam**

ISBN 978-82-8082-260-4

SAMMENDRAG

Gro-Stop Innovator er en ny vekstregulator, med det virksomme stoffet klorprofam som tidligere har vært godkjent i Norge. Preparatet er søkt brukt for å hindre groing i poteter til industriell framstilling. Mattilsynet har i den forbindelse bedt VKM å gjøre en helserisikovurdering for brukere av Gro-Stop Innovator med hensyn til egenskapene til virksomt stoff, metabolitter, formuleringsstoffer og preparat. Mattilsynet ønsker også en uttalelse om de iboende egenskapene til preparatet. Mattilsynet ønsket at VKM spesielt skulle se på kronisk giftighet og kreftfremkallende potensial til virksomt stoff og eksponeringssituasjonen for preparatet da det avviker fra annen bruk av plantevernmidler, og det ikke foreligger modeller for denne bruken. Risikovurderingen av preparatet ble vedtatt av Faggruppe for plantevernmidler (Faggruppe 2) på et møte 15. mai 2008. Det er VKM Faggruppe 2 sin oppfatning at: 1) klorprofam og preparatet Gro-Stop Innovator er ikke farlig ved svelging, hudkontakt eller ved innånding. Klorprofam er ikke allergifremkallende, mens Gro-Stop Innovator er vist å være allergifremkallende ved hudkontakt. 2) Skjoldbruskkjertel, testikler og blod er målorganer for klorprofam-toksisitet. Hos hund så man endringer i skjoldbruskkjertel fra 50 mg/kg kv/dag i et 60 dagers forsøk som kunne skyldes endring i hormonbalanse, men mekanismen er ikke fullstendig avklart. 3) Klorprofam gir økt forekomst av Leydigcelle-hyperplasi i ett forsøk og adenomer ved 1000 mg/kg kv/dag i et annet forsøk med rotter. 4) Klorprofam har gitt utslag i noen *in vitro* gentoksisitetstester men har vært negativt i fire *in vivo* tester. Klorprofam har gitt positivt utslag i to *in vitro* transformasjonstester. Mekanismen for Leydigcelle svulstdannelse er ikke nærmere avklart. 5) Det er ikke holdepunkter for at klorprofam er reproduksjons- eller fosterskadelig. 6) Innholdet av formuleringsstoffet N-metyl-2-pyrolidon i Gro-Stop Innovator oppfyller kriteriene for krav til merking som giftig og kan gi fosterskade. 7) Preparatet blir påført ved hjelp av tåkeaggregat tilkoblet lukkede lagerrom. Mulighet for eksponering anses som størst ved påfylling av preparatet på tåkeaggregatet, der hudopptak vil være den viktigste opptaksveien. Det foreligger ingen modeller som er laget for denne type eksponering og man har derfor benyttet tysk modell til eksponeringsberegning ved påfylling av tåkeaggregat som ved påfylling av tank ved åkersprøyting. Bruksmengden er beregnet basert på dosering per tonn i stedet for per areal som er opprinnelig enhet i tysk modell. Ved behandling av 10 000 tonn potet utgjør beregnet eksponeringsdose 98 % av AOEL. I beregningene er det benyttet et hudopptak på 19 %, fullt verneutstyr og geometrisk gjennomsnitt. Faggruppen mener at det er riktig å bruke geometrisk gjennomsnitt i dette tilfellet siden bruken utføres av erfarne personer. 8) Faggruppen anser at Gro-Stop Innovator vil representere moderat helserisiko¹ med bakgrunn i at formuleringsstoffet N-metyl-2-pyrolidone har betenkelige egenskaper.

BIDRAGSYTERE

Den 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:

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

Koordinator fra sekretariatet:

Anne Finstad

¹ Se avsnitt 3.2 vedrørende bruk av risikoskala

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 4. april 2008 i oppdrag av Mattilsynet å gjøre en helserisikovurdering av bruk av plantevernmidlet Gro-Stop Innovator med det virksomme stoffet klorprofam. Risikovurderingen av preparatet ble vedtatt på møte i VKMs Faggruppe 2 den 15. mai 2008.

2. OPPDRAG FRA MATTILSYNET

Oppdraget lyder som følger: ” Gro-Stop Innovator er en ny vekstregulator, med det virksomme stoffet klorprofam som tidligere har vært godkjent i Norge. Preparatet er søkt brukt for å hindre groing i poteter til industriell framstilling.

