



## FRONT OFFICE VOEDSEL- EN PRODUCTVEILIGHEID

### Beoordeling van EFSA evaluatie over fipronil uit 2006

---

Beoordeling aangevraagd door:	NVWA
Beoordeling opgesteld door:	RIVM
Datum aanvraag:	25-07-2017
Datum beoordeling:	28-07-2017 (final), 07-08-2017 (final, v2 <sup>1</sup> )
Projectnummer:	V/090130

---

#### Onderwerp

In het kader van een NVWA handhavingstraject is fipronil aangetroffen in eieren en bestaat de mogelijkheid dat fipronil wordt aangetroffen in vlees van leghennen. Leghennen en eieren zijn mogelijk blootgesteld aan producten die fipronil bevatten als werkzame stof tegen bloedluis. Naar aanleiding hiervan brengt BuRO (NVWA) een advies uit en baseert de risicobeoordeling op de informatie uit het EFSA Scientific Report (2006).

#### Vraagstelling

NVWA wil van het RIVM een uitspraak met betrekking tot de volgende vraag:

Is er sinds de EFSA review uit 2006 belangwekkende wetenschappelijke informatie beschikbaar gekomen die aanleiding is om de afgeleide Acute Reference Dose (ARfD) en Acceptable Daily Intake (ADI) ter discussie te stellen? Hierbij moet vooral aandacht geschonken worden aan de ADI voor kinderen.

Er is uitdrukkelijk niet gevraagd om een risicobeoordeling voor fipronil in eieren uit te voeren.

Verder is afgesproken dat een quick scan gedaan zou worden met oplevering 26-07-2017 en indien nodig een uitgebreidere beoordeling met opleverdatum 02-08-2017.

#### Conclusies

- 1) De beantwoording van de vraag van NVWA door het Front Office is, zoals afgesproken in dit stadium, een quick scan van de beoordeling van fipronil door EFSA (2006). Beoordeling van de vele nieuwe studies vergt zeker meer tijd dan nu beschikbaar was voor deze quick scan, aangezien er een tamelijk groot aantal studies zal moeten worden opgevraagd en beschouwd.
- 2) Er zijn sinds de EFSA beoordeling uit 2006 ca. 800 publicaties verschenen op basis van searches in Pubmed, maar daar zijn geen toxiciteitsstudies bij met de zoekterm 'chronic' of 'repeated'. Daarom is er geen reden om de staande ADI van JMPR en EFSA (0,2 µg/kg lg/d) te herzien. EFSA heeft een ARfD van 9 µg/kg lg afgeleid, die hoger is dan de ARfD van JMPR (3 µg/kg lg). Het Front Office betwijfelt of de ARfD van EFSA wel verdedigbaar is. Er lijkt een kleine marge te bestaan tussen de ARfD van EFSA en effectdoseringen in dieren. Bovendien lijkt EFSA onvoldoende rekening te houden met de mogelijkheid van bioaccumulatie, veroorzaakt door de lange halfwaardetijd.
- 3) ADI's worden geacht beschermend te zijn voor alle individuen ouder dan circa 3 maanden. Er is geen algemene methodiek om met de gebruikelijke toxiciteitsgegevens een ADI af te leiden voor kinderen jonger dan deze leeftijd.

---

<sup>1</sup> In deze versie zijn tekstuele aanpassingen gedaan t.o.v. versie van 28-07-2017.

## Inleiding

### *Gebruik als diergeneesmiddel*

Fipronil is een stof die wordt gebruikt en is toegelaten voor het bestrijden van ectoparasieten bij honden en katten. Er zijn voor veterinaire gebruik in de EU geen residu limieten vastgesteld omdat fipronil niet is toegelaten in diergeneesmiddelen voor voedselproducerende dieren<sup>2</sup>.

### *Gebruik als gewasbeschermingsmiddel*

Het is toegelaten voor gebruik als gewasbeschermingsmiddel. Hiervoor zijn tevens maximale residu limieten (MRLs) vastgesteld voor producten van dierlijke oorsprong<sup>3</sup>.

De meest recente beoordeling van fipronil voor toxicologische eindpunten met relevantie voor de mens is de beoordeling van EFSA uit 2006. Bij deze beoordeling werd een ADI afgeleid van 0,2 µg/kg lg/d en een ARfD van 9 µg/kg lg.

