



Rapport d'évaluation pour une demande de catégorie A, sous-catégorie 1.3

Numéro de la demande : 2020-4760
Demande : Nouveau principe actif – Limites maximales de résidus (LMR) uniquement
Produit : Insecticide Spiropidion de qualité technique
Numéro d'homologation : Sans objet
Principe actif (p.a.) : Spiropidion
Numéro de document de l'ARLA : 3369684

But de la demande

Cette demande vise l'établissement des limites maximales de résidus (LMR) pour les résidus de spiropidion, un nouveau principe actif au Canada, dans/sur les pommes de terre, le soja, les tomates, les poivrons, les concombres, les courges, les pastèques et les cantaloups importés.

1.0 Le principe actif, ses propriétés et ses utilisations

1.1 Description du principe actif

Substance active Spiropidion

Fonction Insecticide

Nom chimique

1. Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC) 3-(4-chloro-2,6-diméthylphényl)-8-méthoxy-1-méthyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]déc-3-én-4-yl carbonate d'éthyl

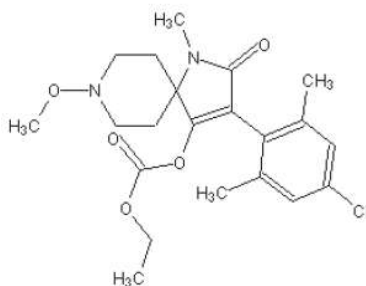
2. Chemical Abstracts Service (CAS) 3-(4-chloro-2,6-diméthylphényl)-8-méthoxy-1-méthyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]déc-3-én-4-yl carbonate d'éthyl

Numéro CAS 1229023-00-0

Formule moléculaire C₂₁H₂₇ClN₂O₅

Masse moléculaire 422,9

Formule développée



Pureté du principe actif 97,9 %

1.2 Propriétés chimiques et physiques du principe actif

Produit technique - Insecticide de qualité technique Spiropidion

Propriété	Résultat																
Couleur et état physique	Blanc cassé, solide																
Odeur	Inodore																
Intervalle de fusion	134,26 °C																
Point d'ébullition	Ce produit est un solide.																
Densité	1,29 g/mL à 20 °C																
Pression de vapeur à 25 °C	5×10^{-12} mPa																
Spectre d'absorption ultraviolet visible	Pas d'absorption significative au-dessus de 300 nm.																
Solubilité dans l'eau à 25 °C	0,046 g/L																
Solubilité dans les solvants organiques à 25 °C	<table> <tr> <th>Solvant</th><th>Solubilité (g/L)</th></tr> <tr> <td>Acétone</td><td>360</td></tr> <tr> <td>Dichlorométhane</td><td>> 500</td></tr> <tr> <td>Acétate d'éthyle</td><td>300</td></tr> <tr> <td>Hexane</td><td>3,4</td></tr> <tr> <td>Méthanol</td><td>250</td></tr> <tr> <td>Octanol</td><td>50</td></tr> <tr> <td>Toluène</td><td>320</td></tr> </table>	Solvant	Solubilité (g/L)	Acétone	360	Dichlorométhane	> 500	Acétate d'éthyle	300	Hexane	3,4	Méthanol	250	Octanol	50	Toluène	320
Solvant	Solubilité (g/L)																
Acétone	360																
Dichlorométhane	> 500																
Acétate d'éthyle	300																
Hexane	3,4																
Méthanol	250																
Octanol	50																
Toluène	320																
Coefficient de partage <i>n</i> -octanol-eau (K_{oe})	$\log K_{oe} = 3,3$																
Constante de dissociation (pK_a)	L'ingrédient actif sera ionisé dans une plage de valeurs de pH environnementales de 4 à 10.																

Stabilité (température, métaux)	Le principe actif est stable lorsqu'il est conservé dans un fût en acier avec vernis intérieur, des poches en polyéthylène, des emballages en polyéthylène haute densité (PEHD), des poches en papier/PETP/Al/PE pendant 2 semaines à 54 °C et pendant 1 an à 20 °C. L'ingrédient actif est stable pendant 2 semaines à 54 °C lorsqu'il est conservé dans un contenant en verre. Le principe actif ne s'est pas révélé corrosif lorsque les échantillons de test ont été exposés à des métaux (aluminium et fer) et à des ions métalliques (acétate d'aluminium et acétate de fer [II]) pendant 7 et 14 jours à 20 °C ± 2 °C et à 40 °C ± 2 °C. Le principe actif ne s'est pas révélé corrosif lorsque les échantillons de test ont été exposés à l'étain, aux métaux galvanisés, à l'acier et à l'acier inoxydable pendant 7 jours à 54 °C ± 2 °C.
---------------------------------	---

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse du principe actif

Les méthodes présentées aux fins de l'analyse du principe actif et des impuretés dans le produit technique ont été validées et ont été jugées acceptables.

2.2 Méthodes d'analyse des résidus

Une méthode de chromatographie en phase liquide à haute performance avec détection de spectrométrie de masse en tandem (CLHP-SM/SM; QuEChERS) a été élaborée et proposée aux fins de production des données et de vérification du respect de la réglementation pour les matrices végétales. Cette méthode satisfaisait aux exigences concernant la spécificité, la précision et l'exactitude à la limite de quantification de la méthode. Des taux de récupération acceptables (de 70 à 120 %) ont été obtenus dans les matrices végétales. Un laboratoire indépendant a validé la méthode de vérification réglementaire proposée. Les solvants d'extraction utilisés dans la méthode étaient semblables à ceux utilisés dans les études sur le métabolisme; par conséquent, il n'était pas nécessaire de démontrer davantage l'efficacité de l'extraction avec des cultures biomarquées.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Évaluation du danger

3.1.1 Résumé des essais toxicologiques

Le spiropidion, également connu sous le nom de SYN546330, est un proinsecticide appartenant à la classe chimique des acides tétramiques. En tant que proinsecticide, le groupe carbonate d'éthyle d'énol du spiropidion est clivé *in vivo* pour libérer le principe actif (SYN547305) qui se lie au site cible chez les insectes. Le mode d'action insecticide du spiropidion passe par l'inhibition de l'enzyme acétyl CoA carboxylase, et conduit à l'inhibition de la biosynthèse des lipides.

Un examen détaillé de la base de données toxicologiques concernant le spiropidion a été effectué. Cette base de données est complète : elle comprend la gamme complète d'études sur la toxicité requises aux fins d'évaluation des risques. Le demandeur a également présenté une étude *in vitro* sur l'activité de la thyroperoxydase et une étude alimentaire de 90 jours sur des rats portant sur l'induction de l'uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransférase (UDP-GT). Des analyses toxicocinétiques supplémentaires pour le spiropidion et le métabolite SYN547305 ont été réalisées sur des échantillons de sang prélevés lors de plusieurs études de toxicité orale à court terme, et une étude *in vitro* comparant le métabolisme du spiropidion par les microsomes hépatiques du rat et de l'homme a également été fournie. Ces études obligatoires ont été effectuées conformément aux protocoles d'essai actuellement reconnus à l'échelle internationale et aux bonnes pratiques de laboratoire. L'évaluation des risques pour la santé humaine a également pris en compte toute information pertinente trouvée dans la documentation publiée. La qualité scientifique des données est acceptable et la base de données est jugée adéquate afin de caractériser les dangers pour la santé associés au spiropidion.

Des études portant sur le métabolisme et la toxicocinétique ont été menées par gavage chez des rats dotés d'une canule biliaire et d'autres dont le canal biliaire est intact. Outre l'évaluation de l'absorption, du métabolisme, de la distribution et de l'élimination du spiropidion après l'administration d'une dose unique par gavage, la base de données comprenait des études toxicocinétiques limitées chez le rat après l'administration de doses répétées par gavage; certaines études comprenaient l'administration d'une dose unique par injection intraveineuse. Pour les études qui ont utilisé le radiomarquage, le spiropidion a été radiomarqué sur le cycle phénylique ou la partie spirodécanone de la molécule. L'absorption était rapide et modérée à élevée, allant de 69 à 86 % de la dose administrée d'après les résidus radioactifs dans l'urine, la bile, le produit de lavage des cages et les tissus. Dans les tissus, les concentrations les plus élevées du radiomarqueur ont été détectées dans le foie et les reins. L'excrétion est assez rapide et se fait principalement par voie urinaire. Les principaux composants détectés dans les excréments étaient le spiropidion inchangé ainsi que les métabolites SYN548430, SYN547305 et le desméthoxy hydroxyle oxydé SYN547305.

Dans une étude complémentaire, la toxicocinétique du métabolite SYN547305 après administration d'une dose unique par voie orale ou intraveineuse a également été étudiée. Les niveaux de SYN547305 dans le sang étaient environ deux à cinq fois plus élevés qu'avant l'administration du spiropidion. Il a été démontré que l'absorption du SYN547305 est plus élevée chez les femelles que chez les mâles. D'après les études toxicocinétiques menées dans le cadre d'essais sur les doses répétées chez le rat, la souris et le chien, le spiropidion inchangé n'était en grande partie pas quantifiable dans le sang, et selon les données probantes existantes, sa transformation en métabolite SYN547305 était rapide. Toujours d'après ces études, le sang prélevé chez les femelles présentait également une concentration plus élevée de SYN547305 que celui prélevé chez les mâles. Bien que les analyses toxicocinétiques de certaines études aient mis en évidence un manque de proportionnalité entre l'exposition systémique et la dose administrée, aucune conclusion définitive n'a pu être tirée quant à la pertinence de ces résultats pour la caractérisation globale du danger. Dans l'étude *in vitro* supplémentaire comparant le métabolisme du spiropidion par les microsomes hépatiques de rat et d'humain, le métabolisme était qualitativement similaire entre les microsomes de rat et d'humain et était important pour les microsomes des deux espèces; toutefois, il convient de noter que le métabolisme par les microsomes de rat était légèrement plus important que celui observé par des cellules hépatiques humaines.

Lors de tests de toxicité aiguë, le spiropidion a présenté une faible toxicité aiguë par voie orale chez le rat. Le métabolite SYN547305 occasionnait également une faible toxicité aiguë chez les rats. Des études de toxicité orale à doses répétées de courte et/ou longue durée avec le spiropidion étaient disponibles pour la souris (alimentaire), le rat (alimentaire) et le chien (capsule). Dans ces études, l'espèce la plus sensible semble être le chien, avec une toxicité sévère, y compris la mort ou le sacrifice précoce, observée dans des études d'une durée de 28 jours, de 90 jours et d'un an. Les signes cliniques observés chez les chiens avant la mort comprenaient des troubles de la coordination, une ataxie, une salivation, des tremblements, un comportement soumis, des spasmes et une respiration anormale. Il convient de noter que la méthode d'administration de la dose (capsule chez les chiens contre voie alimentaire chez les rongeurs) pourrait avoir contribué en partie à cette sensibilité apparente.

Une diminution du poids corporel, de la prise de masse corporelle et de la consommation alimentaire a été observée dans des études sur la toxicité orale à doses répétées menées sur des rats, des souris et des chiens. La glande thyroïde était un organe cible chez le rat après une administration orale à court et à long terme, avec des constatations d'augmentation de poids, d'hypertrophie des cellules folliculaires et de contractions colloïdales. D'après l'étude complémentaire sur l'activité de la thyroperoxydase, ni le spiropidion ni son métabolite SYN547305 n'inhibent l'activité de la thyroperoxydase du rat *in vitro*. Les résultats d'une étude alimentaire spéciale de 90 jours ont démontré que le spiropidion pouvait induire l'enzyme UDP-GT chez les rats. Des modifications de la chimie clinique compatibles avec le mode d'action insecticide du spiropidion, notamment une diminution du cholestérol, des

protéines et des triglycérides, ont été observées chez les rats et les souris. Après une administration de doses à long terme, le canal biliaire a été affecté chez les rats mâles, avec des effets tels que l'élargissement, la dilatation luminale et l'inflammation, et des calculs biliaires ont été observés chez les souris mâles. Ces études ont mis en évidence des signes de toxicité accrue avec l'augmentation de la durée d'administration chez les souris, les rats et les chiens.

