

Vragen en antwoorden n.a.v. e-mail d.d. 19 maart 2019

1. Vraag

Het CTGB maakt gebruik van het EFSA model (OPEX). In de guidance (2014) lezen we op pagina 13 dat voor omwonenden een blootstelling van 2 uur / 0.25 uur en 24 uur is aangehouden, afhankelijk van het type blootstelling. Houden jullie ook deze blootstellingsduur aan in het huidige toelatingsmodel? Of heeft het CTGB een langere blootstelling ingebouwd? In welk publicatie kunnen we dat terugvinden? Hoe nemen jullie de langere blootstelling die het OBO beschrijft mee?

Antwoord Ctgb

Het EFSA model wordt volledig aangehouden. Dit model berekent de dagblootstelling en in de daaropvolgende risicobeoordeling wordt uitgegaan van dagelijkse blootstelling (die dus wordt berekend met het EFSA model) gedurende meerdere jaren van je leven.

2. Vraag

In de Guidance staat op pagina 37 dat er nog onduidelijkheden zijn over de verschillende blootstellingsroutes en dat meer onderzoek nodig is. In het OBO lezen we dat blootstelling via huisstof nog onvoldoende duidelijk is. Omdat dit mogelijk een belangrijke blootstellingsroute is, vooral voor kinderen, moet er meer onderzoek worden gedaan, stellen de onderzoekers. Kunnen jullie heel precies aangeven in welke publicatie we kunnen teruglezen hoe deze onzekerheid thans wordt ondervangen? Als dit nog niet wordt meegewogen: wat betekent dit voor de betrouwbaarheid/voorspellende waarde van het huidige model?

Antwoord Ctgb

Het EFSA model is opgesteld aan de hand van meetgegevens en beschikbare blootstellingsdata. Daarbij worden worstcase aannames gedaan. Hoe meer data beschikbaar zijn voor een model, hoe robuuster het model wordt en des te realistischer voorspellingen kunnen worden gedaan. Voor omwonenden waren er destijds minder data beschikbaar dan bijvoorbeeld voor de toepasser. Daarom zijn bij het opstellen van het model aannames gedaan om onzekerheden af te dekken. Dit zijn worstcase aannames. Bij het vaststellen van de veilige grenswaarden wordt rekening gehouden met kwetsbare groepen, zoals kinderen, zwangeren en ouderen.

3. Vraag

We lezen in tabel 17 van de Guidance dat bij boomgaarden meer blootstelling is. Op welke manier houden de modellen hier rekening mee? Ook hier willen we specifiek kijken naar zwangere vrouwen, postnataal en peuters. We willen dit graag laten evalueren door een aantal deskundigen. Daarom willen we graag het model inzien. Kunnen jullie het model (of de link) sturen?

Antwoord Ctgb

In het model zijn ook data opgenomen van blootstellingsstudies in boomgaarden. Bij het vaststellen van de veilige grenswaarden wordt rekening gehouden met kwetsbare groepen, zoals kinderen, zwangeren en ouderen. Het model is beschikbaar als supporting information bij de guidance, op de website van EFSA. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2014.3874> Onder aan deze pagina onder 'supporting information' staat een Excel bestand wat het rekenmodel is (genaamd: 3874Ax1-sup-0001.zip).

4. **Vraag**

We willen graag concreet weten welke studies vereist zijn bij de toelating van bestrijdingsmiddelen, om de risico's voor mensen (en met name kwetsbare groepen) in te schatten. Hoe heten die studies? Graag ontvangen we (een link naar) de studieprotocollen? In een scientific opinion van de EFSA (mei 2018) wordt een aantal studies aanbevolen, om de risico's voor kwetsbare groepen beter te bepalen. In de opinion lezen wij: "the EFSA PPR Panel notes that the Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study (EOGRS, OECD TG443) with the developmental neurotoxicity (DNT) and developmental immunotoxicity (DIT) cohorts and the DNT study (OECD TG426) are the only studies that specifically address the postnatal period and this also includes periods similar to the age of 3 years in humans."

Worden deze studies altijd gebruikt bij de toelating? Zo niet, worden de risico's voor kwetsbare groepen dan wel genoeg meegewogen?

Antwoord Ctgb

Binnen de EU zijn datavereisten vastgesteld voor werkzame stoffen en gewasbeschermingsmiddelen, waaraan iedere aanvraag moet voldoen.

