



Grunnlag for fastsettelse av grenseverdi

Grunnlagsdokument for
sulfotep ($C_8H_{20}O_5P_2S_2$)

Tittel: Grunnlag for fastsettelse av grenseverdi.
Grunnlagsdokument for sulfotep ($C_8H_{20}O_5P_2S_2$).

Utgitt av:
Arbeidstilsynet
Statens hus, 7468 Trondheim
Tlf: 73 19 97 00
Utgivelse: Desember 2014
Nettadresse: www.arbeidstilsynet.no

Dette dokumentet omhandler det toksikologiske grunnlaget og vurderinger, samt tekniske og økonomiske hensyn for fastsettelse av grenseverdi for sulfotep ($C_8H_{20}O_5P_2S_2$).



Innhold

Innhold	3
Forord	4
Innledning	5
1. Stoffets identitet	5
2. Grenseverdier	5
2.1. Nåværende grenseverdi	5
2.2. Grenseverdi fra EU	6
2.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner	6
2.4. Stoffets klassifisering	7
2.4.1 Merkeforskriften	7
2.4.2 CLP	7
3. Fysikalske og kjemiske data	8
4. Toksikologiske data og helseeffekter	8
4.1. Anbefaling fra SCOEL	8
4.2. Kommentarer fra TEAN	8
5. Bruk og eksponering	9
5.1 Forekomst og bruk	9
5.2. Opplysning fra Produktregistret	9
5.3. Eksponering og måledokumentasjon	9
5.3.1. EXPO- data	9
5.3.2. Prøvetakings- og analysemetode	9
6. Vurdering	10
7. Konklusjon med forslag til ny grenseverdi	11
8. Ny grenseverdi	11
9. Referanser	12
Vedlegg 1: Anbefalinger fra SCOEL	13



Forord

EU-rådets direktiv 98/24/EC (Vern av helse og sikkerhet til arbeidstakere mot risiko i forbindelse med kjemiske agenser på arbeidsplassen) av 7. april 1998 stiller krav om at EU-kommisjonen skal legge frem forslag til indikative grenseverdier for eksponering av visse kjemikalier som medlemslandene må innføre på nasjonalt nivå. De nasjonale verdiene kan være høyere enn de som står oppført i direktivet, dersom et medlemsland mener at det er nødvendig av tekniske og/eller økonomiske hensyn, men landene bør nærme seg den indikative verdien. Direktivet stiller krav om at indikative grenseverdier vedtas gjennom kommisjonsdirektiv. I Norge ble de indikative grenseverdiene innført som veiledende administrative normer.

Nye Arbeidsmiljøforskrifter trådte i kraft 1.1.2013. Blant disse var forskrift om tiltaksverdier og grenseverdier for fysiske og kjemiske faktorer i arbeidsmiljøet samt smitterisikogrupper for biologiske faktorer (forskrift om tiltaks- og grenseverdier). De veiledende administrative normene ble forskriftsfestet og fikk betegnelsen tiltaksverdier.

I 2015 ble begrepet «grenseverdi» for kjemikalier presisert og begrepet «tiltaksverdi» for kjemikalier ble opphevet i forskrift om tiltaks- og grenseverdier. I vedlegg 1 til forskriften ble det innført en tydeliggjøring av anmerkningene.

I hovedsak er grunnlaget for fastsetting av grenseverdi av stoffene i denne revisjonen utarbeidet i forbindelse med implementering av kommisjonsdirektiv 2000/39/EC. Direktivet ble implementert uten at grunnlaget for at Norge hadde en høyere verdi ble begrunnet. For flere av disse har EU også foreslått en korttidsverdi som Norge manglet regelverk for å kunne innføre på det tidspunktet.

Arbeidstilsynet har ansvaret for revisjonsprosessen og utarbeidelse av grunnlagsdokumenter for stoffene som blir vurdert. Det toksikologiske grunnlaget for stoffene i denne revisjonen baserer seg på kriteriedokumenter fra EUs vitenskapskomité for fastsettelse av grenseverdier, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (SCOEL). SCOEL utarbeider de vitenskapelige vurderingene som danner grunnlaget for anbefalinger til helsebaserte grenseverdier, og disse legges fram for kommisjonen.

Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI) ved Toksikologisk ekspertgruppe for administrative normer (TEAN) bidrar med faglige vurderinger i dette arbeidet. TEAN vurderer og evaluerer de aktuelle SCOEL dokumentene, presiserer kritiske effekter og vurderer behov for korttidsverdier ut i fra den foreliggende dokumentasjonen. Videre søker og evaluerer TEAN nyere litteratur etter utgivelsen av dokumentet. TEAN bruker kriteriene gitt i SCOEL's metododokument, "Methodology for the derivation of occupational exposure limits: Key documentation (version 6)". Dette er inkludert i TEANs Metododokument del B (Prosedyre for utarbeidelse av toksikologiske vurderinger for stoffer som skal implementeres i den norske administrative norm liste etter direktiv fra EU-kommisjonen) utarbeidet for denne revisjonen.

