

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)

Pflanzenschutzmittel Brasan

Information des BfR zur Toxizität vom 4. April 2003

Das Pflanzenschutzmittel Brasan ist ein Herbizid. In Deutschland ist es zum Einsatz im Winterrapsanbau gegen einjährige zweikeimblättrige Wildkräuter, Acker-Fuchsschwanz, Gemeinen Windhalm und Einjähriges Rispengras zugelassen. Die Zulassung wurde im Juli 2002 für weitere drei Jahre erneuert.

Brasan enthält zwei Wirkstoffe, Clomazone und Dimethachlor, sowie Hilfsstoffe. Die toxikologischen Kurzprofile der Wirkstoffe sind dieser Übersicht beigelegt. Hinsichtlich seiner Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit und auf die Umwelt werden die beiden Wirkstoffe derzeit im Rahmen des EU-Zulassungsverfahrens (Aufnahme in Anhang I der Richtlinie 91/414/EWG) neu bewertet. Diese Bewertung ist noch nicht abgeschlossen.

Das BfR hat aufgrund des Auftretens von gesundheitlichen Beschwerden nach dem Einsatz von Brasan in einem dem Institut bekannten Fall in Mecklenburg-Vorpommern weitere Studien zur Exposition und zu möglichen gesundheitlichen Auswirkungen angefordert.

Von Brasan ist bekannt, dass es reizend auf Augen, Schleimhäute und Haut wirken kann. Die reizende Wirkung wird aber nicht auf die beiden Wirkstoffe Clomazone bzw. Dimethachlor zurückgeführt, sondern auf die Hilfsstoffe. Brasan enthält das organische Lösungsmittel Cyclohexanon, das beim Verschlucken Lungenschäden verursachen kann.

Brasan ist wie folgt gekennzeichnet:

- Xn** Gesundheitsschädlich
- R22** Gesundheitsschädlich beim Verschlucken
- R36** Reizt die Augen
- R38** Reizt die Haut
- R40** Irreversibler Schaden möglich
- R65** Gesundheitsschädlich: Kann beim Verschlucken Lungenschäden verursachen

Diese gesundheitsschädigenden Wirkungen können auftreten, wenn Brasan nicht sachgerecht angewendet wird.

Toxikologische Kurzprofile der Wirkstoffe

Clomazone (Stand: 17.10.2000)

Der Wirkstoff Clomazone (chem. Bezeichnung: 2-(2-Chlorphenyl)methyl-4,4-dimethyl-3-isoxazolidinon; chem. Gruppenzugehörigkeit: Oxazolidinonderivat) wurde nach den heute üblichen Anforderungen toxikologisch umfassend untersucht.

Clomazone wurde nach oraler Verabreichung an Ratten rasch resorbiert und innerhalb von sieben Tagen nahezu vollständig ausgeschieden (ca. 65 % über den Urin, ca. 35 % über die Faeces). Die höchsten Rückstände wurden in der Leber nachgewiesen. Die Metabolisierung erfolgte durch Hydrolyse-, Oxidations- und Reduktionsreaktionen hauptsächlich unter Bildung von hydroxyliertem Clomazone, das in freier und konjugierter Form ausgeschieden wurde.

Clomazone zeigte eine mittlere akute Toxizität: LD50 oral (Ratte): 1370 mg/kg Körpergewicht; LD50 dermal (Ratte): >2000 mg/kg Körpergewicht; LC50 inhalativ (Ratte): 4,85 mg/l

Luft (4 h). Nach oraler Gabe wurden folgende klinische Symptome beobachtet: Bewegungsstörungen, blutiger Tränen- und Nasenfluss, verminderte Aktivität.

Clomazone erwies sich als gering haut- und augenreizend und als nicht hautsensibilisierend.

Die toxikologischen Eigenschaften nach subchronischer und chronischer Applikation des Wirkstoffes wurden an Ratten, Mäusen und Hunden geprüft. Nach längerer Verabreichungsdauer kam es hauptsächlich zu Wirkungen auf die Leber, die mit Veränderungen klinisch-chemischer Merkmalswerte (Cholesterin und Alaninaminotransferase-Aktivität im Serum erhöht) und mit morphologischen Veränderungen (erhöhtes Lebergewicht, Hepatozytomegalie) verbunden waren. Als niedrigste relevante Dosis ohne schädlichen Effekt wurden 4,3 mg/kg Körpergewicht/Tag (entspricht einer Konzentration von 100 mg/kg im Futter) im Langzeit-Versuch an Ratten ermittelt.