Mattilsynet ønsker i denne forbindelse en vurdering av:

- Helserisiko for brukere av Gro-Stop Innovator med hensyn til egenskapene til virksomt stoff, metabolitter, formuleringsstoffer og preparat. Mattilsynet ønsker også en uttalelse om de iboende egenskapene til preparatet. Det bes å se spesielt på:
 - Kronisk giftighet og kreftfremkallende potensial til virksomt stoff.
 - Eksponeringssituasjonen for preparatet avviker fra annen bruk av plantevernmidler og det foreligger ingen modeller for denne bruken. Faggruppen bes se spesielt på eksponeringssituasjonen i lys av iboende egenskaper til preparatet (inkludert formuleringsstoffer)”.

3. RISIKOVURDERING

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.

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.

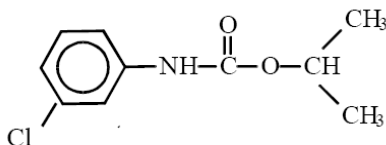
3.3. Mattilsynets sammendrag (fareidentifisering, farekarakterisering og eksponeringsvurdering)

Gro-Stop Innovator er et nytt preparat inneholdende et virksomt stoff som har vært godkjent tidligere. Preparatet søkes godkjent til bruk som antigroingsmiddel på poteter til industriell framstilling. Normert arealdose er 40 000 ml preparat per dekar (tilsvarende 12 320 g virksomt stoff per dekar). Gro-Stop Innovator vil bli brukt på poteter som ligger i lukkede lagerrom, og blir påført ved hjelp av tåkeaggregat.

Det er svært viktig for potetindustrien å ha et middel mot groing i potet. Det er ingen godkjente alternative preparater på markedet.

3.3.1. Identitet og fysikalsk/kjemiske data

Preparatnavn	Gro-Stop Innovator
Virksomt stoff	Klorprofam
Formulering	Flytende
Konsentrasjon av virksomt stoff	308 g/liter
IUPAC-navn	Isopropyl 3-chlorophenylcarbamate
CAS nummer	101-21-3
Strukturformel	



Molekylvekt	213,7
Vannløselighet	Høy 110 mg/l (pH 7, 20 °C)
Damptrykk	Middels 2.4×10^{-2} Pa (20 °C)
Henrys konstant	Middels $0,047 \text{ Pa m}^3/\text{mol}$ (20 °C)
log Pow	Høy 3,79 (20 °C)
pKa -	

3.3.2. Toksiske effekter og skadepotensial for menneske

Klorprofam

Toksikokinetikk

Absorpsjon (opptak): Over 90 % av stoffet ble absorbert fra mage/tarmkanalen i rotte innen 24 timer etter eksponering. Ingen signifikante forskjeller mellom hanner og hunner.

Distribusjon (fordeling): Vidt distribuert med høyeste konsentrasjon i nyre og helblod. Binding til røde blodlegemer, men ingen tegn til akkumulering.

Metabolisme (omdannelse): Rask metabolisering, hovedsakelig via hydroksilering før videre konjugering. Hovedmetabolitten var kloranilin.

Utskillelse: Ekskresjon hovedsakelig via urin (opptil 97 % etter 24 timer)

Akutt toksisitet

Klorprofam er ikke farlig ved svelging, hudkontakt eller innånding. Det er heller ikke hud- eller øyeirriterende for kanin og det er ikke allergifremkallende.

Gentoksisitet

Klorprofam ansees ikke som gentoksisk.

Subkronisk/kronisk toksisitet

Kritisk effekt: I subkroniske forsøk er kritiske effekter endringer i blodparametere (rotte, mus og hund), skjoldbruskkjertel (hund), redusert kroppsvektøkning (rotte) samt kliniske symptomer (hund). I kroniske forsøk er kritiske effekter også endringer i blodparametere (rotte og mus). Målorganer er skjoldbruskkjertel (hund, grunnlag for R48/22 merking), testiklene (rotte, grunnlag for R40 merking), blod samt endringer i milt (rotte, mus) som sekundær effekt av hemolytisk anemi.

De orale NOAEL verdiene lå på 5 til 25 mg/kg kv/dag for hunder, på 10 mg/kg kv/dag for rotter, og på 136 mg/kg kv/dag for mus. Den mest følsomme arten i korttidsforsøk er hund.

Systemisk NOAEL dermalt rotte er 30 mg/kg kv/dag basert på endringer i blodparametere. Dermal NOAEL er satt til 30 mg/kg kv/dag (lokal irritasjon observert på tilførselsstedet).