Informasjon om bruk og eksponering i Norge innhentes fra Produktregisteret, EXPO databasen ved STAMI og eventuelle tilgjengelige måledata fra virksomheter/næringer.

Beslutningsprosessen skjer gjennom drøftingsmøter der Arbeidstilsynet, Næringslivets hovedorganisasjon/Norsk Industri og Landsorganisasjonen deltar, orienteringsmøter og høring. Konklusjonene fra høringen med forskriftsendringer og nye grenseverdier forelegges Arbeids- og sosialdepartementet som tar den endelige beslutningen.



Innledning

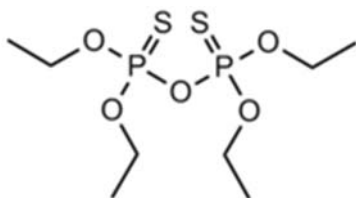
Dette grunnlagsdokumentet omhandler vurderingsgrunnlaget for fastsettelse av grenseverdi for sulfotep. Innholdet bygger spesielt på anbefalinger fra Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) i EU for sulfotep (vedlegg 1), samt vurderinger og kommentarer fra Toksikologisk Ekspertgruppe for Administrative Normer (TEAN).

1. Stoffets identitet

Sulfotep, synonymer av stoffets navn, stoffets identifikasjonsnummer i Chemical Abstract Service (CAS-nr.), European Inventory of Existing Commercial chemical Substances (EINECS-nr. el. EC-nr.) og indekseringsnummer (Indeks-nr.) i EINECS er gitt i tabell 1. Strukturformel av sulfotep er vist i figur 1.

Tabell 1. Stoffets navn og identitet.

Navn	sulfotep (C₈H₂₀O₅P₂S₂)
Synonymer	O,O,O,O-tetraetylditiopyrofosfat, TEDP
CAS-nr.	3689-24-5
EC-nr.	222-995-2
Indeks-nr.	015-027-00-3



Figur 1. Strukturformel av sulfotep.

2. Grenseverdier

2.1. Nåværende grenseverdi

Grenseverdi (Forskrift om Tiltaks- og grenseverdi, best. nr. 704) for sulfotep er: 0,015 ppm, 0,2 mg/m³, og med anmerkningen H (kjemikalier som kan tas opp igjennom huden)

2.2. Grenseverdi fra EU

I direktiv 2000/39/EC foreslås:

IOELV (Indicative Occupational Exposure Limit Value): 0,1 mg/m³, og med anmerkningen “skin” for hudopptak.

Den europeiske vitenskapskomiteen, SCOEL foreslår for sulfotep i sitt kriteriedokument fra 1997:

8-timers TWA: 0,1mg/m³

Anmerkning: “skin”.

2.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Nåværende grenseverdier for sulfotep fra andre land og organisasjoner er gitt i tabell 2 nedenfor.

Tabell 2. Grenseverdier for sulfotep fra andre land og organisasjoner.

Land/organisasjon	Kilde	Grenseverdi	Anmerkning
Sverige	Arbetsmiljöverkets föreskrifter och allmänna råd om hygieniska gränsvärden, AFS 2011:18 ¹	Nivågrenseverdi: 0,1 mg/m ³	H (hudopptak)
Danmark	At-vejledning, stoffer og materialer - C.0.1, 2007 ²	8-timers verdi: 0,008 ppm, 0,1mg/m ³	H (hudopptak) E (EF- grenseverdi)
Finland	HTP-värden 2012 ³	8-timers verdi: 0,1 mg/m ³	Hud
Storbritannia	EH40/2005 Workplace exposure limits ⁴	8-timers verdi: 0,1 mg/m ³	Skin
Nederland	The Social and Economic Council of the Netherlands (SER), Occupational exposure limits database ⁵	8-timers verdi: 0,1 mg/m ³	H (hudopptak)
OSHA, USA	OSHA Permissible Exposure Limits, PELs ⁶	8-timers verdi: 0,2 mg/m ³	Skin
ACGIH, USA	ACGIH Guide to occupational Exposure Values, 2013 ⁶	8-timers verdi: 0,1 mg/m ³	Skin BEI _A (acetylkolinesterase hemmende pesticid) IFV (målt som inhalerbar fraksjon og damp)
NIOSH, USA	ACGIH Guide to Occupational Exposure Values, 2013 ⁶	8-timers verdi: 0,2 mg/m ³	Skin
Tyskland, MAK	List of MAK and BAT Values 2013 ⁷	8-timers verdi: 0,01 ppm, 0,13mg/m ³	Skin, C, I Group C: Det er ikke grunn til å



			frykte skade på embryo eller foster når MAK verdien er overholdt. I: Overskridelsesfaktor
Tyskland, Myndighetene	BauA ⁸	8-timers verdi: 0,01 ppm, 0,13 mg/m ³	H (hudopptak) 2(II): Overskridelsesfaktor Y (ikke antatt å være fosterskadelig)

