



Rapport d'évaluation pour une demande de catégorie A, sous-catégorie A1.3

N° de la demande : 2008-4377
Catégorie : Nouvelle matière active – Limites maximales de résidus (LMR) seulement
Produit : Propoxycarbazone-sodium de qualité technique
N° d'homologation : xxxxxx
Matière active (m.a.) : Propoxycarbazone-sodium
N° de document de l'ARLA : 1953644

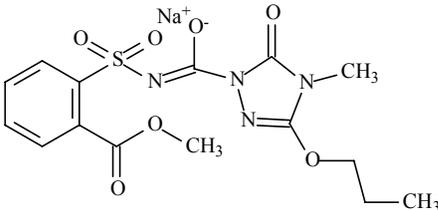
Contexte

La matière active (m.a.) propoxycarbazone-sodium est homologuée aux États-Unis pour la suppression de certaines mauvaises herbes dans les cultures de blé sous le nom commercial d'Olympus 70 % Water Dispersible Granular Herbicide (EPA, n° d'homologation 264-89-AA). Le propoxycarbazone-sodium n'est pas homologué au Canada en raison des différences existant entre les éventails des mauvaises herbes visées dans les deux pays et des restrictions relatives à la remise en culture qui s'imposeraient après une application dans les conditions environnementales du Canada.

But de la demande

Le but de la demande est d'établir des limites maximales de résidus (LMR) à l'importation afin d'assurer une protection contre les résidus de la matière active propoxycarbazone-sodium dans et sur le blé et les produits du bétail.

Évaluation des propriétés chimiques

Matière active	Propoxycarbazone-sodium
Utilité	Herbicide
Nom chimique	
1. Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC)	Sel sodique de 2-[(4,5-dihydro-4-méthyl-5-oxo-3-propoxy-1H-1,2,4-triazole-1-carboximido)sulfonyl]benzoate de méthyle
2. Chemical Abstracts Service (CAS)	Methyl 2-[[[(4,5-dihydro-4-methyl-5-oxo-3-propoxy-1H-1,2,4-triazol-1-yl)carbonyl]amino]sulfonyl]benzoate, sodium salt
Numéro CAS	181274-15-7
Formule moléculaire	C ₁₅ H ₁₇ N ₄ O ₇ SNa
Masse moléculaire	420,4
Formule développée	
Pureté nominale de la matière active	95,34 % (concentration nominale)

Propriétés physiques et chimiques du propoxycarbazone-sodium de qualité technique

Propriété	Résultat
Couleur et état physique	Poudre cristalline incolore
Odeur	Inodore
Plage de fusion	230 – 240 °C (décomposition)
Point ou plage d'ébullition	S.O., le produit est un solide.
Densité à 20 °C	1,42 g/mL
Pression de vapeur à 20 °C	< 1,0 × 10 ⁻⁸ Pa

Stabilité à l'entreposage	Non requis, il s'agit d'une LMR à l'importation. La perte relative de m.a., par comparaison à la norme d'essai, était de 0,0 à 0,97 % durant une période d'essais de 2 semaines à 50 °C (fondé sur une évaluation de la corrosion).
Caractéristiques de corrosion	Ne devrait pas être corrosif pour les contenants d'entreposage. La perte relative de m.a., par comparaison à la norme d'essai, était de 0,0 à 0,97 % durant une période d'essais de 2 semaines à 50 °C.
Explosibilité	Aucune caractéristique d'explosion sous un choc n'est prévue d'après la nature chimique des ingrédients présents dans la préparation.

Les méthodes fournies pour l'analyse de la m.a. et des impuretés présentes dans le propoxycarbazone-sodium de qualité technique ont été validées et jugées acceptables comme méthodes de dosage. La méthode fournie pour l'analyse de la m.a. dans la préparation a été validée et jugée acceptable comme méthode d'analyse aux fins de l'application de la loi.

Évaluation sanitaire

Sommaire toxicologique

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) a examiné en détail la base de données toxicologiques présentée sur le propoxycarbazone-sodium. La base de données comprend diverses études toxicologiques sur des animaux de laboratoire (*in vivo*) et sur des cultures cellulaires (*in vitro*) actuellement exigées aux fins de l'évaluation des risques. Ces études ont été effectuées conformément aux protocoles d'essai et aux bonnes pratiques de laboratoire actuellement reconnus à l'échelle internationale. La qualité scientifique des données est acceptable, et la base de données est jugée adéquate pour caractériser la toxicité du propoxycarbazone-sodium.