De ADI die door EFSA in 2006 is afgeleid, is gebaseerd op een no-observed-adverse-effect-level (NOAEL) die is bepaald aan de hand van een chronische studie in ratten. Het kritische effect was het optreden van convulsies bij een dosis  $\geq 59\text{-}78$  µg/kg lg/d. De NOAEL in deze studie was 19 µg/kg lg/d waarop een veiligheidsmarge van 100 is toegepast.

De ARfD die door EFSA is afgeleid is gebaseerd op een neurodevelopmental toxiciteitsstudie in de rat, waarbij "neurobehavioural" effecten zijn waargenomen bij een dosis van 15 mg/kg lg/d. De NOAEL in deze studie was 0,9 mg/kg lg/d waarop een veiligheidsmarge van 100 is toegepast.

In 2013 heeft EFSA een update gepubliceerd die geheel gericht is op de risico's van fipronil voor bijen (EFSA, 2013). Deze update wordt hier buiten beschouwing gelaten.

## Beoordeling

Voor de beantwoording van de vraag van NVWA heeft het Front Office een quick scan in de openbare literatuur (database Pubmed) uitgevoerd met de volgende zoek-strings:

Search nr	Search string (Pubmed)	Aantal hits
1	Search (((fipronil) OR 120068-37-3) AND ("2006"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))	794
2	Search (((fipronil or 120068-37-3)) AND ("2006"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) AND ((human or man or rat or rats or mice or mouse)	159
3	Search (((fipronil or 120068-37-3)) AND ("2006"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])) AND ((human or man or rat or rats or mice or mouse) Filters: Review	10

Uit het grote aantal hits in search 1 wordt meteen duidelijk dat binnen het korte tijdsbestek dat voor de beantwoording van deze vraag beschikbaar is, het onmogelijk is om alle studies die na 2006 zijn gepubliceerd in detail te beoordelen. Zelfs een eerste selectie op basis van slechts de titels is niet mogelijk. Overigens levert deze search duidelijk veel hits op die niet relevant zijn voor deze specifieke vraag, maar die wél relevant kunnen

<sup>2</sup> Fipronil is niet opgenomen in bijlage I van Verordening EU 37/2010 en daarom niet toegelaten in voedselproducerende dieren. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/PDF/?uri=CELEX:02010R0037-20170408&qid=1500993164023&from=NL>

<sup>3</sup> Zie <http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=homepage&language=EN>

zijn voor een uitgebreide risicobeoordeling. Veel studies richten zich op neurotoxische effecten in *in vitro* studies of in insecten; er zijn ook nieuwe neurotoxiciteitsstudies in zoogdieren.

Een eerste inperking in search 2, die focust op studies in mensen, ratten en muizen levert nog altijd 159 hits op; nog steeds te veel als het gaat om een snelle beantwoording van de vraag. Als verder wordt ingeperkt tot reviews (search 3), dan blijven 10 studies over, die geen van allen specifiek gericht zijn op fipronil, maar die meer in algemene zin in gaan op de relatie tussen (blootstelling aan) pesticiden en neurotoxiciteit.

Additionele searches binnen search 1 met de zoekterm 'chronic' of 'repeated' leverden geen hits op die aanleiding zouden kunnen geven tot herbeschouwen van de ADI.

### **Andere beoordelingen:**

De Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPR) heeft in 1997 op basis van dezelfde chronische studie als die van EFSA een ADI van 0,2 µg/kg lg/d afgeleid (JMPR, 1997). De JMPR heeft in 1997 een ARfD vastgesteld van 3 µg/kg lg (JMPR, 1997). Deze ADI en ARfD zijn bevestigd door JMPR in 2000 (JMPR, 2000).

De ARfD van JMPR is afgeleid uit een 13 weken neurotoxiciteitsstudie in rat (gerefereerd naar Driscoll & Hurley, 1993), waarbij neurotoxische effecten (overgevoeligheid voor aanraking en geluid) zijn waargenomen bij een dosis van 8,9 mg/kg lg. Voor deze effecten werd een NOAEL gerapporteerd van 0,3 mg/kg lg. Met toepassing van een veiligheidsfactor van 100 volgt hieruit een ARfD van 3 µg/kg lg.