¹ http://www.av.se/dokument/afs/afs2011_18.pdf

² <http://www.at.dk/~media/3FA26655715740ED84EA28EC1191FB62.ashx>

³ Social og hälsovårdsministeriet, HTP-värden, Koncentrationer som befunnits skadliga, Publikationer 2012:06, Helsingfors, http://www.stm.fi/c/document_library/get_file?folderId=5197397&name=DLFE-19906.pdf

⁴ <http://www.hse.gov.uk/pubns/priced/ch40.pdf>

⁵ http://www.ser.nl/en/oel_database.aspx

⁶ Guide to occupational exposure values compiled by ACGIH, 2013.

⁷ Deutsche Forschungsgemeinschaft, List of MAK and BAT values 2013, Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area, report No. 49, 2013, Wiley-VCH, Tyskland.

⁸ http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/TRGS-900.pdf?sessionid=EB7292E8B7DED5F0931D016EBF4ACF0B?_blob=publicationFile&v=7

2.4. Stoffets klassifisering

Forskrift om klassifisering, merking m.v. av farlige kjemikalier (merkeforskriften) blir erstattet av CLP (*Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures*) som er de nye reglene for klassifisering, merking og emballering av stoffer og stoffblandinger i EU. CLP vil gradvis fase ut merkeforskriften, og CLP og merkeforskriften vil gjelde parallelt fram til 1. juni 2015.

2.4.1 Merkeforskriften

Sulfotep har følgende klassifisering i henhold til merkeforskriften: T+: R27/28 «Meget giftig ved hudkontakt og svelging»; N: R50/53 «Meget giftig for vannlevende organismer, kan forårsake uønskede langtidsvirkninger i vannmiljøet».

2.4.2 CLP

Sulfotep er i henhold til CLP Annex VI, tabell 3.1 (Liste over harmonisert klassifisering og merking av farlige kjemikalier) klassifisert og merket i ulike fareklasser og farekategorier, med faresetninger og koder, som gitt i tabell 3 nedenfor.

Tabell 3. Fareklasse, farekategorier og merkekoder angitt for sulfotep¹

Fareklasse og farekategori	Merkekode	Faresetning
Akutt giftighet, farekategori 1	H310	Dødelig ved hudkontakt
Akutt giftighet, farekategori 2	H300	Dødelig ved svelging
Farlig for vannmiljøet, akutt farekategori 1	H400	Meget giftig for liv i vann
Farlig for vannmiljøet, kronisk farekategori 1	H410	Meget giftig, med langtidsvirkning, for liv i vann

¹ <http://esis.jrc.ec.europa.eu/clp/ghs/search.php>



3. Fysikalske og kjemiske data

Sulfotep er ved temperatur en svak gul og oljeaktig væske med lukt av hvitløk. Stoffet er akutt giftig og tilhører en gruppe stoffer som kalles organofosfater. Væsken er uløselig i vann og løselig i etanol.

Det vises til tabell 4 for fysikalske og kjemiske data for sulfotep.

Tabell 4. Fysikalske og kjemiske data for sulfotep

Kjemisk formel	(C ₈ H ₂₀ O ₅ P ₂ S ₂)
Molekylvekt	322,320 ²
Fysisk tilstand	Svak gul oljeaktig væske med lukt av hvitløk ¹
Kokepunkt (°C)	136 - 139 ¹
Tetthet (25 °C)	1,196 ²
Løselighet i vann (20 °C)	uløselig i vann ²
Damptrykk ved 20 °C (kPa)	0,023
Omregningsfaktor (20 °C, 101 kPa)	1 ppm = 13,4 mg/m ³ ¹

¹SCOEL, 1997.

²W.M. Haynes (sjefeditor), *Handbook of Chemistry and Physics*, 94. ed., 2013-2014.

4. Toksikologiske data og helseeffekter

Vurdering av toksikologiske data og helseeffekter av sulfotep er angitt i SCOEL dokumentet på engelsk i vedlegg 1, og kommentarer fra TEAN er gitt i kapittel 4.2.

4.1. Anbefaling fra SCOEL

Anbefaling fra SCOEL er vedlagt (vedlegg 1).