Des études de laboratoire menées chez le rat ont montré que l'absorption du propoxycarbazone-sodium radiomarqué était rapide mais incomplète après l'administration par voie orale. Les concentrations plasmatiques maximales ont été observées environ 1 heure après l'exposition. De 21 à 31 % de la dose administrée (DA) a été absorbée et finalement excrétée dans l'urine en moins de 48 heures. La grande partie de la DA (de 64 à 83 %) a été excrétée le plus souvent dans un état inchangé dans les matières fécales en moins de 48 heures. Des concentrations négligeables de résidus de propoxycarbazone ont été détectées dans l'air expiré. La distribution dans les tissus des résidus de propoxycarbazone était limitée au tractus gastro-intestinal, au foie et aux reins à de faibles concentrations. La concentration totale de résidus de propoxycarbazone demeurant dans les tissus était faible, et aucun signe de bioaccumulation n'a été observé pour

l'ensemble des doses évaluées. La métabolisation du propoxycarbazone-sodium chez le rat était limitée. L'analyse des métabolites a indiqué que seulement un petit nombre de métabolites secondaires, chacun représentant moins de 3 % de la DA, ont été détectés dans l'urine et les matières fécales, à l'exception d'un métabolite fécal qui représente de 2 à 9 % de la DA. Aucune différence notable entre les deux sexes n'a été observée pour ce qui est du profil métabolique du propoxycarbazone-sodium chez le rat.

Le propoxycarbazone-sodium, ses métabolites et ses impuretés sont de faible toxicité aiguë par la voie orale chez le rat. Les études de toxicité à court terme menées sur des animaux de laboratoire (souris, rat, chien) ont montré que le propoxycarbazone-sodium engendrait une toxicité systémique seulement à des doses très élevées. Les effets englobaient invariablement une baisse de la consommation alimentaire et du gain de poids corporel, une augmentation de la consommation d'eau et, chez le rat seulement, une irritation du pré-estomac. Les signes pathologiques visibles à l'œil nu ou en histopathologie dans d'autres tissus n'étaient pas évidents.

Les études de génotoxicité *in vivo* et *in vitro* sur la mutation, les aberrations chromosomiques et la synthèse non programmée d'ADN causées par le propoxycarbazone-sodium ont révélé des effets génotoxiques négatifs. Les métabolites et les impuretés du propoxycarbazone-sodium n'étaient pas mutagènes lorsqu'ils étaient testés *in vitro* dans des essais de mutation microbiens.

Les études à long terme du propoxycarbazone-sodium chez la souris et le rat ont montré des effets toxiques semblables à ceux qui avaient été relevés dans certaines études à court terme. Des doses assez élevées ont été évaluées pour ces espèces de rongeurs, et aucun signe d'oncogénicité n'a été relevé.

Une étude de la toxicité sur le plan de la reproduction chez le rat a montré de légers changements dans le cycle œstral à une dose élevée; l'étude portait aussi sur la toxicité maternelle induite (baisse de l'efficacité alimentaire, vacuolisation des cellules épithéliales du pré-estomac). Cependant, aucun signe de toxicité pour la progéniture n'a été observé. Des études de la toxicité sur le plan du développement chez le rat et le lapin n'ont révélé aucun signe de tératogénicité. Chez les rats ayant reçu la dose limite, aucun signe de toxicité maternelle ni de toxicité sur le plan du développement n'a été relevé. Chez le lapin, l'exposition par voie orale au propoxycarbazone-sodium a entraîné une toxicité maternelle (diminution de la consommation d'eau et d'aliments, diminution du gain de poids corporel et effets sur le tractus gastro-intestinal) et des avortements. La croissance et le développement des fœtus ont été retardés aux doses toxiques pour les mères.