Deze zijn: Reg (EU) No. 283/2013 voor werkzame stoffen en Reg (EU) No. 284/2013 voor gewasbeschermingsmiddelen. Voor de in deze datavereisten genoemde studies zijn afgestemde OECD protocollen beschikbaar; in de Commission Communications 2013/C 95/01 staat aangegeven welke protocollen gebruikt kunnen worden. Studies moeten volgens deze afgestemde OECD protocollen worden uitgevoerd en onder GLP (good laboratory practice).

De OECD protocollen zijn te vinden op de OECD website:

<http://www.oecd.org/env/ehs/testing/oecdguidelinesforhetestingofchemicals.htm>, sectie 4 beschrijft de studies relevant voor de risicobeoordeling van de mens.

Zie verder ook vraag 3 van 2 april 2019.

5. **Vraag**

In het OBO onderzoek zijn de berekende concentraties veel lager dan de feitelijk gemeten concentraties in urine (tabel 6.5/ pagina 206). Hoe zeker is het CTGB dat dergelijke grootschalige afwijkingen niet kunnen voorkomen in het model dat voor de toelating wordt gebruikt? Wordt er nu een validatieberekening met het model gemaakt om de voorspelbaarheid van de blootstelling te toetsen met de feitelijk gemeten concentraties van het OBO-onderzoek?

Antwoord Ctgb

De blootstelling van omwonenden aan residuen als gevolg van een bespuitingen in naastgelegen percelen is een onderdeel van de totale blootstelling – ook bijvoorbeeld via de voeding – die in de urine wordt gevonden.

Een belangrijke constatering is dat de *totale blootstelling* onder de veilige grenswaarde ligt.

6. **Vraag**

Naar welke gezondheidseffecten bij proefdieren en cellijnen moeten aanvragers onderzoek doen? Waar kunnen we die protocollen terugvinden?

Antwoord Ctgb

Zie antwoord vraag 4.

7. Vraag

Verder vraag je naar het gebruik van veldstudies bij ecotox.

Antwoord Ctgb

In de toelatingsprocedure zijn veldstudies geen standaardvereisten. In de eerste stap wordt uitgegaan van de veilige waarden die bij de stofbeoordeling berekend zijn. Als uit deze waarden geen veilig gebruik kan worden afgeleid, moet veilig gebruik van een middel expliciet met veldstudies worden aangetoond, anders wordt een middel afgewezen.

Ook bij middelen die uit meerdere stoffen bestaan, moet veilig gebruik met veldstudies worden bewezen.

Wat betreft de vraag naar het verschil in normen voor verschillende neonicotinoïden: het feit dat stoffen moleculair op elkaar lijken wil niet zeggen dat het effect ook vergelijkbaar is. Effect wordt *gemeten*, niet uit de molecuulformule afgeleid.

8. Vraag

Daarnaast kwam de redactie met de vraag of ook invloed van stoffen op intelligentie of gedrag via proefdieren bepaald kan worden.

Antwoord Ctgb

Ja, in een bepaalde studie wordt gekeken of een stof invloed heeft op intelligentie, oftewel het lerend vermogen. De studie kan onderdeel zijn van een twee-generatie studie, waarbij meerdere generaties gevolgd worden.

Bij een studie naar ontwikkelingsneurotoxiciteit wordt het moederdier tijdens de zwangerschap blootgesteld aan een bepaalde stof, vanaf implantatie van de vrucht tot en met lactatie. Bij de pasgeborene wordt vervolgens gekeken naar gedragsafwijkingen, motorische activiteit (grip, coördinatie, etc.), als ook het lerend vermogen. Dieren worden gevolgd tot 60-70 dagen na geboorte. Lerend vermogen wordt getest bij de jonge dieren (25 dagen oud) en bij jong volwassen dieren (60-70 dagen oud).

Vragen en antwoorden n.a.v. e-mail d.d. 22 maart 2019

1a Vraag

Voor alle duidelijkheid: Gebruikt het CTGB onderstaand model?



(de citaten bij de vragen 1B-1D zijn afkomstig uit deze Guidance)

Antwoord Ctgb

Ja

1b Vraag

Is onderstaand citaat de gebruikte definitie voor omwonenden? Ja of nee? Zo niet, welke definitie gebruikt het CTGB dan?