4.2. Kommentarer fra TEAN

Kriteriedokument for sulfotep fra SCOEL er fra juli 1997 med nyeste referanse fra 1993. Ved vurderingen av SCOEL's kriteriedokument for sulfotep er det søkt etter toksikologisk relevante studier publisert etter 1996 i henholdsvis PubMed, Scopus og Web of Knowledge databasene. Ingen relevante nyere toksikologiske studier for sulfotep ble funnet. TEAN har gjennomgått ACGIH-dokument fra 2005 og to MAK-dokumenter fra henholdsvis 1997 og 2012.

SCOEL fremhever at kritisk effekt av sulfotep både etter enkel og kronisk eksponering er hemming av cholinesterase enzymer, med en høy grad av artsspesifisitet. Kriteriedokumentets konklusjon baserer seg på en inhalasjonsstudie hvor NOAEL på 1,9 mg/m³ for lungeeffekter i rotte ble bestemt. SCOEL foreslår å benytte en høy usikkerhetsfaktor, basert dels på at rottestudien kun gikk over 12 uker og dels



fordi andre studier tyder på at rotter er relativt lite følsomme for sulfotep. Den høye usikkerhetsfaktoren støttes av en diettstudie i hund, hvor man fant en NOAEL på 0,5 ppm (0,0125 mg/kg/dag). For en arbeidstaker på 70 kg, som puster ca. 10 m³ luft i løpet av en arbeidsdag, vil dette tilsvare en verdi på 0,09 mg/m³. SCOEL fremhever at det ikke fantes relevante humane studier av sulfotep. Både ACGIH og MAK bruker de samme studiene og gjør tilsvarende vurderinger som SCOEL.

En mulig svakhet ved SCOEL-dokumentet er at 19 av 22 referanser består av konfidensielle/interne BAYER-rapporter og korrespondanser (1968 – 1993). Disse rapportene ble dog stillet til rådighet for SCOEL-kommisjonen under utarbeidelsen av kriteriedokumentet.

TEAN registrerer at sulfotep som plantevernmiddel ”ikke er tillatt brukt etter 2003” (rapport fra Klima- og forurensningsdirektoratet (Klif, 2009).

Damptrykket for sulfotep som er oppgitt i SCOEL dokumentet er feil; Riktig damptrykk for sulfotep er 0,023 Pa ved 20 0C.

Konklusjon

Det er ikke funnet nye data som tilsier at SCOEL sine anbefalinger for sulfotep bør avvikes. På linje med SCOEL anser TEAN at det ikke er behov for en korttidsverdi for sulfotep.

”Hud”-anmerkning anbefales opprettholdt.

5. Bruk og eksponering

Produksjon av sulfotep i EU er over 1000 tonn per år (SCOEL 1997).

5.1 Forekomst og bruk

Sulfotep har vært brukt som skadedyrbekjempelsesmiddel i drivhus og som plantevernmiddel, men siden 2003 er stoffet ikke tillatt brukt. Stoffet er akutt giftig.

5.2. Opplysning fra Produktregistret

Det er ikke funnet opplysninger om mengde og bruk av sulfotep i deklareringspliktige produkter i Produktregisterets årsoppdatering for 2011.

5.3. Eksponering og måledokumentasjon

5.3.1. EXPO- data

Det foreligger ingen eksponeringsmålinger for sulfotep i STAMIs eksponeringsdatabase EXPO.

5.3.2. Prøvetakings- og analysemetode

I tabell 5 er anbefalte metoder for prøvetaking og analyser av sulfotep presentert.



Tabell 5. Anbefalte metoder for prøvetaking og analyse av sulfotep.

Prøvetakingsmetode	Analysemetode	Referanse
OVS-2 adsorbentør med XAD-2 og glassfiber filter (SKC part no. 226-30-16)	Gasskromatografi med massespektrometrisk deteksjon (GC-MS)/ gasskromatograf med flammefotometrisk deteksjon (GC-FPD)	NIOSH method 5600 og 5600-F ¹

¹<https://www.irsst.qc.ca/media/documents/PubIRSSST/T-15.pdf>

6. Vurdering

Toksikologiske data for sulfotep er beskrevet i SCOEL-dokumentet i vedlegg 1, og kommentert av STAMI (TEAN) i kapittel 4. De tilgjengelige toksikologiske dataene for sulfotep viser at stoffet er svært giftig.

Nyere vitenskapelig dokumentasjon er utarbeidet av ACGIH (2005) og MAK som har to dokumenter fra henholdsvis 1997 og 2012. Disse kriteriedokumentene har brukt de samme vitenskapelige studiene og gjør de samme vurderingene som SCOEL fra 1997.