Le spiropidion s'est révélé négatif dans plusieurs études de génotoxicité, y compris deux essais portant sur la mutation inverse bactérienne, un essai portant sur la mutation directe *in vitro* sur des cellules de lymphome de souris, un test du micronoyau *in vitro* sur des lymphocytes humains et deux tests du micronoyau *in vivo* sur des rats. Des résultats positifs ont été observés lors d'un test d'aberration chromosomique *in vitro* utilisant des lymphocytes humains, mais un test d'aberration chromosomique *in vivo* chez le rat a donné des résultats négatifs. Sur la base du poids global de la preuve, le spiropidion a été considéré comme étant négatif pour la génotoxicité potentielle.

Aucun signe de tumorigénicité n'a été observé dans l'étude combinée de toxicité chronique/d'oncogénicité par voie alimentaire de 2 ans chez le rat ou dans l'étude de cancérogénicité par voie alimentaire de 80 semaines chez la souris. Dans l'étude de 2 ans sur les rats, aucun effet nocif n'a été observé chez les femelles, quelle que soit la dose, ce qui remet en question le caractère adéquat des doses choisies pour l'évaluation de la tumorigénicité chez les rats femelles. Toutefois, un point de départ pour la toxicité chronique a pu être établi. En outre, le niveau global de préoccupation concernant le potentiel cancérogène du spiropidion était faible, compte tenu de la conclusion selon laquelle le spiropidion n'a pas de potentiel génotoxique et de l'absence de lésions néoplasiques dans l'étude de cancérogénicité chez la souris ou de lésions préneoplasiques dans les autres études disponibles. Par conséquent, il a été conclu que la sélection de la dose dans l'étude de 2 ans sur les rats n'a pas eu d'incidence sur l'évaluation du danger.

Dans une étude sur la toxicité pour la reproduction sur 2 générations menée chez le rat par voie alimentaire, la toxicité systémique observée chez les femelles parentes était généralement conforme aux résultats signalés dans d'autres études sur la toxicité à doses répétées chez le rat, notamment une hypertrophie de la thyroïde et une augmentation du poids de la thyroïde. Aucun effet lié au traitement n'a été observé chez la progéniture ni sur les paramètres de reproduction évalués (y compris le nombre de follicules ovariens, le cycle œstral ou les paramètres du sperme).

Pour ce qui est de l'évaluation de la toxicité sur le développement, la base de données relative au spiropidion comprenait des études de tolérance de la dose chez les femelles non gravides, des études de détermination de la gamme posologique chez les animaux gravides et les principales études de toxicité sur le développement chez le rat et le lapin. Les effets observés chez les animaux adultes dans les études de tolérance et de détermination de la gamme posologique étaient cohérents avec ceux des études principales. Dans l'étude principale de toxicité sur le développement des rats, une perte de poids corporel survenue au début de la période

d'administration, une prise de masse corporelle globale plus faible et une consommation alimentaire plus faible ont été observées chez les mères à la dose maximale d'essai. Au même niveau de dose, une incidence plus élevée de lobes hépatiques accessoires a été observée chez les fœtus de rat. À dose moyenne, une incidence plus élevée de bifurcation du cartilage sternum xiphoïde, ainsi que de phalanges ossifiées et d'ossification incomplète de la cinquième sternèbre, a été observée chez les fœtus de rat en l'absence de toxicité maternelle. De même, dans l'étude principale de toxicité sur le développement des lapins, une perte de poids corporel précoce a été observée chez les mères à la dose maximale d'essai. Au même niveau de dose, une réduction du poids corporel des fœtus et une augmentation de l'incidence de plusieurs variations du développement (taille accrue des fontanelles antérieures et postérieures, pubis non ossifié, cartilage costal interrompu, treizième côte supplémentaire avec cartilage costal) ont été observées. À dose moyenne, des incidences accrues de plaque dorsale cartilagineuse incomplète de la deuxième vertèbre cervicale et de cartilage xiphoïde du sternum incomplet ont été observées en l'absence de toxicité maternelle. Ainsi, il existe des preuves de la sensibilité des jeunes chez les rats et les lapins, puisque des variations squelettiques et des effets sur l'ossification ont été observés en l'absence de toxicité maternelle.

Dans une étude sur la neurotoxicité aiguë chez les rats dans laquelle le spiropidion a été administré par gavage, des effets sur le poids corporel ont été observés peu après l'administration de doses moyennes ou élevées, avec des répercussions plus graves chez les rats femelles que chez les rats mâles. Aux doses les plus élevées, un nombre d'activités plus bas a été observé chez les mâles lors de l'évaluation de l'activité motrice et des convulsions ont été notées chez les femelles le jour de l'administration. Aucune neuropathologie liée au traitement n'a été signalée. Dans l'ensemble, les effets observés dans cette étude ont été considérés comme étant dus à une toxicité généralisée; par conséquent, aucune preuve de neurotoxicité sélective après une exposition aiguë n'a été observée. Des renseignements ont été fournis par le demandeur pour démontrer que les critères liés aux exigences conditionnelles d'une étude sur la neurotoxicité à court terme et d'une étude sur l'immunotoxicité à court terme ont été respectés. Une demande de dérogation à l'exigence conditionnelle d'une étude de neurotoxicité à court terme a été accordée sur la base de considérations toxicocinétiques et de l'absence d'effets neurotoxiques dans d'autres études menées sur le spiropidion et avec d'autres composés de la même classe chimique que le spiropidion. De même, une dérogation à l'exigence conditionnelle d'une étude sur l'immunotoxicité à court terme a été accordée en raison de l'absence d'effets cohérents sur les paramètres liés à l'immunité dans les études à doses répétées disponibles sur le spiropidion et de l'absence d'immunotoxicité avec d'autres composés insecticides de la même classe chimique que le spiropidion.

L'identification de certains métabolites est présentée dans le tableau 1 de l'annexe I. Les valeurs toxicologiques de référence à utiliser aux fins de l'évaluation des risques pour la santé humaine sont résumées au tableau 2 de l'annexe I. Les résultats des études toxicologiques menées sur des animaux de laboratoire avec le spiropidion et les métabolites pertinents sont résumés dans le tableau 3 de l'annexe I.

3.1.2 Caractérisation du danger selon la *Loi sur les produits antiparasitaires*

Aux fins de l'évaluation des risques liés à la présence possible de résidus dans les aliments aux produits utilisés à l'intérieur ou à proximité des habitations ou des écoles, la *Loi sur les produits antiparasitaires* (LPA) prescrit l'application d'un facteur additionnel de 10 aux effets de seuil afin de tenir compte du caractère exhaustif des données relatives à l'exposition et à la toxicité chez les nourrissons et les enfants, ainsi qu'à la toxicité possible en période prénatale et postnatale. Un facteur différent peut convenir s'il s'appuie sur des données scientifiques fiables¹.

En ce qui concerne l'exhaustivité de la base de données sur la toxicité pour les nourrissons et les enfants, cette base de données contient toutes les études requises, dont des études sur la toxicité pour le développement menées par gavage sur des rats et des lapins ainsi qu'une étude sur la toxicité pour la reproduction par voie alimentaire menée sur deux générations de rats.

En ce qui concerne la toxicité prénatale et postnatale potentielle, aucun effet lié au traitement n'a été observé chez la progéniture dans l'étude de toxicité pour la reproduction. Cependant, des preuves d'une sensibilité accrue des jeunes dans les études de toxicité pour le développement chez le rat et le lapin ont été apportées. Dans l'étude de toxicité pour le développement des rats, une incidence plus élevée de bifurcation du cartilage sternum xiphoïde, ainsi que de phalanges ossifiées et d'ossification incomplète de la cinquième sternèbre, a été observée chez les fœtus de rat en l'absence de toxicité maternelle. De même, dans l'étude de toxicité pour le développement chez le lapin, des incidences accrues de plaque dorsale cartilagineuse incomplète de la deuxième vertèbre cervicale et de cartilage xiphoïde du sternum incomplet ont été observées en l'absence de toxicité maternelle.

Globalement, la base de données est adéquate aux fins de la détermination de la sensibilité des jeunes. La sensibilité des jeunes a été mise en évidence dans les études de toxicité pour le développement chez le rat et le lapin sous la forme d'une incidence accrue de variations squelettiques survenant en l'absence de toxicité maternelle. Bien que ces effets se soient produits en l'absence de toxicité maternelle, ils n'ont pas été considérés comme étant graves. Sur la base des renseignements évaluant la sensibilité potentielle des jeunes, le facteur prescrit par la LPA a été ramené à 3 pour les scénarios dans lesquels le résultat des variations de l'étude de toxicité pour le développement chez le rat ou le lapin a été utilisé pour établir le point de départ de l'évaluation du risque pour les femmes en âge de procréer. Pour les scénarios d'exposition impliquant d'autres sous-populations, y compris les enfants, le risque a été considéré comme étant bien caractérisé et le facteur prescrit par la LPA a été ramené à 1.

¹ SPN2008-01. Utilisation de facteurs d'incertitude et du facteur issu de la Loi sur les produits antiparasitaires dans l'évaluation des risques des pesticides pour la santé humaine.

3.2 Valeurs toxicologiques de référence

3.2.1 Voie et durée d'exposition

L'exposition potentielle au spiropidion peut se produire par le biais de l'alimentation (aliments uniquement).

3.2.2 Dose aiguë de référence

Femelles âgées de 13 à 49 ans

L'étude de toxicité pour le développement du rat et l'étude de toxicité pour le développement du lapin ont été retenues comme étant des études cocritiques aux fins de l'estimation du risque alimentaire aigu pour les femelles âgées de 13 à 49 ans. La dose sans effet nocif observé pour le développement de 10 mg/kg p.c./jour provenant des études de toxicité pour le développement chez le rat et le lapin a été retenue. À la dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) sur le développement de 30 mg/kg p.c./jour dans l'étude sur les rats, des incidences plus élevées de phalanges ossifiées, de bifurcation du cartilage xiphoïde du sternum et d'ossification incomplète de la cinquième sternèbre ont été observées. À la DMENO sur le développement de 30 mg/kg p.c./jour dans l'étude sur les lapins, des incidences plus élevées de plaque dorsale cartilagineuse incomplète de la deuxième vertèbre cervicale et de cartilage xiphoïde du sternum incomplet ont été observées. Ces résultats sur le développement sont tous survenus en l'absence de toxicité maternelle. Des facteurs d'incertitude standard de 10 ont été appliqués pour l'extrapolation interspécifique et pour la variabilité intraspécifique. Comme il est indiqué précédemment dans la partie Caractérisation du danger selon la LPA, le facteur prescrit par celle-ci a été ramené à 3. Le facteur d'évaluation global (FEG) est donc de 300. La dose aiguë de référence (DARf) est calculée selon la formule suivante :

$$\text{DARf (femelles de 13 à 49 ans)} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FEG}} = \frac{10 \text{ mg/kg p.c./jour}}{300} = 0,03 \text{ mg/kg p.c. de spiropidion}$$

Population générale (à l'exclusion des femelles âgées de 13 à 49 ans)

Pour estimer le risque alimentaire aigu pour la population générale, la DSENO maternelle de 30 mg/kg p.c./jour issue des études de toxicité pour le développement chez le rat et le lapin a été retenue. À une DMENO maternelle de 60 mg/kg p.c./jour, une perte de poids corporel a été observée dans les premiers jours de l'administration dans les deux études. Le choix de ce point de départ est également étayé par les effets de l'étude complémentaire de toxicité orale de 28 jours chez le chien, dans laquelle aucun effet nocif n'a été observé à la dose moyenne de 30 mg/kg p.c./jour, alors que les animaux ayant reçu la dose élevée de 100 mg/kg p.c./jour ont été euthanasiés après l'administration d'une ou de deux doses en raison de signes cliniques nocifs. Des facteurs d'incertitude standard de 10 ont été appliqués pour l'extrapolation interspécifique et

pour la variabilité intraspécifique. Comme indiqué précédemment dans la partie Caractérisation du danger selon la LPA, le facteur lié à la LPA a été ramené à 1. Le FEG est donc de 100. La dose aiguë de référence (DARf) est calculée selon la formule suivante :

$$\text{DARf (population générale)} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FEG}} = \frac{30 \text{ mg/kg p.c./jour}}{100} = 0,3 \text{ mg/kg p.c. de spiropidion}$$

3.2.3 Dose journalière admissible (DJA)

Pour estimer le risque que présente l'exposition répétée par voie alimentaire, la DSENO de 3 mg/kg p.c./jour de l'étude de toxicité portant sur l'administration par voie orale d'une durée d'un an menée sur les chiens a été sélectionnée. À la DMENO de 10 mg/kg p.c./jour, une baisse du poids corporel et de la prise de masse corporelle a été observée chez les femelles. Cette étude présente la DSENO la plus faible de la base de données. Des facteurs d'incertitude standard de 10 ont été appliqués pour l'extrapolation interspécifique et pour la variabilité intraspécifique. Comme indiqué précédemment dans la partie Caractérisation du danger selon la LPA, le facteur lié à la LPA a été ramené à 1. Le FEG est donc de 100. La dose journalière admissible (DJA) est calculée selon la formule suivante :

$$\text{DJA} = \frac{\text{DSENO}}{\text{FEG}} = \frac{3 \text{ mg/kg p.c./jour}}{100} = 0,03 \text{ mg/kg p.c./jour de spiropidion}$$

La DJA prévoit une marge de 300 par rapport à la DSENO pour les variations observées en l'absence de toxicité maternelle dans les études de toxicité pour le développement chez le rat et le lapin.