Het is niet duidelijk of deze studie ook meegenomen is door de EFSA. In EFSA (2006) wordt wel een 90-dagen neurotoxiciteitsstudie in rat vermeld, waarbij een NOAEL van 0,3 mg/kg lg/d is vastgesteld voor algemene toxiciteit en 8,9 mg/kg lg/d voor neurotoxiciteit (bij deze hoogste dosis getest zouden, volgens EFSA, geen neurotoxische effecten waargenomen zijn). Referenties worden echter niet vermeld in het EFSA rapport. Voorts baseert EFSA (2006) zich op een neurodevelopmental toxiciteitsstudie (niet nader gespecificeerd welke studie dat is) waarin een NOAEL van 0,9 mg/kg lg/d is gerapporteerd. Het lijkt erop dat EFSA de toxiciteitsdata van enkele studies heeft gecombineerd (gecombineerde NOAEL van 2,5 mg/kg lg uit twee acute orale neurotoxiciteitsstudies in ratten). EFSA komt daarmee tot een wat hogere ARfD onder toepassing van een veiligheidsfactor van 100 op de NOAEL van 0,9 mg/kg lg/d. Helemaal zeker is dat echter niet, want EFSA heeft dit onvoldoende gedocumenteerd.

Het JMPR rapport beschrijft dat in de chronische studie in ratten bij een dosis  $\geq$  59-78 µg/kg lg convulsies optreden met fatale afloop vroeg in de behandelingsperiode ("*Convulsive episodes, some lasting as long as 25 min and often fatal, were observed in three males at 1.5 ppm<sup>4</sup>, one male and three females at 30 ppm<sup>4</sup>, and eight males and 12 females at 300 ppm<sup>4</sup>. The convulsions tended to occur early in the treatment period but were also seen later*"). Vergeleken met de (door EFSA) afgeleide ARfD van 9 µg/kg lg lijkt dit een nauwe veiligheidsmarge op te leveren, hoewel niet duidelijk is uit de rapportage hoe vroeg na dosering deze convulsies optraden.

Fipronil is in 2011 opnieuw beoordeeld door de Australische Autoriteit voor Pesticiden en Veterinaire Medicinale Producten (Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority; APVMA, 2011), onder beschouwing van literatuur gepubliceerd tot dat jaar. Uit deze review komen geen recentere toxiciteitsdata naar voren, die aanleiding zijn tot het ter discussie stellen van de ADI. APVMA (2011) is tot dezelfde ADI gekomen (0,2 µg/kg lg/d) als EFSA en JMPR/FAO. Echter, APVMA heeft in een eerdere evaluatie in 2006 een ARfD van 20 µg/kg vastgesteld die in 2011 is gehandhaafd. Voordien hanteerde APVMA, net als JMPR, een ARfD van 3 µg/kg lg gebaseerd op dezelfde 3 maanden neurotoxiciteitsstudie in rat. De ARfD van APVMA uit 2006 (gerapporteerd in APVMA, 2009) is gebaseerd op de

---

<sup>4</sup> Een dosis van 1.5, 30 en 300 ppm komt overeen met 0.059, 1.3 en 13 mg/kg lg in mannetjes en 0.078, 1.6 en 17 mg/kg lg in vrouwtjes.

gecombineerde no-observed-effect-level (NOEL) van 2,5 mg/kg lg uit twee acute orale neurotoxiciteitsstudies in ratten na toepassing van een veiligheidsmarge van 100 met afronding. APVMA heeft de neurodevelopmental studie, die de basis is voor de ARfD van EFSA, wel meegenomen, maar heeft besloten dat het door hun gekozen kritische eindpunt (verminderd lichaamsgewicht) niet relevant was voor de afleiding van de ARfD. APVMA nemen de gevonden neurodevelopmental effecten niet mee in de afleiding van de ARfD.

### **Relevante informatie over de toxicokinetiek**

Fipronil wordt grotendeels gemetaboliseerd tot fipronil sulfon. In het JMPR rapport staat beschreven dat deze metaboliet 96-98% van het totale residu in eieren omvat.