- **Residents** are: persons who live, work or attend school or any other institution adjacent to an area that is or has been treated with a PPP; whose presence is quite incidental and unrelated to work involving PPPs but whose position might lead them to be exposed; who take no action to avoid or control exposure; and who might be in the location for up to 24 hours per day (longer term exposure).

Antwoord Ctgb

Ja

1c Vraag

Heeft het CTGB deze 24 uur aangehouden als uitgangspunt in zijn berekeningen of heeft het CTGB het eigen model aangepast voor langdurige blootstelling? Graag heel concreet beantwoorden: ja of nee?

According to the EFSA Guidance on default values⁷, a body weight of 70 kg should be used as default for the European adult population for consumer risk assessment (over 18 years old). However, when a particular subpopulation is identified as a focus for the risk assessment, actual data for this specific group should be used instead of the default value.

Selection of the 10 kg bw value for children is assumed to represent a worst-case scenario for the scenarios considered for children up to 11 years old exposed as residents and bystanders. Children less than a year old, which would be represented by a lower body weight, are normally not expected to be exposed through entry into treated fields (especially via the dermal route), in addition to playing on lawns and hand to mouth exposure.

Antwoord Ctgb

Ja. Het model berekent de dagblootstelling, in de risicobeoordeling wordt vervolgens uitgegaan van dagelijkse blootstelling (aan de met het model berekende dagblootstelling) gedurende een groot deel van je leven.

1d Vraag

Heeft het CTGB een aanpassing conform dit advies aangebracht voor de risicoberekening voor gevoelige groepen? Zo ja, wat is er aan het model/schatting veranderd?

Antwoord Ctgb

Wij gebruiken het Europese model. Bovendien worden kwetsbare groepen ondervangen in de normstelling (bij het bepalen van de grenswaarden).

2a Vraag

Is het CTGB het eens met de volgende stelling:

De exposure durations (max 24 uur, geciteerd onder 1C) zijn geen worst case aanname.

Eens/oneens?

Antwoord Ctgb

Oneens. Het model berekent een dagblootstelling, bijv. voor blootstelling via verdamping gaat het model uit van 24uur blootstelling. In de risicobeoordeling daarna wordt er vervolgens van uitgegaan dat een omwonende **dagelijks** aan **die modelmatige berekende hoeveelheid** wordt blootgesteld, **gedurende meerdere jaren van je leven**. Dat is worst-case.

2b Vraag

Is het CTGB-model aangepast voor gevoelige groepen (zwangere vrouwen, kleine kinderen)? Ja of nee?

Antwoord Ctgb

De veilige grenswaarden per stof zijn gebaseerd op het gevoeligste effect van de stof en dekken dus kwetsbare groepen. Studies omvatten samen blootstelling vanaf voor bevruchting, tijdens bevruchting, ontwikkeling in de baarmoeder, geboorte, ontwikkeling van pasgeborenen tot en met volwassenheid. Het model hoeft daarop dus niet te worden aangepast.

N.B.: dit een geharmoniseerd, Europees model, geen Ctgb-model.

2c Vraag

Is het CTGB-model aangepast voor blootstelling binnenshuis? Ja of nee?

Antwoord Ctgb

Er is geen sprake van een Ctgb-model. Het EFSA Opex model zoals afgestemd in de EU gaat uit van blootstelling buitenshuis. In de risicobeoordeling wordt vervolgens uitgegaan van dagelijkse blootstelling gedurende een groot deel van je leven en deze worst-case benadering dekt ook de blootstelling binnenshuis af.

3a Vraag

Heeft het CTGB met informatie van de spuitgegevens in het OBO onderzoek een berekening gemaakt voor de te verwachten luchtconcentraties en deze vergeleken met de gemeten luchtconcentraties in het OBO onderzoek. Ja of nee?

3b Vraag

Indien ja, in welke mate zijn de berekende luchtconcentraties overeenkomstig de feitelijke metingen? Graag ontvangen wij een tabel van de berekende en gemeten waarden van individuele bestrijdingsmiddelen om zelf de mate van validatie te overzien.

3c Vraag

Heeft het CTGB bij grote afwijkingen tussen gemeten en berekende waarde de parameters in het model aangepast, zoals oa wordt voorgesteld door EFSA? Ja of Nee?