3.2.4 Évaluation des risques de cancer

En l'absence de preuve de tumorigénicité, aucune évaluation des risques de cancer n'est nécessaire.

3.2.5 Valeurs de référence toxicologiques globales

« Exposition globale » s'entend de l'exposition totale à un pesticide donné, attribuable au régime alimentaire (nourriture et eau potable), aux utilisations en milieu résidentiel et aux sources d'exposition autres que professionnelles, ainsi qu'à toutes les voies d'exposition connues ou possibles (voie orale, voie cutanée et inhalation). Pour le spiropidion, l'exposition est limitée à la voie alimentaire; par conséquent, une évaluation globale n'est pas nécessaire.

3.3 Exposition professionnelle/résidentielle

Aucune évaluation de l'exposition professionnelle/résidentielle n'était requise aux fins de la présente demande.

3.4 Évaluation de l'exposition aux résidus dans les aliments

3.4.1 Résidus dans les denrées alimentaires d'origine végétale

Le résidu défini pour l'évaluation des risques dans les denrées d'origine végétale est le spiropidion et les métabolites SYN547305, SYN547435 et SYN548430, exprimés en équivalents de spiropidion, et le résidu défini pour la mise en application dans les denrées d'origine végétale est le spiropidion et le métabolite SYN547305, exprimés en équivalents de spiropidion. La méthode de collecte de données et d'analyse utilisée pour vérifier le respect de la réglementation est valable pour la détermination des résidus de spiropidion, de SYN547305, de SYN547435 et de SYN548430 dans les matrices de culture. Les résidus de spiropidion et les métabolites SYN547305, SYN547435 et SYN548430 sont stables dans les matrices représentatives de cinq catégories de denrées (haute teneur en eau, haute teneur en huile, haute teneur en protéines, haute teneur en amidon et haute teneur en acide) jusqu'à 24 mois lorsqu'ils sont conservés à ≤ -13 °C. Par conséquent, les résidus de spiropidion sont considérés comme étant stables dans toutes les matrices de cultures congelées jusqu'à 24 mois. Résidus de spiropidion et/ou de SYN547305 (définition des résidus aux fins de l'application de la loi) concentrés dans les denrées transformées suivantes : flocons de pommes de terre (SYN547305 [3,49 x]), concentré de tomates (spiropidion (0,3 x), SYN547305 [3,7 x]) et tomates séchées (spiropidion [2,9 x], SYN547305 [12,2 x]). Les essais en champ menés au Canada et aux États-Unis avec des préparations commerciales contenant du spiropidion dans ou sur les pommes de terre, le soja, les tomates, les poivrons et les piments, les concombres et le cantaloup sont suffisants pour justifier les limites maximales de résidus proposées.

3.4.2 Évaluation de l'exposition par le régime alimentaire

Des évaluations des risques autres que le cancer liés à l'exposition aiguë ou chronique par le régime alimentaire ont été réalisées à l'aide du Dietary Exposure Evaluation Model (DEEM-FCID™, version 4.02), qui utilise les données de consommation alimentaire tirées de l'enquête National Health and Nutrition Examination Survey, What We Eat In America pour les années 2005 à 2010.

3.4.2.1 Résultats relatifs à l'exposition aiguë par le régime alimentaire et caractérisation de cette exposition

Les hypothèses suivantes ont été appliquées aux fins de l'analyse aiguë approfondie pour le spiropidion : la moyenne la plus élevée des essais sur le terrain (MPEET) du spiropidion et des métabolites SYN547305, SYN547435 et SYN548430, exprimés en équivalents de spiropidion, et les résidus les plus élevés prévus dans les denrées transformées, le cas échéant. L'exposition aiguë par voie alimentaire approfondie (aliments seuls) pour toutes les denrées enregistrées de spiropidion prises en charge est estimée à 17,4 % (0,005210 mg/kg p.c./jour) de la DARf pour les femmes âgées de 13 à 49 ans (95^e percentile, déterministe) et varie de 1,6 à 5,4 % (de 0,005 à 0,016 mg/kg p.c./jour) pour toutes les autres sous-populations (95^e percentile, déterministe) et est considérée comme étant acceptable.

3.4.2.2 Résultats relatifs à l'exposition chronique par le régime alimentaire autre que le cancer et caractérisation de cette exposition

Les critères suivants ont été appliqués à l'analyse approfondie relative à l'exposition chronique pour le spiropidion : médiane des résidus en essais contrôlés (MREC) du spiropidion et des métabolites SYN547305, SYN547435 et SYN548430, exprimée en équivalents de spiropidion, et médiane des résidus prévus dans les denrées transformées, le cas échéant. L'exposition chronique par le régime alimentaire approfondie liée à toutes les utilisations alimentaires étayées du spiropidion (seul) pour la population totale, y compris les nourrissons et les enfants, et pour tous les sous-groupes démographiques représentatifs, se situe à moins de 5 % de la DJA. L'ARLA estime que l'exposition chronique par le régime alimentaire au spiropidion associée à la consommation d'aliments est de 2,2 % (0,0006 mg/kg p.c./jour) de la DJA pour la population totale. L'estimation d'exposition et de risque la plus élevée concerne les enfants âgés de 1 à 2 ans, à 5 % (0,0015 mg/kg p.c./jour) de la DJA.

3.4.3 Limites maximales de résidus

La recommandation concernant les limites maximales de résidus (LMR) pour le spiropidion repose sur les données des essais en champ présentées par les pays exportateurs et les indications fournies par le [MRL Calculator de l'OCDE](#). Les LMR proposées pour couvrir les résidus de spiropidion et du métabolite SYN547305 dans/sur les cultures et les denrées transformées sont présentées dans le tableau 3.4-1. Les résidus dans les denrées transformées qui ne figurent pas dans le tableau 3.4-1 sont couverts par les LMR proposées pour les produits alimentaires bruts (PAB).

Tableau 3.4-1 Résumé des données des essais en champ et des données de transformation utilisées pour étayer la limite maximale de résidus (LMR)

Denrée	Méthode d'application / Dose d'application totale (g p.a./ha)	Délai d'attente avant la récolte (jours)	Résidus (ppm)		Facteur de transformation expérimental	LMR recommandée (ppm)
			MPFET	MPEET		
Pommes de terre	Applications foliaires/ 343-373	6 à 8	0,02	0,896	Flocons de pommes de terre : Spiropidion : Non calculé SYN547305 : 3,49 x	5,0 (flocons de pomme de terre) 1,5 (pommes de terre)
Soja	Applications foliaires/ 348-375	10 à 16	0,02	1,765	---	3,0
Tomates	Applications foliaires/ 530-565	1	0,029	0,503	Concentré de tomates : Spiropidion : 0,3 x SYN547305 : 3,7 x Tomates séchées : Spiropidion : 2,9 x, SYN547305 : 12,2 x	7,0 (tomates séchées) 1,5 (concentré de tomates) 0,8 (tomates)
Poivrons	Applications foliaires/ 539-563	1	0,106	0,493	---	1,0

Denrée	Méthode	Délai	Résidus (ppm)		Facteur de	LMR
Piments autres que poivrons	Applications foliaires/ 534-554	1	0,073	0,693	---	
Concombr es	Applications foliaires/ 532-550	1	0,115	0,440	---	0,8
Cantaloup s	Applications foliaires/ 536-558	1	0,117	0,526	---	0,9 (courges d'hiver, citrouilles, cantaloups, melons brodés, pastèques)

MPFET = moyenne la plus faible des essais sur le terrain; MPEET = moyenne la plus élevée des essais sur le terrain

3.5 Évaluation de l'exposition cumulative

La LPA exige que l'Agence prenne en compte les effets cumulatifs des produits antiparasitaires présentant un mécanisme de toxicité commun. En conséquence, une évaluation d'un mécanisme de toxicité commun potentiel avec d'autres pesticides a été entreprise pour le spiropidion. Le spiropidion agit pour lutter contre les insectes en inhibant l'enzyme acétyl-CoA carboxylase et en interférant avec le métabolisme des lipides. D'autres insecticides structurellement apparentés ayant ce même mode d'action insecticide comprennent le spiroadiclofène, le spiromesifène et le spirotétramate.

Nous ignorons si ces insecticides ont le même mode d'action chez les mammifères. Cependant, dans les études de toxicité pour les mammifères disponibles, la glande thyroïde a été désignée comme étant un tissu cible pour chacun de ces insecticides, avec une hypertrophie commune au spiropidion et au spiromesifène, et des altérations hormonales notées avec le spiroadiclofène le spirotétramate et le spiromesifène. La base de données pour le spiropidion ne comprenait pas de mesures des hormones thyroïdiennes. De plus, des effets sur le métabolisme du cholestérol, compatibles avec le mode d'action insecticide, ont été mis en évidence avec trois de ces insecticides (spiropidion, spiroadiclofène et spiromesifène). Ces effets communs n'étaient pas les critères les plus sensibles dans les bases de données toxicologiques, car les valeurs de référence pour la santé humaine étaient basées sur d'autres critères tels que la réduction du poids corporel ou les effets sur d'autres organes (cerveau, thymus, glande surrénale) qui se produisaient à des doses plus faibles. Bien que nous ne disposions pas de données adéquates pour établir les événements clés de la voie qui conduit aux effets sur la thyroïde et sur le métabolisme du cholestérol, les renseignements étaient suffisants pour suggérer un schéma d'effets communs à ce

groupe de produits chimiques structurellement apparentés qui présentent un mode d'action insecticide commun. En fonction des renseignements disponibles, il n'est pas possible d'exclure que ces insecticides présentent un mode d'action commun lié au métabolisme de la thyroïde ou du cholestérol; ils ont donc été considérés à ce stade comme formant un groupe d'évaluation commun.

Aux fins cette présentation de LMR d'importation, une approche qualitative de l'évaluation des risques liés à l'exposition cumulative a été entreprise pour les pesticides de ce groupe d'évaluation commun. Comme l'exposition au spiropidion sera limitée aux résidus alimentaires, l'évaluation cumulative actuelle a porté sur l'exposition par voie alimentaire, ainsi que sur l'eau potable pour les ingrédients actifs homologués au Canada. L'évaluation cumulative actuelle a également été axée sur l'exposition chronique, car les effets toxiques communs ne sont pertinents que pour des scénarios d'exposition répétée. En tenant compte des risques estimés à partir des évaluations de l'exposition par le régime alimentaire individuelle utilisant les points de départ les plus prudents, l'exposition était faible et représentait moins de 10 % de la DJA dans les évaluations approfondies de l'exposition chronique par le régime alimentaire pour le spiropidion, le spirotétramate et le spirodiclofène et 31 % de la DJA dans une évaluation de base pour le spiromésifène.

Par conséquent, sur la base de cette évaluation qualitative, les risques cumulatifs d'une coexposition potentielle au spiropidion et à d'autres inhibiteurs de l'acétyl CoA carboxylase par l'alimentation et, le cas échéant, par l'eau potable, sont acceptables.