Kritisk effekt både etter enkel og kroniske eksponering er hemming av kolinesterase-enzymet.

Det er ikke funnet studier på sulfoteps effekter på mennesker.

SCOEL baserer sine vurderinger på en inhalasjonsstudie hvor NOAEL på 1,9 mg/m³ for lungeeffekter i rotte ble bestemt (Kimmerle and Klimmer, 1974). Ved ekstrapolering ble det valgt en høy usikkerhetsfaktor fordi andre studier ga indikasjoner på at rotter er relativt lite følsomme for sulfotep. Både ACGIH og MAK gjør de samme vurderingene.

En to-års dyrestudie på rotter og mus der sulfotep ble introdusert med opptil 50 ppm i fôret, ga negative resultater for økt insidens av tumor.

Hudopptak er en vesentlig opptaksvei ved eksponering og anmerkning for hudopptak er foreslått.

Miljødirektoratet opplyser i sin rapport (TA-2551/2009) at etter 2003 er sulfotep ikke tillatt brukt som plantevernmiddel

Vi har ikke eksponeringsdata for sulfotep fra eksponeringsdatabasen EXPO, og det er ikke funnet opplysninger om mengde og bruk av fosgen i deklareringspliktige produkter i Produktregisteret årsoppdatering for 2011.

7. Konklusjon med forslag til ny grenseverdi

Kommisjonens forslag til indikativ grenseverdi (IOELV) for sulfotep er gitt i direktiv 2000/39/EEC. Verdien er for 8-timer 0,1 mg/m³ og anmerkning «Skin» for hudopptak. Denne var basert på vurderinger fra 1997. Direktivet forpliktet medlemslandene til å fastsette en nasjonal verdi for stoffene gitt i direktivet.

I tabell 2 er nåværende grenseverdier for sulfotep fra andre land og organisasjoner oppgitt. Verdiene fra EU-landene samt ACGIH og MAK er i overensstemmelse med forslaget gitt i direktivet.

For sulfotep har vi verken opplysninger om mengde og bruk eller data om eksponering som kan brukes til vurdering av tekniske og økonomiske forhold. Forslaget til grenseverdi baserer seg derfor på en vurdering av de toksikologiske dataene.

På bakgrunn av den foreliggende dokumentasjon forslås at gjeldende grenseverdi endres og at den eksisterende anmerkning H (kjemikalier som kan tas opp igjennom huden) opprettholdes.

Forslag til ny grenseverdi og anmerkning:

Grenseverdi (8-timer): 0,1 mg/m³

Anmerkning H (kjemikalier som kan tas opp igjennom huden)

8. Ny grenseverdi

På grunnlag av drøftinger med partene og høringsuttalelser ble ny grenseverdi for sulfotep fastsatt til:

Grenseverdi (8-timer): 0,1 mg/m³

Anmerkning H (kjemikalier som kan tas opp igjennom huden)

9. Referanser

American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH (2005): Sulfotep.

Maximale Arbeitsplatz-Konzentration, MAK: Sulfotep, 24. Lieferung, 1997.

Maximale Arbeitsplatz-Konzentration, MAK: Sulfotep, 52. Lieferung, 2012.

Kartlegging av plantevernmiddelbruk i veksthus som kan ha forårsaket grunnforurensning. Statens forurensningstilsyn (Klima og forurensningsdirektoratet; Klif) rapport TA-2551 (2009).

I tillegg, referanser fra SCOEL (1997) finnes i kriteriedokument vedlagt.

Vedlegg 1: Anbefalinger fra SCOEL



**Recommendation from the Scientific Expert
Group on Occupational Exposure Limits
for sulfotep**

SEG/SUM/69

July 1997



European Commission



Table of Contents

1. Occurrence/use	4
2. Health Significance	4
Recommendation	6
Key Bibliography	7





1. Occurrence/use

Sulfotep is a pale yellow liquid with a garlic odour and BPt of 136-139 °C under 2 mm of Hg, and a vapour pressure of 22.3 kPa at 20°C.

Sulfotep is an anticholinesterase pesticide and has been used in smoke-generating systems for greenhouse fumigation. It may arise as a trace contaminant during manufacture of other pesticides. The production rate in the EU is in excess of 1000 tonnes per annum.

2. Health Significance

The main effect of sulfotep is its highly species specific cholinesterase inhibiting activity.