Kreftfremkallende potensial

Klorprofam ansees som kreftfremkallende i rotte. Økt forekomst av Leydigcelle hyperplasi og adenomer ble sett hos rotte og mekanismen er ikke avklart. Klorprofam merkes med R40 Mulig fare for kreft.

Reproduksjonstoksisitet og teratogenese

Reproduksjonstoksisitet: Kritiske effekter sett hos foreldre var endringer i milt (økt bloddannelse og pigmentering). Kritiske effekter på avkom var redusert kroppsvektøkning. NOAEL

(reproduksjonstoksisitet) var 153 mg/kg kv/dag (rotte). Klorprofam er ikke funnet reproduksjonsskadelig.

Teratogenese: Kritiske effekter hos mødre var dødsfall (kanin), kliniske symptomer (rotte der dyr lå på siden kombinert med rufsete pels), redusert fôrinntak (rotte og kanin), redusert kroppsvektøkning (rotte og kanin) samt endinger i milt (mørk farge og økt vekt kun høydose kanin). Hos avkom så man (rotte og kanin) redusert vekt kombinert med forsinket forbeining. NOAEL (avkom) var 250 mg/kg kv/dag (kanin). Klorprofam er ikke funnet fosterskadelig.

Spesielle forsøk

Det er utført et akutforsøk på hund for å se på eventuell dannelse av methemoglobin. Man fant ikke høye verdier av methemoglobin i dette studiet, men kliniske symptomer ble observert (brukt ved fastsettelse av ArfD).

Gro-Stop Innovator

Formuleringsstoffer

Preparatet inneholder mer N-metyl-2-pyrrolidone enn merkegrensen på 5 % $\leq C < 10$ % (inneholder 5 – 10 % w/w), som innfrir krav til merking med Giftig (T) og Kan gi fosterskade (R61). Dette formuleringsstoffet skal føres opp på etiketten (i hht. forskrift om klassifisering og merking, vedlegg IV, Kap. 1.2). Preparatet inneholder ingen andre formuleringsstoffer over merkegrensen ifølge Stofflisten.

Akutt giftighet, irritasjon, allergi

Gro-Stop Innovator er ikke farlig ved svelging, hudkontakt eller ved innånding.

Dermal absorpsjon

Gro-Stop Innovator er ikke hud- eller øyeirriterende for kanin, men det er vist allergifremkallende ved hudkontakt (innfrir kravene til merking med Xi; R43).

Eksposering ved bruk og arbeid med sprøytet kultur

Eksposeringen er kun beskrevet ut fra vanlig bruk av preparatet da det ikke finnes modeller for denne type eksposering. Påfylling og arbeid med tåkeaggregatet ble identifisert som den delen av arbeidet hvor eksposering av arbeiderne er høyest.

Det er ikke innlevert undersøkelser eller eksposeringsberegninger som viser eksposering ved opphold i og/eller arbeid med sprøytet kultur. Dette ansees heller ikke som nødvendig, på bakgrunn av bruksområdet og sprøytemetoden.

3.3.3. Rester i produkter til mat og 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 toksikologiske dokumentasjon er tilstrekkelig til å foreta en vurdering av virksomt stoff og preparatet.

3.4. Faggruppens vurdering helse

3.4.1. Humantoksikologisk oppsummering/iboende egenskaper

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

Klorprofam og preparatet Gro-Stop Innovator er ikke farlig ved svelging, hudkontakt eller ved innånding. Klorprofam er ikke allergifremkallende, mens Gro-Stop Innovator er vist allergifremkallende ved hudkontakt.

Skjoldbruskkjertel, testikler og blod er målorganer for klorprofam toksisitet. Hos hund så man endringer i skjoldbruskkjertel fra 50 mg/kg kv/dag i et 60 dagers forsøk som kunne skyldes endring i hormonbalanse, men mekanismen er ikke fullstendig avklart.

Klorprofam gir økt forekomst av Leydigcelle hyperplasi i ett forsøk og adenomer ved 1000 mg/kg kv/dag i et annet forsøk med rotter. Klorprofam har gitt utslag i noen *in vitro* gentoksisitetstester, men har vært negativt i fire *in vivo* tester. Klorprofam har gitt positivt utslag i to *in vitro* celle-transformasjonstester. Mekanismen for Leydigcelle svulstdannelse er ikke nærmere avklart.

Det er ikke holdepunkter for at klorprofam er reproduksjons- eller fosterskadelig.