3.6 Rapports d'incidents mettant en cause la santé

En date du 18 juin 2022, l'ARLA n'avait reçu aucun rapport d'incident relatif au spiropidion ayant eu des conséquences pour des humains ou des animaux domestiques.

4.0 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques (PGST)

Aucune substance relevant de la PGST n'a été relevée.

5.0 Évaluation environnementale et estimation de la valeur

Aucune évaluation environnementale et aucune estimation de la valeur ne sont requises pour la présente demande.

6.0 Résumé

6.1 Santé et sécurité humaines

La nature des résidus dans les plantes est bien comprise. Le résidu défini pour l'application de la loi dans les produits végétaux est le spiropidion et le métabolite SYN547305, exprimés en équivalents de spiropidion. L'importation de pommes de terre, de soja, de cantaloups/melons brochés, de pastèques, de concombres, de courges d'hiver, de tomates, de poivrons et de piments autres que poivrons traités au spiropidion ne constitue un risque préoccupant d'exposition aiguë ou chronique par le régime alimentaire (aliments seuls) pour aucun segment de la population, y compris les nourrissons, les enfants, les adultes et les personnes âgées. Un nombre suffisant de données sur les résidus dans les cultures a été examiné aux fins de la recommandation des LMR sur les denrées importées. L'ARLA recommande que les LMR suivantes soient précisées pour les résidus de spiropidion.

Tableau 6.1-1 LMR canadiennes proposées pour couvrir les résidus de spiropidion sur/dans les denrées alimentaires importées

Denrée	LMR recommandée (ppm)
Tomates séchées	7,0
Flocons de pommes de terre	5,0
Soja sec	3,0
Pommes de terre	1,5
Concentré de tomate	1,5
Poivrons	1,0
Piments autres que poivrons	1,0
Courges d'hiver	0,9
Citrouilles	0,9
Cantaloups	0,9
Melons brochés (autres que ceux mentionnés ici)	0,9
Pastèques	0,9
Tomates	0,8
Concombres	0,8

Liste des abréviations

↑	augmentation
↓	diminution
♂	mâles
♀	femelles
μM	micromolaire
μg	microgramme
DA	dose administrée
DJA	dose journalière admissible
A/G	rapport albumine/globuline
Al	aluminium
PAL	phosphatase alcaline
ALT	alanine-aminotransférase
DAR	dose aiguë de référence
SSC	surface sous la courbe
AUS	azote uréique sanguin
p.c.	poids corporel
g.p.c.	prise de poids corporel
FEG	facteur d'évaluation global
C _{max}	concentration maximale
F1	descendants de la première génération
CA	consommation alimentaire
g	gramme(s)
JG	jour de gestation
TGI	tractus gastro-intestinal
PEHD	polyéthylène haute densité
h	heure(s)
i.v.	intraveineuse
kg	kilogramme(s)
L	litre(s)
DL ₅₀	dose létale à 50 %
DMENO	dose minimale avec effet nocif observé
mg	milligramme(s)
min	minute(s)
mL	millilitre(s)
TCMH	teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
VGM	volume globulaire moyen
DSENO	dose sans effet nocif observé
NZB	Néo-Zélandais blanc
P	génération parentale

LPA	<i>Loi sur les produits antiparasitaires</i>
PE	polyéthylène
PPET	polyester polyéthylène téréphtalate
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
T _{max}	temps écoulé jusqu'à la concentration maximale du plasma
UDP-GT	uridine-diphosphate glucuronyltransférase
pds	poids

Annexe I Tableaux et figures

Tableau 1 Identification de métabolites sélectionnés de Spiropidion

Code	Nom chimique	Source
SYN547305	3-(4-chloro-2,6-diméthyl-phényl)-4-hydroxy-8- méthoxy-1-méthyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	Rat (principal métabolite plasmatique, principal métabolite excrété), production de cultures
SYN548430	3-(4-chloro-2,6-diméthyl-phényl)-4-hydroxy-1-méthyl-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	Rat (principal métabolite plasmatique, principal métabolite excrété)
SYN547435	3-(4-chloro-2,6-diméthyl-phényl)-4-hydroxy-8- méthoxy-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one	Rat (métabolite mineur dans l'urine), production de cultures

Tableau 2 Valeurs toxicologiques de référence à utiliser aux fins de l'évaluation des risques pour la santé concernant le spiropidion

Scénario d'exposition	Étude	Point de départ et critère	FEG ¹
Par le régime alimentaire, aiguë Population générale	Études de toxicité pour le développement chez le rat et le lapin	DSENO chez les mères = 30 mg/kg p.c./jour Perte de poids importante	100
	DARf (population générale) = 0,3 mg/kg p.c.		
Exposition aiguë par le régime alimentaire de femelles âgées de 13 à 49 ans	Études de toxicité pour le développement chez le rat et le lapin	DSENO de développement = 10 mg/kg p.c./jour Variations en l'absence de toxicité maternelle	300
	DARf (femelles âgées de 13 à 49 ans) = 0,03 mg/kg p.c.		
Par le régime alimentaire, répétée	Étude de toxicité orale sur 1 an chez le chien	DSENO = 3 mg/kg p.c./jour Diminution du poids corporel et de la prise de masse corporelle chez les femelles	100
	DJA = 0,03 mg/kg p.c./jour		
Cancer	Aucune tumeur liée au traitement n'a été observée, aucune évaluation du risque de cancer n'est donc nécessaire.		

¹ Le FEG (facteur d'évaluation global) fait référence à un total des facteurs d'incertitude et de la LPA aux fins des évaluations alimentaires.

Tableau 3 Profil de toxicité du spiropidion de qualité technique

Les effets observés chez les deux sexes sont présentés en premier, suivis des effets spécifiques au sexe chez les mâles, puis chez les femelles, chacun étant séparé par un point-virgule. Les effets sur le poids des organes reflètent le poids absolu des organes et leur poids relatif par rapport au poids corporel, sauf mention contraire. Par souci de concision, les effets observés au-dessus de la DMENO n'ont pas été indiqués dans ce tableau pour la majorité des études.

Type d'étude/ Animal/n° ARLA	Résultats de l'étude
Études toxicocinétiques	
Absorption, distribution, élimination (gavage et i.v.; dose unique) Rats (Wistar); dotés d'une canule biliaire et intacts ARLA 3161295	Le spiropidion marqué [¹⁴C] (marqué sur le phényl-U) a été administré par gavage en dose unique à 5 ou 250 mg/kg p.c., ainsi que par voie i.v. en dose unique à 1 mg/kg p.c. Absorption : à chaque dose, l'absorption était similaire chez les deux sexes, avec une absorption orale allant de 69 à 86 % de la DA (sur la base des résidus radioactifs dans l'urine, la bile, le produit de lavage des cages et la carcasse). Le calcul du rapport de l'excrétion urinaire chez des rats ♂ intacts ayant reçu une dose par gavage et une dose par voie i.v. comme estimation de la fraction de la dose absorbée a donné des valeurs de 82 % de la DA à 5 mg/kg p.c. et de 78 % de la DA à 250 mg/kg p.c. Excrétion : Après une administration orale unique de 5 mg/kg p.c. à des rats intacts, la plus grande partie de la DA (94 %) a été excrétée au cours des 48 premières heures. Les voies et les taux étaient similaires pour les deux sexes, la majorité de la dose étant excrétée dans l'urine (de 57 à 61 % de la DA à 168 heures). L'excrétion fécale représentait de 29 à 36 % de la DA à 168 heures. Après une administration orale unique de 250 mg/kg p.c. à des rats intacts, la plus grande partie de la DA (de 97 à 100 %) a été excrétée au cours des 48 premières heures. Les voies et les taux étaient similaires pour les deux sexes, de 49 à 53 % de la DA étant excrétée dans l'urine et de 45 à 47 % dans les matières fécales à 168 heures. L'excrétion était pratiquement complète chez tous les animaux 168 heures après la dose, 0,2 % ou moins restant dans la carcasse et le tube digestif. Chez les rats dotés d'une canule biliaire, la plus grande partie de la dose a été excrétée dans l'urine (de 45 à 64 % de la DA). L'élimination par les matières fécales et la bile représentait de 19 à 30 % et de 13 à 14 % de la DA, respectivement.

	Après une administration unique par i.v. de 1 mg/kg p.c. à des rats ♂ intacts, la plus grande partie de la DA (97 %) a été excrétée au cours des 24 premières heures. Après 96 h, la plus grande partie de la dose a été excrétée dans l'urine et les matières fécales (64 % et 30 % de la DA, respectivement). Distribution : Sept jours après l'administration de 5 ou 250 mg/kg p.c., les résidus radioactifs n'étaient pas détectables dans la majorité des tissus, 0,2 % de la DA ou moins restant dans la carcasse et le TGI. La concentration tissulaire moyenne la plus élevée a été observée dans le foie, la distribution tissulaire de la radioactivité étant similaire chez les deux sexes et après les deux niveaux de dose.
Distribution (gavage; dose unique) Rat (Wistar) ARLA 3161299	Le spiropidion marqué [¹⁴C] (marqué sur le phényl-U) a été administré par gavage en dose unique à 5 ou 250 mg/kg p.c. Distribution : À 5 mg/kg p.c., la radioactivité était largement distribuée dans les tissus chez les deux sexes. Les concentrations moyennes maximales dans les tissus ont été observées lors du premier prélèvement, 2 heures après l'administration de la dose. Les concentrations tissulaires moyennes les plus élevées ont été notées dans le foie et les reins. Toutes les autres concentrations tissulaires étaient similaires ou inférieures aux concentrations sanguines et plasmatiques. Ensuite, toutes les concentrations dans les tissus ont diminué régulièrement jusqu'à 96 heures après l'administration de la dose. Toutes les concentrations dans les tissus, à l'exception de celles dans le foie et les reins, étaient inférieures à celles du sang en circulation ou se situaient en dessous de la limite de détection. Les résidus moyens totaux dans les tissus et la carcasse à 96 heures représentaient 2,5 % de la DA chez les deux sexes. À 250 mg/kg p.c., la radioactivité était largement distribuée dans les tissus chez les deux sexes. Les concentrations moyennes maximales dans les tissus ont été atteintes au moment du premier prélèvement, soit 4 heures après la dose chez les ♂ et 2 heures après la dose chez les ♀. Les concentrations tissulaires moyennes les plus élevées ont été observées dans le foie et les reins. Ensuite, toutes les concentrations dans les tissus ont diminué régulièrement jusqu'à 96 heures après l'administration de la dose, où, à l'exception du foie, toutes les concentrations étaient inférieures à celles du sang en circulation ou au seuil de détection. Les résidus moyens totaux dans les tissus et la carcasse à 96 h représentaient 1,6 % et 1,3 % de la DA

	chez les ♂ et ♀, respectivement. Tout au long de l'étude, la majorité des concentrations moyennes dans les tissus étaient, en général, largement similaires entre les sexes aux deux niveaux de dose. Conformément à cela, les estimations de la demi-vie d'appauvrissement des tissus semblaient similaires chez les ♂ et les ♀. La demi-vie d'appauvrissement des tissus de la radioactivité liée à la dose dans la majorité des tissus était soit similaire, soit estimée plus courte que dans le plasma. Cependant, des estimations plus longues ont été obtenues dans le sang total. Conformément à cela, les concentrations en circulation de la radioactivité totale étaient initialement davantage associées à la fraction plasmatique puis, de manière générale, de plus en plus associées à la fraction cellulaire par la suite.
Métabolisme (gavage; dose unique) Rats (Wistar; ♂); dotés d'une canule biliaire ARLA 3161300	Le spiropidion marqué [14C] (marqué sur le phényl-U) a été administré par gavage en dose unique à 5 ou 250 mg/kg p.c. Excrétion : La plus grande partie de la DA (de 95 à 98 %) a été éliminée 48 heures après l'administration de la dose, l'excrétion étant pratiquement à 96 heures. Identification des métabolites : Le spiropidion inchangé et trois métabolites (SYN548430, SYN547305, et desméthoxy hydroxy oxydé SYN547305) ont été détectés dans les excréments qui représentaient > 5 % de la DA. Les principaux métabolites en circulation détectés dans le plasma ont été confirmés comme étant le SYN548430, le SYN547305 et le desméthoxy hydroxy oxydé SYN547305. Quatre autres composants ont été détectés et identifiés (SYN547305 glucuronide, SYN547305 réduit, SYN547435 et desméthoxy spiropidion) dans les excréments comme étant des composants mineurs. Au moins neuf autres composants radiomarqués non identifiés ont été détectés dans les excréments, mais aucun composant ne représentait à lui seul plus de 1,9 % de la DA dans les matrices individuelles. Au moins cinq autres composants en circulation radiomarqués non identifiés ont été détectés dans le plasma.
Toxicocinétique (gavage et i.v.; dose unique) Rat (Wistar)	Le spiropidion marqué [14C] (marqué sur le phényl-U) a été administré par gavage en dose unique à 5 ou 250 mg/kg p.c., ainsi que par voie i.v. en dose unique à 1 mg/kg p.c. Dose orale unique : Après une administration orale unique à 5 mg/kg p.c., l'absorption était rapide avec des concentrations sanguines et