Single exposure toxicity studies indicate that sulfotep is well absorbed following inhalation, oral or dermal exposure (Kimmerle and Klimmer, 1974; Ben-Dyke *et al.*, 1970). After oral application of ³²P-labelled sulfotep, more than 90% was absorbed from the gastrointestinal tract. The majority of the administered radioactivity was excreted within 3 hours, 85 to 90 % by 24 h and 90 to 97% by 48 h after administration. 85 to 91 % of the administered radioactivity was excreted renally and 5 to 6 % by the faecal route. The highest concentrations were found in the liver, the lowest in the brain. No parent compound could be detected in the urine. 88 to 96 % of the radioactivity could be assigned to diethylthiophosphoric acid diester and 4 to 12 % to diethylphosphoric acid diester (Bayer, 1980b). Comparisons of anticholinesterase activity *in vivo* and *in vitro* have led to the assumption that once absorbed, sulfotep is metabolised to tetraethyl pyrophosphate, a more potent cholinesterase inhibitor (Kimmerle and Klimmer, 1974).

The acute toxicity of sulfotep is high, with 4h LC50 values in rats and mice of 40 - 60 mg/m³ (rat, mouse), oral LD50 values of about 1 - 5 mg/kg bw (cat, dog), 5 - 15 mg/kg bw (rat), about 25 mg/kg bw (mouse, rabbit) and dermal LD50 values of 250 - 262 mg/kg bw (rat, 4h), about 25 - 70 mg/kg bw (rat, substance not removed) and about 5 mg/kg bw (rabbit, 24h) (Bayer, 1993b; Kimmerle and Klimmer, 1974). Signs of toxicity are those typically associated with cholinesterase inhibition.

The critical effect of sulfotep after single and chronic exposure is depression of cholinesterase enzymes with consequent peripheral and central nervous system effects. *In vitro*, inhibition of cholinesterase activity was higher in brain than in plasma or erythrocytes, whereas *in vivo*, no inhibition in brain cholinesterase could be detected in concentrations without excessive toxic effects (Kimmerle and Klimmer, 1974).

A repeated inhalation study is available in which rats were exposed to sulfotep at 0, 0.9, 1.9 or 2.8 mg/m³, 6h/d, 5d/week for 12 weeks. In the highest exposure group, the lung weights of females were significantly increased and plasma cholinesterase activity was decreased (Kimmerle and Klimmer, 1974). The NOAEL was 1.9 mg/m³. No histopathological examinations were carried out.

Administration of sulfotep to Wistar rats in diet at 0, 5, 10, 20 and 50 ppm for 3 months (Bayer, 1968) or at 0, 2, 10 and 50 ppm of a 50% pre-mix for 2 years (Bayer, 1983b) produced no significant effects on behaviour, body weight gain, food consumption, haematological parameters, gross and histopathological examination or tumour formation. The only clinical chemistry change observed was a dose-related decrease in both plasma and erythrocyte cholinesterase activity at 20 and 50 ppm. The NOAEL in both



experiments was 10 ppm (about 0.5 mg/kg bw/day). In a two-generation study, Sprague-Dawley rats were administered 0, 2, 10 or 50 ppm sulfotep in the diet. Female animals were shown to be more sensitive than male animals with reduction of body weight gain and decreased cholinesterase activity in erythrocytes and plasma at 10 ppm and above. At 50 ppm, cholinesterase activity in plasma was also decreased. For females, the NOEL was 2 ppm (0.22 mg/kg bw/day). Male animals showed a decrease in plasma and erythrocyte cholinesterase activity at 50 ppm. The NOEL for males was 10 ppm in the diet (0.93 mg/kg bw/day) (Bayer, 1991b).

Mice administered 0, 2, 10 or 50 ppm of a 50% pre-mix in the diet for 2 years did not show any relevant sign of toxicity (behaviour, body weight gain, food consumption, clinical-chemical or haematological parameters, gross and histopathological examination, tumour formation) or inhibition of cholinesterase activity). The NOEL was therefore higher than 50 ppm pre-mix in the diet (corresponding to about 20 mg/kg bw/day) (Bayer, 1982).

In common with the response to other organophosphorus compounds, the dog seems to be more sensitive to sulfotep than rats or mice. In a subchronic study with administration of sulfotep in the diet at 0, 0.5, 3, 15 or 75 ppm for 13 weeks, a reduction of plasma cholinesterase activity was detectable at 3 ppm, reduction of erythrocyte cholinesterase at 3 ppm in females and 15 ppm in males, and 75 ppm was toxic to the animals producing overt signs such as frequent vomiting, glossless coat, loose, pultaceous faeces, anaemia (depressed haematocrit), reduced body weight gain and food consumption and slight thymus atrophy. The NOEL was 0.5 ppm in the diet (0.0125 mg/kg bw/day) (Bayer, 1975).