Aus In-vitro-Kurzzeittests an Bakterien und Säugerzellen sowie In-vivo-Kurzzeittests an Säugern ergaben sich keine Anhaltspunkte für erbgutverändernde und krebserzeugende Eigenschaften des Wirkstoffes. Die Prüfung auf krebserzeugende Eigenschaften im Langzeit-Tierversuch erfolgte an Ratten und an Mäusen; die Studien erbrachten keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Clomazon.

In den Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität (Mehrgenerationenstudie) wurden keine schädlichen Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit und auf die Entwicklung der Nachkommen festgestellt. Die Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität (Embryotoxizität, Teratogenität) ergaben keine Anhaltspunkte für fruchtschädigende Eigenschaften bei Dosierungen, die nicht für die Muttertiere toxisch waren.

Die klinischen und pathologischen Befunde zeigten keine Hinweise auf Neurotoxizität.

Beobachtungen über Gesundheitsschäden durch Clomazone beim Menschen liegen nicht vor.

Grenzwerte:

- DTA-Wert (duldbare tägliche Aufnahmemenge) des BgVV (1995): 0,043 mg/kg Körpergewicht (abgeleitet aus dem No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) in der Langzeitstudie an Ratten)
- AOEL-Wert (Adverse Observed Effect Level), systemisch (BgVV, 2000): 0,3 mg/kg Körpergewicht/Tag (abgeleitet aus dem NOAEL in der Teratogenitätsstudie an Kaninchen)

Dimethachlor (Stand: 12.05.1998)

Der Wirkstoff Dimethachlor ist nach den heute üblichen Anforderungen toxikologisch umfassend untersucht. Dimethachlor besitzt eine mittlere akute Toxizität. Die orale LD₅₀ beträgt bei Ratten etwa 1600 mg/kg Körpergewicht.

Die toxikologischen Eigenschaften nach subchronischer und chronischer Applikation des Wirkstoffes wurden an Ratten, Mäusen und Hunden geprüft. Nach längerer Verabreichungsdauer kam es zu Wirkungen auf die Leber und die Nieren, die mit Veränderungen klinisch-chemischer Merkmalswerte (erhöhte Aktivität von Leberenzymen, leicht erhöhte Cholesterinkonzentration) und mit morphologischen Veränderungen (Hypertrophie und Nekrose der Leberzellen, chronische Nephropathie) verbunden waren.

Die Prüfung auf krebserzeugende Eigenschaften im Langzeit-Tierversuch erfolgte an Ratten und an Mäusen. In der Studie an Ratten wurde nach Gabe der höchsten Dosis von 157 mg/kg Körpergewicht (entspricht einer Konzentration von 4000 mg/kg im Futter) eine erhöhte Inzidenz von gutartigen Tumoren in der Nasenhöhle festgestellt (bei 3 von 60 substanzbe-

handelten Tieren im Vergleich zu 0 von 60 Kontrolltieren). Die darunter liegende Dosis von 11 mg/kg Körpergewicht/d (entspricht einer Konzentration von 300 mg/kg im Futter) war ohne schädigenden Effekt. Bei Mäusen war nach Gabe der höchsten Dosis (488 mg/kg Körpergewicht, entspricht einer Konzentration von 4000 mg/kg im Futter) eine erhöhte Inzidenz von Lebertumoren feststellbar. Aus methodischen Gründen wird diese Studie wiederholt.

Aus In-vitro-Kurzzeittests an Bakterien und Säugerzellen sowie In-vivo-Kurzzeittests an Säugern ergaben sich keine Anhaltspunkte für erbgutverändernde und krebserzeugende Eigenschaften des Wirkstoffes.

In den Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität (Mehrgenerationenstudie) wurden keine schädlichen Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit und auf die Entwicklung der Nachkommen festgestellt. Die Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität (Embryotoxizität, Teratogenität) ergaben keine Anhaltspunkte für fruchtschädigende Eigenschaften des Wirkstoffes.

Im Stoffwechselfersuch an Ratten zeigte sich nach oraler Verabreichung eine rasche intestinale Resorption mit anschließender Verteilung und Biotransformation und eine nahezu vollständige Ausscheidung innerhalb von sieben Tagen, welche bei den männlichen Tieren zu etwa gleichen Teilen über den Urin und die Faeces erfolgte. Bei den weiblichen Tieren wurden etwa 60 % über den Urin und etwa 30 % über die Faeces ausgeschieden.

Grenzwerte:

- ADI-Wert (Acceptable Daily Intake): Der Wirkstoff wurde von der WHO bisher nicht bewertet.
- vorläufiger DTA-Wert (duldbare tägliche Aufnahmemenge), BGVV, 1998: 0,02 mg/kg Körpergewicht (abgeleitet aus dem vorläufigen NOEL in der Langzeitstudie an der Maus)