ARLA 3161297	plasmatiques maximales observées à 1 ou 2 heures. À la dose la plus élevée (250 mg/kg p.c.), l'absorption était également rapide, le T_{max} étant observé de 1 à 4 heures après l'administration de la dose. L'exposition systémique totale globale était comparable entre le sang total et le plasma pour une même dose. L'exposition systémique à la radioactivité totale (sur la base des estimations de la SSC[0-t]) a augmenté de manière largement proportionnelle entre les niveaux de dose de 5 et 250 mg/kg p.c., sans tendance évidente à la non-proportionnalité. En général, aucune différence cohérente liée au sexe n'a été notée dans la toxicocinétique de la radioactivité totale. Dans les groupes recevant la dose orale, aucune différence significative n'a été observée entre les concentrations sanguines et plasmatiques de la radioactivité totale. Les rapports sang/plasma laissaient penser que la radioactivité totale restait principalement dans le plasma plutôt que dans le composant cellulaire du sang total à des moments antérieurs. Le rapport sang/plasma a semblé augmenter à des moments ultérieurs, devenant soit uniformément réparti, soit plus important dans la fraction cellulaire. Dose i.v. unique : Après l'administration d'une dose par i.v. unique, la concentration de radioactivité dans le sang a diminué régulièrement jusqu'à 72 heures après l'administration de la dose. La SSC était comparable quel que soit le sexe. La demi-vie estimée d'élimination de la radioactivité totale après administration par i.v. était plus longue chez les ♂ (42 h) que chez les ♀ (22 h).
Toxicocinétique (gavage répété et dose i.v. unique) Rat (souche non signalée) ARLA 3161298	Complémentaire Des rats ont reçu des doses multiples (quotidiennes pendant 7 jours) par gavage de 3, 30 ou 300 mg/kg p.c./jour ou une dose i.v. unique de 1 mg/kg p.c. de spiropidion non radiomarké. D'autres groupes de rats ont reçu une dose unique par gavage de 3 mg/kg p.c. ou une dose unique par voie i.v. de 1 mg/kg p.c. du métabolite SYN547305. Tous les animaux du groupe recevant une dose élevée par voie orale répétée (300 mg/kg p.c./jour de spiropidion) ont présenté une perte de poids et émis des vocalisations ou manifesté de l'agressivité lors des manipulations pendant les premiers jours de l'administration. Des effets plus graves ont été observés chez les ♀. Deux animaux ♀ ont été retirés de l'étude, car ils semblaient maigres, avec une posture voûtée, une piloérection, des taches rouges autour de la bouche et une démarche instable, et étaient soumis.

	Après administration orale ou par i.v. de spiropidion, les concentrations sanguines de spiropidion inchangé étaient généralement très faibles et souvent non quantifiables. Après administration orale répétée de spiropidion pendant 7 jours, les concentrations de spiropidion inchangé dans le sang étaient généralement faibles et variables (probablement en raison de son hydrolyse rapide en SYN547305), empêchant l'évaluation des paramètres toxicocinétiques. Après l'administration par i.v. de spiropidion, les concentrations de SYN547305 1 heure après l'administration chez les ♂ ($C_{\max}$ de 107 ng/mL) étaient plus élevées que chez les ♀ ($C_{\max}$ de 21 ng/mL). La SSC était également plus élevée chez les ♂ (279 ng.h/mL) que chez les ♀ (152 ng.h/mL), ce qui laisse penser que le SYN547305 est éliminé du sang plus rapidement chez les ♀. Après la première administration orale de spiropidion, la $C_{\max}$ du SYN547305 a été observée environ 2 heures après la dose, ce qui confirme l'hydrolyse rapide du spiropidion. La $C_{\max}$ du SYN547305 a augmenté chez les deux sexes, passant de 85 ng/mL à 3 mg/kg p.c. à 4 000 ng/mL à 300 mg/kg p.c. En raison de la variabilité des données, aucune corrélation évidente ne peut être établie concernant la proportionnalité de la SSC ou de la $C_{\max}$ avec le niveau de dose. Aucune différence propre au sexe n'a été mise en évidence. Après administration par i.v. de SYN547305, des valeurs de $C_{\max}$ de 239 et 92 ng/mL ont été observées chez les ♂ et chez les ♀, respectivement. Ce chiffre est plus élevé par rapport à l'administration par voie i.v. de spiropidion, mais reflète le même schéma avec des concentrations plus élevées observées chez les ♂. L'exposition au SYN547305 après administration orale du SYN547305 était environ 3 à 4 fois plus élevée qu'après administration du spiropidion. Cependant, l'exposition chez les ♀ était plus élevée que celle observée chez les ♂, ce qui est contraire à la dose par i.v. et à l'administration suivante de spiropidion. Aucune corrélation évidente ne peut être établie concernant la proportionnalité de la SSC ou de la $C_{\max}$ avec l'administration de la dose. Limites : Rapports limités et parfois contradictoires.
--	---

Étude préliminaire - absorption, métabolisme, élimination (gavage et i.v.; dose unique) Rat (Wistar) ARLA 3161301	Complémentaire Une dose unique de 5 ou 250 mg/kg p.c. de [14C]-spiropidion (marqué sur le phényl-U), ou une dose unique de 1 000 mg/kg p.c. de [14C]-spiropidion (marqué sur la spirodécanone) a été administrée par gavage. Une dose unique de 1 mg/kg p.c. de spiropidion a été administrée par i.v. Élimination : La plus grande partie de la DA (de 91 à 95 %) a été éliminée 48 heures après l'administration de la dose, l'excrétion étant essentiellement complète à 168 heures. Aucune différence marquée n'a été observée dans l'excrétion urinaire ou fécale entre les sexes après l'une ou l'autre des doses. L'élimination se faisait principalement par l'urine. L'élimination par l'air expiré était négligeable. Toxicocinétique : Après l'administration d'une dose par i.v. unique, les concentrations sanguines ont diminué de façon constante pendant 48 heures, avec des demi-vies apparentes en phase terminale < 38 heures. Aucune différence entre les positions du radiomarqueur ou entre les sexes n'a été notée. Après administration orale du marqueur phényle (5 mg/kg p.c.) et du marqueur spirodécanone (5 et 250 mg/kg p.c.), la dose a été rapidement absorbée, la C_{max} étant observée à environ 2 heures. Les concentrations de radioactivité totale ont ensuite diminué pendant 72 heures, avec des demi-vies apparentes en phase terminale < 38 heures. Absorption : L'exposition systémique semble augmenter de façon approximativement proportionnelle à la dose mentionnée du marqueur spirodécanone. L'absorption était presque totale grâce à une excrétion urinaire similaire après l'administration orale et par i.v., avec des estimations de biodisponibilité > 71 % de la DA. Identification des métabolites : Le spiropidion a été facilement métabolisé, soit environ 75 à 82 % pour une DA par voie orale et 79 à 84 % pour une DA par i.v. DA attribuée aux métabolites identifiés. Le métabolite le plus abondant, le desméthoxy SYN547305, a été détecté dans tous les échantillons d'urine et de matières fécales et représentait jusqu'à 78 % de la DA après administration orale et jusqu'à 84 % de la DA après administration par i.v. Deux autres
--	--

	métabolites, (desméthoxy hydroxyle oxydé SYN547305 et desméthoxy hydroxyle SYN547305a) représentaient plus de 5 % de la DA dans les excréments. Le desméthoxy hydroxyle oxydé SYN547305 représentait jusqu'à 19 % de la DA et le desméthoxy hydroxyle SYN547305a, jusqu'à 7,8 % de la DA. Les composants en circulation détectés dans le sang ont été provisoirement identifiés comme étant le desméthoxy SYN547305, le desméthoxy hydroxyle SYN547305 et le SYN547305.
Métabolisme microsomal <i>in vitro</i> du rat et du foie humain (Non exigée) Microsomes de rat (Wistar), microsomes humains ARLA 3161296	Complémentaire Le [14C]-spiropidion (radiomarqué sur le cycle phényl-U ou sur la partie spirodécanone de la molécule) a été administré à 10 µM à des microsomes humains ou de rat. En l'absence de microsomes hépatiques, le [phényl-U-14C]-spiropidion était légèrement instable avec environ 90 % de spiropidion inchangé détecté au début de l'expérience (0 min). Après une incubation de 60 minutes en l'absence de microsomes hépatiques, environ 78 % du [phényl-U-14C]-spiropidion a été détecté. En présence de microsomes hépatiques de rat et d'humain, le spiropidion était relativement instable au début de l'expérience (0 min) avec 87 % (rat) et 86 % (humain) de spiropidion inchangé détecté, respectivement. Après la période d'incubation de 60 minutes, le métabolisme était important dans les microsomes hépatiques de rat et d'humain, avec 1 % et 6 % de spiropidion inchangé détecté, respectivement. Sept fractions de métabolites (M1, M2, M4, M10, M11, M16 et M17) ont été systématiquement détectées au-dessus de la limite de quantification (≥ 1 %) dans les microsomes hépatiques de rat et d'humain. Toutes les fractions de métabolites observées pour les microsomes humains l'ont également été pour les microsomes de rat. De même, le [spirodécanone-5-14C]-spiropidion était légèrement instable avec environ 80 % de spiropidion inchangé détecté au début de l'expérience (0 min) en l'absence de microsomes hépatiques. Après 60 minutes d'incubation en l'absence de microsomes hépatiques, environ 72 % du spiropidion inchangé a été détecté. En présence de microsomes hépatiques de rat et d'humain, le spiropidion était relativement instable au début de l'expérience (0 min) avec 90 % de spiropidion inchangé détecté. Après la période d'incubation de 60 minutes, le métabolisme était important dans les microsomes hépatiques de rat et d'humain, avec 3 % et 6 % de

	spiropidion inchangé détecté, respectivement. Sept fractions de métabolites (M1, M2, M4, M10, M11, M16 et M17), qui avaient des temps de rétention similaires à ceux du [phényl-U-14C]-spiropidion, ont été systématiquement détectées au-dessus de la limite de quantification ($\geq 1\%$). Toutes les fractions de métabolites observées pour les microsomes humains l'ont également été pour les microsomes de rat.
Études de toxicité aiguë	
Aiguë par voie orale (gavage) Rat (Wistar) ARLA 3161304	DL₅₀ > 2 000 mg/kg p.c. (♀) Les signes cliniques de toxicité comprenaient des vocalisations, des troubles de la coordination, une baisse d'activité, une irritabilité, un dos voûté, une piloérection, des tremblements intermittents et des matières fécales liquides. Faible toxicité aiguë
Aiguë par voie orale (gavage) – Métabolite SYN547435 Rat (Wistar) ARLA 3161305	DL₅₀ > 2 000 mg/kg p.c. (♀) Aucun signe clinique de toxicité n'a été observé. Faible toxicité aiguë
Études de toxicité à court terme	
Orale sur 28 jours (alimentaire) Souris (CD-1) ARLA 3161312	DSENO = 117/126 mg/kg p.c./jour (♂/♀) DMENO = 449/465 mg/kg p.c./jour (♂/♀) Effets à la DMENO : mortalité (2 ♂, 3 ♀), perte de p.c., ↓ CA (♂/♀); posture voûtée, roulement des hanches, yeux partiellement fermés, tremblements, piloérection, respiration lente (♀). Toxicocinétique : Absence de niveaux quantifiables de spiropidion dans le plasma, quelle que soit la dose. À la plupart des moments et des niveaux de dose, l'exposition au SYN547305 chez les ♀ est apparue plus élevée que chez les ♂.
Orale sur 90 jours (alimentaire) Souris (CD-1) ARLA 3161318,	DSENO = 105/115 mg/kg p.c./jour (♂/♀) DMENO = 236/252 mg/kg p.c./jour (♂/♀) Effets à la DMENO : ↓ p.c., ↓ albumine, ↓ rapport A/G (♂/♀); ↑ urée, ↑ AUS, ↑ poids du foie (♂); ↓ p.c., ↑ PAL (♀)