Innholdet av formuleringsstoffet N-metyl-2-pyrolidone i Gro-Stop Innovator oppfyller kriteriene for krav til merking som giftig og kan gi fosterskade.

3.4.2. Risikokarakterisering helse

Helserisiko som følge av yrkeseksponering

Faggruppen legger eksponerings- og doseresponsvurderingene presentert under avsnitt 4.3 og i Mattilsynets vurdering av tilvirkers dokumentasjon til grunn for risikokarakterisering for brukere av Gro-Stop:

Preparatet blir påført ved hjelp av tåkeaggregat tilkoblet lukkede lagerrom. Mulighet for eksponering anses som størst ved påfylling av preparatet på tåkeaggregatet, der hudopptak vil

være den viktigste opptaksveien. Det foreligger ingen modeller for denne type eksponering og man har derfor benyttet tysk modell og simulert påfylling av tåkeaggregat som ved påfylling av tank ved åkersprøyting. Bruksmengden er beregnet basert på dosering per tonn i stedet for per areal. Ved behandling av 10 000 tonn potet utgjør beregnet eksponeringsdose 98 % av AOEL. I beregningene er det benyttet et hudopptak på 19 %, fullt verneutstyr og geometrisk gjennomsnitt. Faggruppen mener at det er riktig å bruke geometrisk gjennomsnitt i dette tilfelle siden bruken utføres av erfarne personer.

Til tross for at eksponeringsberegningene ikke viser overskridelse av AOEL, anser imidlertid Faggruppen at Gro-Stop Innovator vil representere moderat helserisiko² med bakgrunn i at formuleringstoffet N-metyl-2-pyrolidone har betenkelige egenskaper.

Helserisiko som følge av rester i produkter til konsum

Inngår ikke i bestillingen

4. KONKLUSJON

Klorprofam og preparatet Gro-Stop Innovator er ikke farlig ved svelging, hudkontakt eller ved innånding. Klorprofam er ikke allergifremkallende, mens Gro-Stop Innovator er vist å være allergifremkallende ved hudkontakt.

Skjoldbruskkjertel, testikler og blod er målorganer for klorprofam-toksisitet. Hos hund så man endringer i skjoldbruskkjertel fra 50 mg/kg kv/dag i et 60 dagers forsøk som kunne skyldes endring i hormonbalanse, men mekanismen er ikke fullstendig avklart.

Klorprofam gir økt forekomst av Leydigcelle-hyperplasi i ett forsøk og adenomer ved 1000 mg/kg kv/dag i et annet forsøk med rotter. Klorprofam har gitt utslag i noen *in vitro* gentoksisitetstester men har vært negativt i fire *in vivo* tester. Klorprofam har gitt positivt utslag i to *in vitro* celle-transformasjonstester. Mekanismen for Leydigcelle svulstdannelse er ikke nærmere avklart.

Det er ikke holdepunkter for at klorprofam er reproduksjons- eller fosterskadelig.

Innholdet av formuleringstoffet N-metyl-2-pyrolidone i Gro-Stop Innovator oppfyller kriteriene for krav til merking som giftig og kan gi fosterskade.

Preparatet blir påført ved hjelp av tåkeaggregat tilkoblet lukkede lagerrom. Mulighet for eksponering anses som størst ved påfylling av preparatet på tåkeaggregatet, der hudopptak vil være den viktigste opptaksveien. Det foreligger ingen modeller for denne type eksponering og man har derfor benyttet tysk modell som beregner eksponering ved påfylling av tåkeaggregat som ved påfylling ved åkersprøyte. Bruksmengden er beregnet basert på dosering per tonn i stedet for per areal. Ved behandling av 10 000 tonn potet utgjør beregnet eksponeringsdose 98 % av AOEL. I beregningene er det benyttet et hudopptak på 19 %, fullt verneutstyr og geometrisk gjennomsnitt. Faggruppen mener at det er riktig å bruke geometrisk gjennomsnitt i dette tilfellet siden bruken utføres av erfarne personer.

² Se avsnitt 3.2 vedrørende bruk av risikoskala

Faggruppen anser at Gro-Stop Innovator vil representere moderat helserisiko³ med bakgrunn i at formuleringsstoffet N-metyl-2-pyrolidone har betenkelige egenskaper.

5. VEDLEGG

Mattilsynets vurdering av plantevernmidlet Gro-Stop Innovator – klorprofam vedrørende søknad om godkjenning, 2008.

³ Se avsnitt 3.2 vedrørende bruk av risikoskala