Antwoord Ctgb

Zoals aangegeven reageren wij niet op een concept-rapport. Wanneer wij het definitieve rapport ontvangen gaat de reactie eerst naar de betrokken minister(s).

4a Vraag

We willen weten welke OECD testen voor het CTGB uitgangspunt zijn bij de risicobeoordeling van de individuele actieve stoffen van bestrijdingsmiddelen.

- OECD TG 408
- OECD TG 414
- OECD TG 415
- OECD TG 421 of 422
- OECD TG 426
- OECD TG 451-3
- OECD TG 416
- OECD TG 443

Antwoord Ctgb

Voordat een werkzame stof wordt goedgekeurd in de EU, moet de stof geëvalueerd worden. Dit gebeurt op EU niveau. De datavereisten staan omschreven in Regulation (EC) No 283/2013. Aan deze datavereisten moet minimaal worden voldaan voor alle stoffen.

4b Vraag

Bij welke toegelaten stoffen is de OECD TG 426 gebruikt bij de risicobeoordeling? Graag de volledige lijst van de stoffen waarbij deze studie is gebruikt en verwerkt.

Antwoord Ctgb

Binnen de gestelde termijn kan de gevraagde gedetailleerde analyse van de stofdossiers niet worden uitgevoerd. Het betreft dossiers die deels niet in Nederland beschikbaar zijn, maar bij EFSA moeten worden opgevraagd. De kernpunten van de stofbeoordelingen zijn beschikbaar in de bijgevoegde EFSA-conclusies.

4c Vraag

Indien OECD TGs gebruikt zijn voor de risicoberekening: Kan het CTGB aangeven welke aanpassingen er zijn gemaakt/ welke veiligheidsfactoren zijn ingebouwd zodat er geen risico is voor kwetsbare groepen bij langdurige blootstelling zoals gemeten in het OBO onderzoek?

Toelichting: in het voorgesprek gaven jullie aan dat het CTGB naar alle waarschijnlijkheid tot de conclusie komt dat de gemeten waarden van het OBO-onderzoek geen risico vormen voor kwetsbare groepen.

Antwoord Ctgb

De OECD test guidelines moeten worden gevolgd bij het uitvoeren van studies met de werkzame stof. Deze stoffevaluaties gebeuren op EU niveau. De resultaten van deze studies worden onder andere gebruikt om de grenswaarden vast te stellen (ADI, ARfD, (A)AOEL). Deze studies worden uitgevoerd met herhaalde dagelijkse blootstelling en omvatten een gehele levensloop (o.a. voortplanting en de ontwikkeling) en specifieke effecten (o.a. carcinogeniteit, neurotoxiciteit). Daarnaast wordt er een veiligheidsfactor ingebouwd om de extrapolatie van dierproeven naar de mens te maken en om rekening te houden met verschillen tussen mensen. Kwetsbare groepen worden ondervangen in de normstelling (grenswaarden).

5. Vraag

Het EFSA model gaat niet uit van de in het OBO onderzoek geconstateerde langdurige blootstelling voor gevoelige groepen. Welke correctie heeft het CTGB hiervoor aangebracht in zijn risicoberekening, waardoor er volgens het CTGB voldoende margin of exposure (MOE) is ten opzichte van de overlegde OECD TGs per actieve stof?

Antwoord Ctgb

Het is belangrijk om modelblootstelling en grenswaarden niet door elkaar te halen. Met het EFSA-model wordt de dagelijkse blootstelling berekend en in de risicobeoordeling wordt deze dagelijkse blootstelling vergeleken met de grenswaarde (veilige grenswaarde voor **dagelijkse blootstelling, gedurende meerdere jaren**). De veilige grenswaarde per stof zijn gebaseerd op het gevoeligste effect van de stof en dekken dus kwetsbare groepen. Studies omvatten blootstelling vanaf voor bevruchting, tijdens bevruchting, ontwikkeling in de baarmoeder, geboorte, ontwikkeling van pasgeborenen tot en met volwassenheid.

Vragen en antwoorden n.a.v. e-mail d.d. 2 april 2019

In antwoord 2 staat “**kan** een realistische worst-case beoordeling worden gedaan voor omwonende”.

1a Vraag

Wordt er wél of niet een realistische worst case beoordeling gedaan?