3161316	Toxicocinétique : Bien que le spiropidion ait été présent dans très peu d'échantillons sanguins, l'exposition systémique au métabolite SYN547305 a semblé augmenter de façon sous-proportionnelle dans les gammes posologiques chez les deux sexes, ce qui indique que le spiropidion est facilement converti en ce métabolite. Après une administration répétée, les estimations d'exposition étaient généralement comparables entre les jours d'échantillonnage. Pas de différences appréciables entre les sexes en ce qui concerne l'exposition systémique au SYN547305 ont été constatées. Toutefois, lorsqu'une différence a été constatée, l'exposition était plus importante chez les ♀ que chez les ♂.
Orale sur 28 jours (alimentaire) Rat (Wistar) ARLA 3161314	DSENO = 44 mg/kg p.c./jour (♂/♀) DMENO = 177/178 mg/kg p.c./jour (♂/♀) Effets à la DMENO : ↓ p.c., ↓ cholestérol, ↓ triglycérides, hypertrophie des cellules folliculaires de la thyroïde (♂/♀); ↓ albumine (♂); ↑ ALT (♀). Toxicocinétique : Il n'y avait pas de niveaux quantifiables de spiropidion dans le plasma, quelle que soit la dose, tandis que l'exposition systémique au SYN547305 semblait augmenter de façon supra-proportionnelle chez les ♂ et sous-proportionnelle chez les ♀ au jour 2, ce qui indique que le spiropidion était facilement converti en SYN547305. Il n'y avait pas de différence appréciable dans les estimations de la SSC moyenne au jour 28 par rapport au jour 9. Il n'y avait pas de différences claires et cohérentes dans l'exposition systémique entre les sexes.
Orale sur 90 jours (alimentaire) Rat (Wistar) ARLA 3161317, 3161315	DSENO = 6,2/7 mg/kg p.c./jour (♂/♀) DMENO = 32/36 mg/kg p.c./jour (♂/♀) Effets à la DMENO : ↓ cholestérol (♂/♀); ↑ phosphore, ↓ poids des surrénales (♂); ↓ triglycérides, ↑ ALT, ↓ PAL, ↓ poids de la rate (♀). Toxicocinétique : Les paramètres toxicocinétiques du spiropidion n'ont pas pu être déterminés, car tous les échantillons contenaient des concentrations inférieures à la limite de quantification. Une SSC plus élevée du SYN547305 a été observée chez les ♀ par rapport aux ♂. Pour les deux sexes, la SSC était plus élevée au jour 91 (dose répétée) qu'au jour 2 (dose unique).

Orale 28 jours (capsule) – Constatations relatives à la gamme posologique Chien (Beagle) ARLA 3161313	Complémentaire DSENO et DMENO non établies. Après deux jours d'administration de 100 mg/kg p.c./jour, l'administration a été arrêtée en raison de signes cliniques graves. Après une période de récupération de 26 jours, les animaux ont reçu une dose de 65 mg/kg p.c./jour pendant quatre jours avant que l'étude ne soit interrompue en raison de signes cliniques graves. Effets à 100/65 mg/kg p.c./jour : 3 chiens euthanasiés prématurément par compassion (1 ♀ après 2 doses à 100 mg/kg p.c./jour, 1 ♀ après 1 dose de 100 mg/kg p.c./jour puis 2 doses de 65 mg/kg p.c./jour, 1 ♂ après 2 doses de 100 mg/kg p.c./jour puis 4 doses de 65 mg/kg p.c./jour). Les signes cliniques chez les chiens survivants étaient les suivants : comportement soumis et désordonné, instabilité, inconscience de l'environnement. Les signes cliniques chez les chiens euthanasiés étaient similaires à ceux des survivants, mais plus graves, et comprenaient : salivation, instabilité, ataxie, tremblements, comportement soumis, spasmes, respiration anormale, chute. Toxicocinétique : Il n'y avait pas de niveaux quantifiables de spiropidion dans le sang. Pour SYN547305, le T_{max} à 10 ou 30 mg/kg p.c./jour était plus court au jour 28 qu'au jour 1. La C_{max} et la SSC étaient environ 2 à 3,5 fois et 1,5 fois plus élevées au jour 28 qu'au jour 1 à des doses de 10 et 30 mg/kg p.c./jour, respectivement. Le T_{max} des animaux recevant 100/65 mg/kg p.c./jour était plus court au jour 1 par rapport au T_{max} des animaux recevant 10 ou 30 mg/kg p.c./jour.
Par voie orale sur 90 jours (capsule) Chien (Beagle) ARLA 3161319	DSENO = 30/15 mg/kg p.c./jour (♂/♀) DMENO = non déterminée/30 mg/kg p.c./jour (♂/♀) Effets à la DMENO : Mortalité (1 ♀ sacrifiée in extremis le jour 13 après qu'elle a présenté des signes cliniques de toxicité, notamment une inconscience de l'environnement, des tremblements corporels, une absence de coordination des membres postérieurs, un comportement soumis et une absence de réponse aux stimulations) (♀).

	Toxicocinétique : Aucun niveau quantifiable de spiropidion n'a été détecté dans le sang. L'exposition systémique au métabolite SYN547305 a augmenté avec l'administration de la dose au jour 1. Cette augmentation de l'exposition est apparue proportionnelle chez les ♂ entre 5 et 30 mg/kg p.c./jour. Cependant, il n'y a pas eu d'augmentation appréciable des estimations d'exposition entre 5 et 15 mg/kg p.c./jour chez les ♂. Chez les ♀, l'exposition systémique au SYN547305 est apparue comme étant supra-proportionnelle par rapport à la dose. Le T_{max} a été observé à 24 heures pour tous les groupes de posologie. L'exposition systémique au SYN547305 était entre 1,7 fois et 5,3 fois plus élevée à la semaine 13 qu'au jour 1 chez les deux sexes. L'exposition systémique au SYN547305 était comparable entre les sexes au jour 1 et à la semaine 13 dans les groupes de posologie de 5 et 30 mg/kg p.c./jour. Dans le groupe de posologie de 15 mg/kg p.c./jour, les estimations d'exposition étaient plus importantes chez les ♀ que chez les ♂ d'environ 2,5 fois au jour 1 et de 1,7 fois à la semaine 13.
Par voie orale sur 1 an (capsule) Chien (Beagle) ARLA 3161321	DSENO = 10/3 mg/kg p.c./jour (♂/♀) DMENO = 30/10 mg/kg p.c./jour (♂/♀) Effets à la DMENO : mortalité (1 ♂ sacrifié in extremis au jour 14 avec des signes cliniques de troubles de la coordination, de salivation et de couchage sur le flanc) (♂); ↓ CA, ↓ p.c./g.m.c. (♀).
Études de la toxicité chronique et de l'oncogénicité	
Toxicité chronique/oncogénicité sur deux ans (alimentaire) Rat (Wistar) ARLA 3161331, 3161332	DSENO = 4,7/19 mg/kg p.c./jour (♂/♀) DMENO = 24 mg/kg p.c./jour/non déterminé (♂/♀) Effets à la DMENO : ↓ p.c., ↓ g.m.c, légère ↓ CA, ↓ utilisation des aliments, ↓ cholestérol, ↑ fibrinogène, ↓ PAL, élargissement des voies biliaires, dilatation luminale et inflammation (♂). Aucune preuve de tumorigénicité
Cancérogénicité à 80 semaines (alimentaire) Souris (CD-1)	DSENO = 6,4/7 mg/kg p.c./jour (♂/♀) DMENO = 32/37 mg/kg p.c./jour (♂/♀) Effets à la DMENO : ↓ p.c., ↓ g.m.c., ↓ utilisation des aliments (♂/♀); ↑ incidence de calculs biliaires (♂).

ARLA 3161334, 3161333	Aucune preuve de tumorigénicité
--------------------------	---------------------------------

Études de toxicité pour la reproduction et le développement	
Toxicité pour la reproduction pour deux générations (alimentaire) Rat (Wistar) ARLA 3161339, 3161340	DSENO parentale = 31/8,1 mg/kg p.c./jour (♂/♀) DMENO = non déterminée/24 mg/kg p.c./jour (♂/♀) Effets à la DMENO : ↑ poids de la thyroïde (P), hypertrophie de la thyroïde (P et F1) (♀) DSENO pour la progéniture = 24 mg/kg p.c./jour DMENO pour la progéniture : non établie Aucun effet lié au traitement n'a été observé chez la progéniture. DSENO pour la reproduction = 31/24 mg/kg p.c./jour (♂/♀) DMENO pour la reproduction non établie. Aucun effet sur la reproduction lié au traitement (y compris le nombre de follicules ovariens, le cycle œstral, les paramètres du sperme). Aucun signe de sensibilité des jeunes
Toxicité pour le développement (gavage) – Étude de tolérance de 7 jours chez des femelles non gestantes. Rat (Wistar) ARLA 3161343	Complémentaire DSENO et DMENO non établies. Effets à ≥ 75 mg/kg p.c./jour : ↓ p.c., ↓ CA Effets à une dose de 200 mg/kg p.c./jour : agitation Toxicocinétique : Le spiropidion a été détecté dans un nombre négligeable d'échantillons à de faibles niveaux; les concentrations dans les autres échantillons étaient inférieures à la limite quantifiable. Pour le métabolite SYN547305, ↑ C_{max} proportionnelle à la dose entre 75 et 150 mg/kg p.c./jour tandis que ↑ SCC supra-proportionnelle au jour 1; au jour 7, la C_{max} était sous-proportionnelle et la SSC proportionnelle à la dose externe. Entre 75 et 200 mg/kg p.c./jour, ↑ SSC sub-proportionnelle à la dose aux jours 1 et 7. ↑ C_{max} sub-proportionnelle à la dose au jour 1 et aucune ↑ observée au jour 7. La C_{max} et la SSC étaient toutes deux plus élevées à 150 mg/kg p.c./jour qu'à 200 mg/kg p.c./jour.

Effets toxiques sur le développement (gavage) – Détermination de la gamme posologique	Complémentaire
Rat (Wistar)	DSENO et DMENO non établies.
ARLA 3161341	Effets chez les mères à ≥ 75 mg/kg p.c./jour : $\downarrow$ g.p.c., $\downarrow$ CA ($\downarrow$ CA uniquement sur les JG [jour de gestations] 6-9 à ce niveau de dose). Effets chez les mères à 100 mg/kg p.c./jour : $\downarrow$ CA Effets chez les mères à ≥ 125 mg/kg p.c./jour : Sacrifice non programmé de tous les animaux en raison d'une perte de poids importante (JG 8-9 et 18-19 à 125 et 150 mg/kg p.c./jour, respectivement). Effets sur le développement à 100 mg/kg p.c./jour : $\uparrow$ incidence des lobes hépatiques accessoires (évaluation du développement limitée aux examens externes et des viscères). Toxicocinétique : Aucune concentration quantifiable de spiropidion n'a été relevée dans les échantillons de sang analysés. La concentration du métabolite SYN547305 a augmenté de manière proportionnelle à la dose.