Sulfotep did not show skin sensitising properties in a Buehler Test (OECD) with 12 male guinea pigs in the test group. The first induction was performed with 100% sulfotep, the second and third induction, and the challenge, with 50% sulfotep in Cremophor. Three animals died after the first or second induction as a result of the high level of test substance (Bayer, 1989a).

In all genotoxicity test systems performed *in vitro* as well as *in vivo*, sulfotep did not show relevant positive effects. *In vitro*, two Ames tests with *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 (Bayer, 1977 and 1989b) a mitotic recombination assay with *Saccharomyces cerevisiae* D7 (Bayer, 1989c) and a cytogenetic study with human lymphocytes (Bayer, 1990) were performed, all with and without metabolic activation. *In vivo*, a micronucleus test in the bone marrow of male and female NMRI mice (1-3 mg/kg bw; Bayer, 1978) and a dominant lethal test with male NMRI mice (10 mg/kg bw; Bayer, 1979) were carried out.

In two year studies with rats (Bayer, 1973b) and mice (Bayer, 1982) with sulfotep at up to 50 ppm in the diet, when the MTD was not achieved, no increased incidences of tumours were observed.

In developmental toxicity studies with rats (day 6-15 of gestation: 0, 0.1, 0.3, 1 mg/kg bw/day; Bayer, 1980; 0, 0.3, 0.8, 2.5 mg/kg bw/day; Bayer, 1991a; 0, 0.1, 1.4 mg/kg bw/day; Bayer, 1993a) or rabbits (day 6-18 of gestation: 0, 0.3, 1, 3 mg/kg bw/day; Bayer, 1984), no effects on fertility, embryotoxicity or teratogenicity were seen. As in the studies of subchronic and chronic toxicity, the inhibition of plasma and erythrocyte cholinesterase activity was the main effect. For rats, the NOEL for maternal toxicity was 0.1 mg/kg bw/day and for developmental toxicity was 1.4 mg/kg bw/day (Bayer, 1993a). For rabbits, the NOEL for maternal toxicity was 1 mg/kg bw and for developmental toxicity, 3 mg/kg bw/day. In lactating pups (rat), inhibition of plasma and erythrocyte cholinesterase activity was shown at, or, in the case of females, below concentrations which also led to inhibition in the parent animals (Coulston and Griffin, 1976).



No useful information is available on the effects of sulfotep in humans.

Recommendation

The study of Kimmerle and Klimmer (1974), indicating a NOAEL of 1.9 mg/m^3 for effects on lung weight in rats, was considered to be the best available basis for proposing occupational exposure limits. An uncertainty factor of 20 was proposed because the basis is a rat study lasting only 12 weeks with no histopathology examination, which is therefore less sensitive than a full chronic study, and furthermore because the oral studies in different species conducted by Bayer indicate that the rat is relatively insensitive to the effects of sulfotep. The recommended 8-hour TWA is 0.1 mg/m^3 . This value is supported by analysis of results of a dietary study in dogs. In a subchronic study, a NOAEL of 0.5 ppm in the diet, corresponding to 0.0125 mg/kg bodyweight, was identified (Bayer, 1975). For a worker weighing 70 kg and breathing about 10 m^3 air during a work shift, a value of 0.09 mg/m^3 is derived. Since the dog is the most sensitive species, no further uncertainty factor is used.

No STEL was considered to be necessary.

Because skin absorption can be the major route of uptake of organophosphate pesticides, biological monitoring may be a more appropriate means of monitoring exposure. Such monitoring commonly involves measurement of urinary alkyl phosphate and/or blood cholinesterase activity (in red blood cells and/or plasma).

At the levels recommended, no measurement difficulties are foreseen.





Key Bibliography

Note

Confidential data of "BAYER AG", which gave important contributions for hazard and risk evaluations of SULFOTEP are cited in the report. The original reports in an unabridged form were available to the Commission and to the Scientific Committee for Occupational Exposure Limits to evaluate the validity of the data. Information required by a third party about the company reports will be supplied by the company. The company is not obliged to supply copies, even of part of the reports, or to make the reports available for scrutiny by third parties.

Bayer (1968). Toxikologische Prüfung des Wirkstoffes "Sulfotep" (Bayer). Unpublished study performed by O. R. Klimmer, Pharmakologisches Institut der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Germany, 29.10.1968.

Bayer (1975). E393 (Sulfotep) Subchronic toxicity study on dogs with administration in food (thirteen week study). Report No. 5756, performed by K. Hoffmann and B. Schilde, Bayer AG Wuppertal, Germany, 01.12.1975.

Bayer (1977). Ames test for Bladafum (sulfotep). Unpublished study performed by F. Oesch, Pharmakologisches Institut der Universität Mainz, Germany.

Bayer (1978). E393 - Micronucleus test on the mouse to test for mutagenic effect. Report No. 7917, performed by B. Herbold, Bayer AG Wuppertal, Germany, 09.11.1978.