Antwoord Ctgb

Ja, dat wordt gedaan

1b Vraag

Indien ja, is bij deze worst-case beoordeling rekening gehouden met **blootstelling binnenshuis** en is er rekening gehouden met de **OECD TG 426** studie?

Antwoord Ctgb

Blootstelling binnenshuis: Het EFSA Opex model zoals afgestemd in de EU gaat uit van blootstelling buitenshuis. In de risicobeoordeling wordt vervolgens uitgegaan van dagelijkse blootstelling gedurende een groot aantal jaren en deze worst-case benadering dekt ook de blootstelling binnenshuis af.

OECD426 is geen standaard dataveerste. Wanneer er aanwijzingen vanuit andere studies of op basis van het soort stof zijn voor neurotoxiciteit, moet deze studie uitgevoerd worden. Dit betreft een EU werkwijze.

Verder is het jammer dat het Ctgb geen tijd heeft om na te gaan of bij de toelating van bestrijdingsmiddelen OECD TG 426 studies zijn gebruikt. Gezien de meervoudige publicaties van neuro-ontwikkelings effecten bij kinderen die rond agrarische gebieden wonen, is de vraag of deze studies zijn meegewogen in de beoordeling van veilige blootstellingsnormen voor kwetsbare groepen buitengewoon relevant.

Door ons geraadpleegde deskundigen zeggen dat OECD TG 426 studies niet standaard worden meegenomen in het toelatingsbeleid. Verder stellen de experts dat bij een groot aantal bestrijdingsmiddelen die in Nederland zijn toegelaten geen data uit deze neurodevelopmental studies zijn meegenomen in de risicobeoordeling. Dit blijkt mede uit EFSA's eigen publicaties (met ADI en ArfD afleidingen) zoals in peer reviews voor de risicobeoordeling van verschillende bestrijdingsmiddelen opgesteld door EFSA's commissie. We begrijpen dat deze studies geen vereiste data zijn voor goedkeuring van bestrijdingsmiddelen in de EU. Toch kunnen deze studies aangeleverd zijn door de industrie en is het belangrijk om te verifiëren of deze studies wel gebruikt zijn bij toelating.

2. Vraag

Gezien de relevantie willen we het Ctgb verzoeken om alsnog de actieve stofdossiers voor de kwantitatief meest voorkomende bestrijdingsmiddelen te bekijken of de OECD TG 426 studies zijn gebruikt en daarbij ook de stoffen chlorpropham, tebuconazole, asulam, prochloraz en thiophanate-methyl/carbendazim mee te nemen.

Antwoord Ctgb

Binnen de gestelde termijn kan de gevraagde gedetailleerde analyse van de stofdossiers door ons niet worden uitgevoerd. De EFSA-opinies van deze stoffen zijn openbaar en gaan hierbij.

Graag ook een concrete reactie op de volgende twee vragen:

3. Vraag

Gezien de meervoudige publicaties van neuro-ontwikkelings effecten bij kinderen die rond agrarische gebieden wonen, vindt het Ctgb het een significante tekortkoming dat OECD 426 niet standaard opgenomen wordt bij de risicobeoordeling?

Antwoord Ctgb

OECD426 is geen standaard datavereiste. Wanneer er aanwijzingen vanuit andere studies of o.b.v. het soort stof zijn voor neurotoxiciteit, moet deze studie uitgevoerd worden. Dit betreft een EU werkwijze.

4. Vraag

Zou dit de risicobeoordeling voor kwetsbare groepen zoals jonge kinderen niet verbeteren i.p.v. het gebruik van een standaardveiligheidsfactor 10 voor individuele gevoeligheid bij volwassenen.

Antwoord Ctgb

De veilige grenswaarde per stof zijn gebaseerd op het gevoeligste effect van de stof en dekken dus kwetsbare groepen. Studies omvatten blootstelling vanaf voor bevruchting, tijdens bevruchting, ontwikkeling in de baarmoeder, geboorte, ontwikkeling van pasgeborenen tot en met volwassenheid.

Daarbovenop wordt bij de vaststelling van grenswaarden een veiligheidsfactor van 10 voor de stap van proefdier naar mens én een veiligheidsfactor 10 die rekening houdt met de kwetsbare groepen toegepast. Dit telt op tot een veiligheidsfactor 100, die wordt wereldwijd voldoende geacht. Het Ctgb onderschrijft dit.