Effets toxiques sur le développement (gavage)	DSENO chez les mères = 30 mg/kg p.c./jour DMENO chez les mères = 100 mg/kg p.c./jour
Rat (Wistar)	Effets à la DMENO : perte de poids (JG 6-9), $\downarrow$ g.p.c., $\downarrow$ CA
ARLA 3161342, 3161344	DSENO de développement = 10 mg/kg p.c./jour DMENO de développement = 30 mg/kg p.c./jour Effets à la DMENO : $\uparrow$ incidence (fœtale et portée) de phalanges ossifiées sur les membres antérieurs, $\uparrow$ incidence (fœtale et portée) de bifurcation du cartilage xiphoïde du sternum, $\uparrow$ incidence (fœtale et portée) d'ossification incomplète du 5 ^e sternèbre. Aucune malformation liée au traitement n'a été observée. Indication d'une sensibilité des jeunes.

Toxicité pour le développement (gavage) – Étude de tolérance de 7 jours chez des femelles non gestantes. Lapin (NZN) ARLA 3161348	Complémentaire DSENO et DMENO non établies. Effets à ≥ 50 mg/kg p.c./jour : perte de p.c. Effets à ≥ 85 mg/kg p.c./jour : $\downarrow$ CA Toxicocinétique : Le spiropidion a été détecté dans un nombre négligeable d'échantillons à de faibles niveaux; les concentrations dans les autres échantillons étaient inférieures à la limite quantifiable. Le spiropidion n'a pas été relevé dans les échantillons de sang analysés prélevés sur les animaux témoins. Pour le métabolite SYN547305, au jour 1, l'augmentation de la $C_{\max}$ et de la SSC0-24 était sous-proportionnelle à l'augmentation de la dose entre 50 et 125 ou 250 mg/kg p.c./jour et aucun changement n'a été observé entre 50 et 85 mg/kg p.c./jour. Au jour 7, aucun changement appréciable de la $C_{\max}$ avec l'augmentation de la dose. La SSC a semblé augmenter proportionnellement à la dose entre 50 et 85 ou 125 mg/kg p.c./jour et de façon sous-proportionnelle entre 50 et 250 mg/kg p.c./jour. La SSC aux doses de 50, 85, 125 et 250 mg/kg p.c./jour était plus faible au jour 7 qu'au jour 1.
Effets toxiques sur le développement (gavage) – Détermination de la gamme posologique Lapin (NZN) ARLA 3161345	Complémentaire DSENO et DMENO non établies. Effets chez les mères à ≥ 15 mg/kg p.c./jour : $\downarrow$ CA Effets maternels à ≥ 50 mg/kg p.c./jour : perte de p.c. (JG 6-9), $\downarrow$ g.p.c. (JG 6-15). Effets chez la mère à 75 mg/kg p.c./jour : Mortalité d'un animal le JG 28 (présence de liquide dans la cavité thoracique, peut-être le résultat d'un traumatisme dû à la dose), avortement chez un animal au JG 26. Aucun résultat de développement lié au traitement dans les évaluations externes et des viscères effectuées.

Effets toxiques sur le développement (gavage) Lapin (NZB) ARLA 3161346, 3161350	DSENO chez les mères = 30 mg/kg p.c./jour DMENO chez les mères = 60 mg/kg p.c./jour Effets à la DMENO : ↓ g.m.c, légère ↓CA (non défavorable) Effets à 60 mg/kg p.c./jour : perte de p.c. (JG 6-12) DSENO de développement = 10 mg/kg p.c./jour DMENO de développement = 30 mg/kg p.c./jour Effets à la DMENO : ↑ incidence de la plaque dorsale cartilagineuse incomplète de la 2 ^e vertèbre cervicale et du cartilage xiphoïde incomplet du sternum. Aucune malformation liée au traitement n'a été observée. Indication d'une sensibilité des jeunes.
Études de génotoxicité	
Test de mutation inverse chez la bactérie S. typhimurium (TA1535, TA1537, TA98, TA100) et E. Coli (WP2uvrA pKM101, WP2 pKM101) ARLA 3161323	Négatif ± activation métabolique Testé jusqu'à la concentration limite.

Test de mutation inverse chez la bactérie S. typhimurium (TA1535, TA1537, TA98, TA100) et E. Coli (WP2uvrA pKM101, WP2 pKM101) ARLA 3161324	Négatif ± activation métabolique Testé jusqu'à la concentration limite.
Essai de mutation inverse sur des cellules de mammifères <i>in vitro</i> Cellules de lymphome de souris L5178Y ARLA 3161327	Négatif ± activation métabolique Essais allant jusqu'aux concentrations cytotoxiques.
Test d'aberration chromosomique <i>in vitro</i> Lymphocytes humains ARLA 3161325	Positif ± activation métabolique Essais allant jusqu'aux concentrations propices à la précipitation.
Test <i>in vitro</i> du micronoyau Lymphocytes humains ARLA 3161326	Négatif ± activation métabolique Testé jusqu'à des concentrations de phase de séparation.

Test d'aberration chromosomique <i>in vivo</i> (gavage)	Négatif
Rat (Wistar)	Testé jusqu'à la dose maximale tolérée.
ARLA 3161328	Les signes de toxicité comprenaient une légère perte de poids, des souillures ano-génitales, une ↓ activité, des spasmes.
Épreuve du micronoyau <i>in vivo</i> (gavage)	Négatif
♂ Rat (Wistar)	Testé jusqu'à la dose maximale tolérée.
ARLA 3161329	Les signes cliniques de toxicité comprenaient une ↓ activité, des spasmes intermittents, une démarche instable, des convulsions.
Épreuve du micronoyau <i>in vivo</i> (gavage)	Négatif
♂ Rat (Wistar)	Testé jusqu'à la dose maximale tolérée.
ARLA 3161330	Les signes cliniques de toxicité comprenaient une ↓ activité, une démarche instable, une respiration laborieuse, une mauvaise coordination, une piloérection, une sensibilité anormale au toucher ou à une perturbation.
Études de neurotoxicité	
Neurotoxicité aiguë (gavage)	DSENO = 50 mg/kg p.c./jour (♂/♀) DMENO = 150 mg/kg p.c./jour (♂/♀)
Rat (Wistar)	Effets à la DMENO : ↓ g.m.c. jours 1-2 (♂); perte de p.c. jours 1-2 (♀)
ARLA 3161351, 3161352	Effets à 500 mg/kg p.c./jour : ↓ p.c. (jours 1 à 8), perte de p.c. (au cours du premier jour suivant l'administration), ↓ CA pendant la semaine 1, ↓ nombre d'activités pendant l'évaluation de l'activité motrice au jour 1 (potentiellement consécutive à la perte de p.c.) (♂); convulsions jour 1 (8 h après l'administration) entraînant un sacrifice non programmé (4 ♀).
	Aucune preuve de neurotoxicité sélective.

Neurotoxicité à court terme - Demande de dérogation ARLA 3161354	La demande de dérogation à l'exigence conditionnelle d'une étude de neurotoxicité à court terme présentée par le demandeur était fondée sur une preuve comprenant les considérations suivantes : le spiropidion est rapidement éliminé et de faibles résidus tissulaires subsistent dans le cerveau et les graisses, ce qui indique une faible exposition dans le système nerveux et un faible potentiel de neurotoxicité; il n'y a pas de preuve de neurotoxicité liée au traitement après des expositions orales répétées chez les rats, les souris et les chiens; et il n'y a pas de préoccupation concernant la neurotoxicité d'autres composés de la même classe chimique que le spiropidion. La dérogation à cette exigence de données conditionnelles a été accordée.
---	--

Études spéciales (Non exigées)	
Activité de la thyroperoxydase <i>in vitro</i> Préparation microsomale de glande thyroïde de rat (Wistar) ARLA 3161338	Le spiropidion et le métabolite SYN547305 ont été administrés. Aucune preuve d'inhibition de l'activité de la thyroperoxydase de rat <i>in vitro</i> avec le spiropidion ou le SYN547305.
Induction de l'UDP-glucuronosyltransférase pendant 90 jours (alimentaire) Rat (Wistar) ARLA 3161335	Le spiropidion a induit une augmentation significative du taux d'activité de l'UDP-glucuronyl transférase hépatique chez les ♂ et les ♀ ayant respectivement reçu des doses de 159 et 110 mg/kg p.c./jour. Par rapport aux témoins, des augmentations de 2,5 fois et de 2 fois du taux de glucuronidation de la [¹²⁵I]-thyroxine ont été observées chez les ♂ et les ♀, respectivement.
Neurotoxicité à court terme - Demande de dérogation ARLA 3161302	La demande de dérogation à l'exigence conditionnelle d'une étude d'immunotoxicité à court terme présentée par le demandeur était fondée sur une preuve comprenant les considérations suivantes : il n'y avait aucune preuve de changements cohérents liés au spiropidion dans les paramètres liés à l'immunité dans les études à doses répétées disponibles; et il n'y a aucune preuve d'immunotoxicité fonctionnelle avec d'autres composés insecticides de la même classe chimique que le spiropidion. La dérogation à cette exigence de données conditionnelles a été accordée.

Références

A. Liste des études et des renseignements présentés par le titulaire

Caractéristiques chimiques

Numéro de document de l'ARLA	Référence
3161272	2020, Spiropidion Technical (SYN546330) - Document H - Confidential Information, DACO: 2.11.2 CBI
3161273	2020, Spiropidion Technical (SYN546330) - Document J - Confidential Information, DACO: 2.11.1,2.11.2,2.11.3,2.11.4,2.12.1,2.12.2,2.13.3,2.13.4,2.2 CBI
3161282	2020, Spiropidion Technical (SYN546330) - Physico-Chemical Studies of the Pure and Technical Substance, DACO: 2.13.2,2.14.1,2.14.10,2.14.11,2.14.12, 2.14.13,2.14.14,2.14.2,2.14.3,2.14.4,2.14.5,2.14.6,2.14.7,2.14.8,2.14.9,2.16, 8.2.3.2 CBI
3161283	2020, Analytical Method SA-134/1- Determination of Spiropidion in Spiropidion by HPLC, DACO: 2.13.1 CBI
3161284	2017, Spiropidion - Validation of Analytical Method SA-134/1, DACO: 2.13.1 CBI
3331029	2022, Confidential Business Information Spiropidion Technical (SYN546330), DACO: 2.13.3 CBI
3331030	2022, Spiropidion Technical (SYN546330) - Document J - Confidential Information Addendum to 2020-4760, DACO: 2.11.1,2.11.3,2.11.4,2.13.3,2.2 CBI

Santé humaine et animale

Numéro de document de l'ARLA	Référence
3161295	2016, SYN546330 - The Absorption and Excretion of [14C]-SYN546330 Following Single Oral and Intravenous Administration in the Rat, DACO: 4.5.9,IIA 5.1.1
3161296	2018, SYN546330 - In Vitro Rat and Human Liver Microsomal Metabolism, DACO: 4.5.9,IIA 5.1.1
3161297	2016, SYN546330 - Pharmacokinetics of [14C]-SYN546330 Following Single Oral and Intravenous Administration in the Rat, DACO: 4.5.9,IIA 5.1.1
3161298	2019, Pharmacokinetics of SYN546330 and CSCD710959 in the Rat Following Single Oral and Intravenous Administration and Multiple Oral Administration, DACO: 4.5.9,IIA 5.1.1