In een kinetiekstudie in ratten, beschreven in het JMPR rapport, waarin <sup>14</sup>C-fipronil gedoseerd werd, werd een plasma halfwaardetijd van 6,2-8,3 dagen vastgesteld voor het radiolabel (inclusief metabolieten) (JMPR, 1997).

Er zijn nauwelijks data gevonden over humane kinetiek van fipronil. Echter, er wordt na accidentele ingestie bij mensen een halfwaardetijd voor fipronil van 7-8 uur beschreven en van 7-8 dagen voor metaboliet fipronil sulfon (Page et al., 2008).

Het Front-Office heeft twijfels bij de juistheid van de ARfD van EFSA omdat:

- 1) Kort na aanvang van een chronische rattenstudie zijn nog neurotoxische effecten gevonden bij doseringen van 59-78 µg/kg lg/d. De marge tussen deze doseringen en de ARfD van EFSA (9 µg/kg lg) bedroeg slechts een factor 7-9.
- 2) Fipronil en ten minste één van de metabolieten (fipronil sulfon; zie AVPMA, 2006 en EFSA 2006) hebben een lange halfwaardetijd, waardoor neerwaartse bijstelling van de ARfD nodig is. De JMPR heeft rekening gehouden met de trage eliminatie bij de afleiding van de ARfD. Bovendien heeft deze metaboliet waarschijnlijk dezelfde toxicologische werking als fipronil (EFSA, 2006).

### **Conclusies**

De beantwoording van de vraag van NVWA door het Front Office is, zoals afgesproken in dit stadium, een quick scan van de beoordeling van fipronil door EFSA (2006). Beoordeling van de vele nieuwe studies vergt zeker meer tijd dan nu beschikbaar was voor deze quick scan, aangezien er een tamelijk groot aantal studies zal moeten worden opgevraagd en beschouwd.

Er zijn sinds de EFSA beoordeling uit 2006 ca. 800 publicaties verschenen op basis van searches in Pubmed, maar daar zijn geen toxiciteitsstudies bij met de zoekterm 'chronic' of 'repeated'. Daarom is er geen reden om de staande ADI van JMPR en EFSA (0,2 µg/kg lg/d) te herzien.

EFSA heeft een ARfD van 9 µg/kg lg afgeleid, die hoger is dan de ARfD van JMPR (3 µg/kg lg). Het Front Office betwijfelt of de ARfD van EFSA wel verdedigbaar is. Er lijkt een kleine marge te bestaan tussen de ARfD van EFSA en effectdoseringen in dieren. Bovendien lijkt EFSA onvoldoende rekening te houden met de mogelijkheid van bioaccumulatie, veroorzaakt door de lange halfwaardetijd.

ADIs worden geacht beschermend te zijn voor alle individuen ouder dan circa 3 maanden. Er is geen algemene methodiek om met de gebruikelijke toxiciteitsgegevens een ADI af te leiden voor kinderen jonger dan deze leeftijd.

## Referenties

- APVMA (2009) Review of the mammalian toxicology and metabolism/toxicokinetics of fipronil. <https://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/15176-fipronil-prf-vol2-toxicology.pdf>
- APVMA (2011) The reconsideration of the active constituent fipronil, registration of products containing fipronil and approvals of their associated labels. <https://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/15216-fipronil-preliminary-review-findings-report.pdf>
- EFSA (2006) Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance fipronil. EFSA Scientific Report (2006) 65, 1-110, Conclusion on the peer review of fipronil. doi: 10.2903/j.efsa.2006.65r
- EFSA (2013) Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment for bees for the active substance fipronil. EFSA Scientific Report (2006) 65, 1-110, Conclusion on the peer review of fipronil. EFSA Journal 2013;11(5):3158 [51 pp.]. doi: 10.2903/j.efsa.2013.3158
- JMPR (1997) Pesticide residues in food: 1997 evaluations. Part II Toxicological & Environmental. 932. fipronil. <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v097pr09.htm>
- JMPR (2000) Pesticide residues in food 2000: Fipronil (addendum). <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v00pr07.htm>
- Page et al. (2008) Antiparasitic drugs. In: Maddison et al. (eds). Small Animal Clinical Pharmacology. Elsevier Health Sciences. <https://doi.org/10.1016/B978-070202858-8.50012-9>