Bayer (1979). E393 (active ingredient in Bladafum) - Dominant lethal test on male mouse to test for mutagenic effect. Report No. 8286, performed by B. Herbold, Bayer AG Wuppertal, Germany, 05.04.1979.

Bayer (1980a). E393 (Bladafum): Study for embryotoxic and teratogenic effects following oral administration to the rat. Report No. 9171, performed by B. Herbold, Bayer AG Wuppertal, Germany, 20.05.1980.

Bayer (1980b). Investigation of biokinetics and biotransformation of [32P]-sulfotep in rats. Report performed by F. Grubenbecher and K. Figge. Bayer AG Wuppertal, Germany, June 1980.

Bayer (1982). Sulfotep (p) (E393, active ingredient of Bladafum®) Chronic toxicology study on mice (feeding study over 2 years). Report No.: 10954, performed by F. Krötlinger and E. Löser, Bayer AG Wuppertal, Germany, histopathology report performed by J. Hardy, D. J. Lawford, Kentox Ltd, England, 22.06.1982.

Bayer (1983a) Letter form Dr Kollert, Bayer AG, Wuppertal, Germany, to Dr Reuver, Pflanzenschutzzentrum Monheim 24.03.1983.

Bayer (1983b). Sulfotep (p) (E393, active ingredient of Bladafum®) Chronic toxicology study on rats (feeding study over 2 years). Report No.: 11649, performed by F. Krötlinger and E. Löser, Bayer AG Wuppertal, Germany, histopathology report performed by H. J. W. Chevalier, Hazleton Laboratories Ltd, England, 21.03.1983.





- Bayer (1984). E393: Study for embryotoxic effects on rabbits following oral administration. Report No. 12906, performed by M. Renhof, Bayer AG Wuppertal, Germany, 04.09.1984.
- Bayer (1989a). E393: Study for skin sensitising effects on guinea pigs (Buehler test). Report No. 18263, performed by L. Diesing, Bayer AG Wuppertal, Germany, 10.08.1989.
- Bayer (1989b). E393 (c.n. Sulfotep): Salmonella /microsome test to evaluate for point mutagenic effects. Report No. 17982, performed by B. Herbold, Bayer AG Wuppertal, Germany, 27.04.1989.
- Bayer (1989c). Test on *S. cerevisiae* D7 to evaluate for point mutagenic effects. Report No. 18562, performed by B. Herbold, Bayer AG Wuppertal, Germany, 14.11.1989.
- Bayer (1990). In vitro cytogenetic study with human lymphocytes for the detection of induced clastogenic effects. Report No. 18888, performed by B. Herbold, Bayer AG Wuppertal, Germany, 09.03.1990.
- Bayer (1991a). Developmental toxicity study with E393 Technical (Sulfotep) in the rat. Bericht Nr. R5293, performed by R. L. Kowalski, C. M. Troup, R. E. Hartnagel Jr., Toxicology Department Miles Inc., Elkhart, Indiana, USA, Report No. MTD0203, 22.03.1991.
- Bayer (1991b). E393 (c.n. Sulfotep): Two generation study on rats. Report No.: 20878, performed by B. Holzum, M. Pickel, L. Machemer, G. Luckhaus, Bayer AG Fachbereich Toxicologie, Wuppertal, Germany, histopathology report performed by M. P. Brown, Life Science Research, Eye, Suffolk, England, 01.12.1991.
- Bayer (1993a). A supplemental developmental toxicity study with E393 Technical in the rat. Bericht Nr. R5986, performed by R. L. Kowalski, D. S. Grosso, A. G. Cramer, R. E. Hartnagel Jr., Toxicology - Healthcare Miles Inc., Elkhart, Indiana, USA, Report No. MTD0296, 03.06.1993.
- Bayer (1993b). E393 (c.n. Sulfotep): Zusammenfassende Beurteilung der toxikologischen Daten. by L. Machemer and J. Kolb. Bayer AG Wuppertal, Germany, June 1993.
- Ben-Dyke, R., Sanderson, D. M. and Noakes, D. N. (1970). Acute toxicity data for pesticides. *World Rev. Pest. Control*. 9, 119-127.
- Coulston, F. and Griffin, T. (1976). The influence of sulfotep on cholinesterase activity in new born rats. Unpublished study, Institute of Comparative and Human Toxicology, International Center of Environmental Safety, Albany Medical College, Holloman AFB, New Mexico, USA.
- Kimmerle, G. and Klimmer, O. R. (1974). Acute and subchronic toxicity of sulfotep (TEDP). *Arch. Toxicol.* 33, 1-16.