3161299	2016, SYN546330 - Tissue Depletion of [14C]-SYN546330 Following Single Oral Administration in the Rat, DACO: 4.5.9,IIA 5.1.1
3161300	2017, SYN546330 - Biotransformation of [14C]- SYN546330 in Rat, DACO: 4.5.9,IIA 5.1.1
3161301	2016, SYN546330 - A Preliminary Study of Pharmacokinetics, Absorption, Metabolism and Excretion in the Rat Following Single Oral and Intravenous Administration of [Phenyl-U-14C] and [Spirodecanone-5-14C]-SYN546330, DACO: 4.5.9,IIA 5.1.1
3161302	2020, Spiropidion - Waiver Request for a 28-Day Immunotoxicity Study in Rodents, DACO: 4.2.9,4.3.8,4.4.5,4.5.8,4.8,IIA 5.10
3161304	2017, SYN546330 - Acute Oral Toxicity Study in Rat (Up and Down Procedure), DACO: 4.2.1,IIA 5.2.1
3161305	2020, SYN547435 - Acute Oral Toxicity Study in Rats (Up and Down Procedure), DACO: 4.2.1,IIA 5.2.1
3161312	2018, SYN546330 - A 28 Day Oral (Dietary) Toxicity Study in Mice, DACO: 4.3.3,IIA 5.3.1
3161313	2018, SYN546330 - A 28 Day Toxicity Study by Oral (Capsule) in Dogs, DACO: 4.3.3,IIA 5.3.1
3161314	2014, SYN546330 - 28 Day Toxicity Study in the Rat, DACO: 4.3.3,IIA 5.3.1
3161315	2018, SYN546330 - 13 Week Dietary Toxicity Study in Rats, DACO: 4.3.1,IIA 5.3.2
3161316	2018, SYN546330 - 13 Week Oral (Dietary) Toxicity Study in Mice, DACO: 4.3.1,IIA 5.3.2
3161317	2020, Supplemental Data to Support SYN546330 - 13 Week Dietary Toxicity Study in Rats, DACO: 4.3.1,IIA 5.3.2
3161318	2020, Supplemental Data to Support SYN546330 - 13 Week Oral (Dietary) Toxicity Study in Mice, DACO: 4.3.1,IIA 5.3.2
3161319	2018, SYN546330 - 13 Week Oral (Capsule) Toxicity Study in the Dog, DACO: 4.3.2,IIA 5.3.3
3161321	2018, SYN546330 - 52 Week Oral (Capsule) Toxicity Study in Dogs, DACO: 4.3.2,IIA 5.3.4
3161323	2018, SYN546330 - Bacterial Reverse Mutation Assay - Ames Test using Salmonella typhimurium and Escherichia coli, DACO: 4.5.4,IIA 5.4.1
3161324	2014, SYN546330 - Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli Reverse Mutation Assay, DACO: 4.5.4,IIA 5.4.1
3161325	2015, SYN546330 - Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes In Vitro, DACO: 4.5.6,IIA 5.4.2
3161326	2018, SYN546330 - Micronucleus Test in Human Lymphocytes In Vitro, DACO: 4.5.6,IIA 5.4.2
3161327	2015, SYN546330 - Cell Mutation Assay at the Thymidine Kinase Locus (TK+/-) in Mouse Lymphoma L5178Y Cells, DACO: 4.5.5,IIA 5.4.3
3161328	2018, SYN546330 - Rat Bone Marrow Chromosome Aberration Assay, DACO: 4.5.7,IIA 5.4.4

3161329 2018, SYN546330 - Oral (Gavage) Rat Micronucleus Test, DACO: 4.5.7,IIA 5.4.4

3161330 2015, SYN546330 - Oral (Gavage) Rat Micronucleus Test, DACO: 4.5.7,IIA 5.4.4

3161331 2018, SYN546330 - 104 Week Rat Oral (Dietary) Carcinogenicity Study with a Combined 52 Week Toxicity Study, DACO: 4.4.1,4.4.4,IIA 5.5.1

3161332 2020, Supplemental Data to Support SYN546330 - 104 Week Rat Oral (Dietary) Carcinogenicity Study with a Combined 52 Week Toxicity Study, DACO: 4.4.1,4.4.4,IIA 5.5.1

3161333 2020, Supplemental Data to Support SYN546330 - 80 Week Mouse Oral (Dietary) Carcinogenicity Study, DACO: 4.4.3,IIA 5.5.3

3161334 2018, SYN546330 - 80 Week Mouse Oral (Dietary) Carcinogenicity Study, DACO: 4.4.3,IIA 5.5.3

3161335 2014, SYN546330 - Assessment of UDP-Glucuronosyltransferase Induction Following a 13-Week Dietary Toxicity Study in Han Wistar Rats, DACO: 4.8,IIA 5.5.4

3161338 2014, SYN546330 and SYN547305 - Effect on Rat Thyroid Peroxidase Activity In Vitro, DACO: 4.8,IIA 5.5.4

3161339 2019, SYN546330 - Oral (Dietary) Two-Generation Reproduction Toxicity Study in the Rat, DACO: 4.5.1,IIA 5.6.1

3161340 2020, Supplemental Data to Support SYN546330 - Oral (Dietary) Two-Generation Reproduction Toxicity Study in the Rat, DACO: 4.5.1,IIA 5.6.1

3161341 2016, SYN546330 - Oral (Gavage) Preliminary Prenatal Developmental Toxicity Study in the Rat, DACO: 4.5.2,IIA 5.6.10

3161342 2017, SYN546330 - Oral (Gavage) Prenatal Developmental Toxicity Study in the Rat, DACO: 4.5.2,IIA 5.6.10

3161343 2016, SYN546330 - Oral (Gavage) Tolerability Study in the Non-Pregnant Rat, DACO: 4.5.2,IIA 5.6.10

3161344 2020, Supplemental Data to Support SYN546330 - Oral (Gavage) Prenatal Developmental Toxicity Study in the Rat, DACO: 4.5.2,IIA 5.6.10

3161345 2016, SYN546330 - Oral (Gavage) Preliminary Prenatal Developmental Toxicity Study in the Rabbit, DACO: 4.5.3,IIA 5.6.11

3161346 2017, SYN546330 - Oral (Gavage) Prenatal Developmental Toxicity Study in the Rabbit, DACO: 4.5.3,IIA 5.6.11

3161348 2019, SYN546330 - Oral (Gavage) Tolerability Study in the Non-Pregnant Rabbit, DACO: 4.5.3,IIA 5.6.11

3161350 2020, Supplemental Data to Support SYN546330 - Oral (Gavage) Prenatal Developmental Toxicity Study in the Rabbit, DACO: 4.5.3,IIA 5.6.11

3161351 2018, SYN546330 - Neurotoxicity Study by a Single Oral Gavage Administration to Han Wistar Rats followed by a 14-Day Observation Period, DACO: 4.5.12,IIA 5.7.1

3161352 2020, Supplemental Data to Support SYN546330 - Neurotoxicity Study by a Single Oral Gavage Administration to Han Wistar Rats followed by a 14-Day Observation Period, DACO: 4.5.12,IIA 5.7.1

3161354	2020, Spiropidion - Waiver Request for a Subchronic Neurotoxicity Study in Rats, DACO: 4.5.13,IIA 5.7.4
3161365	2018, SYN546330 - Metabolism of [14C]-SYN546330 in Tomatoes, DACO: 6.3,IIA 6.2.1
3161366	2018, SYN546330 - Metabolism of [14C]-SYN546330 in Cotton, DACO: 6.3,IIA 6.2.1
3161367	2018, SYN546330 - Metabolism of [14C]-SYN546330 in Potatoes, DACO: 6.3,IIA 6.2.1
3194868	2021, SYN546330 - Analytical Method GRM069.18A for the Determination of Metabolites SYN550735, SYN550820 and SYN550839 in Crops, DACO: 7.2.1
3161285	2017, SYN546330 - Analytical Method GRM069.04A for the Determination of SYN546330 and its Metabolites SYN547305, SYN547435 and SYN548430 in Crops, DACO: 7.2.1,7.2.4,IIA 4.3
3161286	2018, SYN546330 - Analytical Method GRM069.11A for the Determination of Metabolites SYN550820 and SYN550839 in Crops, DACO: 7.2.1,7.2.4,IIA 4.3
3161287	2017, SYN546330 - Validation of Analytical Method GRM069.04A for the Determination of Residues of SYN546330 and its Metabolite SYN547305, SYN547435 and SYN548430 in Crops by LC-MS/MS, DACO: 7.2.1,7.2.4,IIA 4.3
3161288	2016, SYN546330 - Analytical Method GRM069.02A for the Determination of SYN546330 and its Metabolite SYN547305 in Crops, DACO: 7.2.1,7.2.4,IIA 4.3
3161289	2019, SYN546330 - Independent Laboratory Validation of Analytical Method QuEChERS for the Determination of SYN546330 and its Metabolites SYN547305, SYN548430 and SYN547435 in Crop Matrices by LC-MS/MS, DACO: 7.2.1,7.2.4,IIA 4.3
3161290	2016, SYN546330 - Validation of Analytical Method GRM069.02A for the Determination of Residues of SYN546330 and its Metabolite SYN547305 in Crops by LC-MS/MS, DACO: 7.2.1,7.2.4,IIA 4.3
3161293	2019, SYN546330 - Validation of Analytical Method QuEChERS for the Determination of Residues of SYN546330 and its Metabolites SYN547305, SYN548430 and SYN547435 in Crop Matrices by LC-MS/MS, DACO: 7.2.1,7.2.4,IIA 4.3
3161294	2019, SYN546330 - Validation of Analytical Method GRM069.11A for the Determination of Metabolites SYN550820 and SYN550839 in Crops by LC-MS/MS, DACO: 7.2.1,7.2.4,IIA 4.3
3161355	2020, Two Year Frozen Storage Stability of SYN546330 and its Metabolites (SYN547305, SYN547435, SYN548430, SYN550820 and SYN550839) in Processed Crop Fractions, DACO: 7.3,IIA 6.1.1
3161356	2020, Non-Relevance of SYN550839 in Dietary Residues from Fruits, Vegetables, and Seeds and Non-Significance of Degradation SYN550839 in Frozen Storage in Acidic Matrices, DACO: 7.3,IIA 6.1.1
3161357	2020, SYN546330 - Storage Stability of Residues of Metabolites SYN547435 and SYN548430 in Crop Matrices Stored Frozen for 24 Months, DACO: 7.3,IIA 6.1.

- 3161358 2020, SYN546330 - Stability of SYN546330 and its Metabolite SYN547305 in Crop Matrices under Freezer Storage Conditions - Brazil, 2016-2018, DACO: 7.3,IIA 6.1.1
- 3161359 2020, Frozen Storage Stability of SYN546330, SYN547305, SYN547435, SYN548430, SYN550820, and SYN550839 in Soybean Seed, DACO: 7.3,IIA 6.1.1
- 3161363 2020, SYN546330 - Stability of SYN546330 and its Metabolite SYN547305 in Cottonseed Matrix under Freezer Storage Conditions - Brazil, 2017-2019, DACO: 7.3,IIA 6.1.1
- 3161364 2020, SYN546330 - Storage Stability of Residue of metabolites SYN550820 and SYN550839 in Crop Matrices Stored Frozen for up to Two Years, and SYN550735 in Oranges and Apples Stored for up to 18 Months and Two years, DACO: 7.3,IIA 6.1.1
- 3161375 2019, SYN546330 SC (A20262B) - Magnitude of the Residues in or on Potato as a Representative Crop of Tuberous and Corm Vegetables, Subgroup 1C - USA 2017, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
- 3161376 2019, SYN546330 SC (A20262B) - Magnitude of the Residues in Soybeans USA 2017, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
- 3161377 2019, SYN546330 SC (A20262B) - Magnitude of the Residue in or on Tomatoes, Peppers, and Eggplant (Representative Commodities of Fruiting Vegetables Crop Group 8) and Tomato Processed Commodities USA, 2017 and 2018, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
- 3161378 2019, SYN546330 (A20262B) - Magnitude of the Residues in Cucumber, Cantaloupe, and Summer Squash Representative Crops for Crop Group 9 - Cucurbit Vegetables, USA 2017, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
- 3161379 2019, SYN546330 SC (A20262B) - Magnitude of the Residues in or on Potato as a Representative Crop of Tuberous and Corm Vegetables, Subgroup 1C - CAN 2017, DACO: 7.4.1,7.4.2,7.4.6,IIA 6.3.1
- 3161381 2019, SYN548430 - Aqueous Hydrolysis of [14C]-SYN548430 at 90°C, 100°C and 120°C, DACO: 7.4.5,IIA 6.5.1
- 3161382 2016, SYN546330 - High Temperature Hydrolysis of [14C] SYN546330 at 90°C, 100°C and 120°C, DACO: 7.4.5,IIA 6.5.1
- 3161383 2018, SYN547305 - High Temperature Hydrolysis of [14C]-SYN547305 at 90, 100 and 120°C, DACO: 7.4.5,IIA 6.5.1
- 3161384 2019, SYN547435 - Aqueous Hydrolysis of [14C]-SYN547435 at 90°C, 100°C and 120°C, DACO: 7.4.5,IIA 6.5.1

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2022

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable de Santé Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0K9