Les données sur la neurotoxicité aiguë à court terme ne sont pas requises pour l'homologation du propoxycarbazone-sodium et l'établissement des limites maximales de résidus (LMR) au Canada. Cependant, de telles données sur la neurotoxicité du propoxycarbazone-sodium sont disponibles. D'après l'évaluation de ces données réalisée par l'EPA, le propoxycarbazone-sodium n'était pas neurotoxique, et rien n'indiquait la nécessité de mener une étude de neurotoxicité sur le plan du développement.

Les résultats des essais sur les effets aigus et chroniques effectués sur des animaux de laboratoire avec le propoxycarbazone-sodium, ainsi que les critères d'effet toxicologique retenus pour l'évaluation des risques pour la santé humaine, sont résumés aux tableaux 1, 2 et 3 de l'annexe I.

Déclarations d'incidents

Depuis le 26 avril 2007, les titulaires sont tenus par la loi de déclarer à l'ARLA les incidents, et notamment les effets nocifs sur la santé et l'environnement, dans des délais déterminés. On trouvera des renseignements sur la déclaration d'incident sur le site Web de l'ARLA. On a recherché et examiné les incidents qui s'étaient produits au Canada et aux États-Unis et qui concernaient le propoxycarbazone-sodium.

En date du 16 juillet 2010, l'ARLA n'avait reçu aucune déclaration d'incident ayant des effets néfastes attribuables à une exposition au propoxycarbazone.

Aux États-Unis, l'utilisation du propoxycarbazone-sodium dans les cultures de blé est homologuée depuis 2004. Une recherche menée dans les bases de données américaines telles que celles du Office of Pesticides Program Incident Data System (IDS), du Poison Control Center, du California Department of Pesticide Regulation (CDPR), et du National Institute of Occupational Safety and Health's Sentinel Event Notification System for Occupational Risks (NIOSH SENSOR) n'a permis de relever aucun incident avec effet sur l'être humain résultant de l'utilisation du propoxycarbazone-sodium.

Aucun incident n'ayant été déclaré, l'examen des bases de données actuelles sur la toxicité et les conclusions de l'évaluation des risques pour la santé humaine n'ont pas été touchés.

Caractérisation des risques selon la LPA

Pour l'évaluation des risques associés à la présence éventuelle de résidus dans les aliments ou issus des produits utilisés dans ou en périphérie des maisons ou des écoles, la *Loi sur les produits antiparasitaires* (LPA) prescrit l'application d'un facteur additionnel de 10 aux effets seuils pour tenir compte de l'intégralité des données relatives à l'exposition et à la toxicité chez les nourrissons et les enfants ainsi que du risque de toxicité prénatale et postnatale. Il se peut qu'un facteur différent soit établi d'après des données scientifiques fiables.

En ce qui a trait à l'intégralité de la base de données toxicologiques, les données disponibles sur le propoxycarbazone-sodium, y compris les études sur la toxicité sur le plan du développement chez le rat et le lapin, de même qu'une étude de la toxicité sur le plan de la reproduction chez le rat, sont adéquates.

Pour ce qui est des préoccupations soulevées lors de l'évaluation des risques pour les nourrissons et les enfants, on n'a relevé aucun signe de sensibilité accrue des fœtus de rats ou de lapins après exposition lors des études de la toxicité sur le plan du développement. Dans l'étude de la toxicité sur le plan du développement menée chez le rat, aucun effet sur les mères ni effet sur le plan du développement n'ont été relevés à la dose limite. Dans l'étude de la toxicité sur le plan du développement menée chez le lapin, les avortements observés aux doses élevées sont survenus en fin de gestation et étaient associés à la toxicité maternelle (réduction de la consommation

d'eau et d'aliments, réduction du gain de poids corporel et pathologies du tractus gastro-intestinal). Dans l'étude de la toxicité sur le plan de la reproduction menée chez le rat, aucun effet néfaste sur la progéniture n'a été relevé. Selon ces données, le risque de toxicité prénatale et postnatale associé à l'exposition au propoxycarbazone-sodium est peu préoccupant. À la lumière de ces résultats et en raison de l'intégralité de la base de données toxicologiques, le facteur de la LPA est passé de 10 à 1.

Évaluation des risques pour les humains

Aucun des effets répertoriés dans la base de données ne justifiait l'établissement d'une dose aiguë de référence (DARf).

Pour évaluer les risques liés à une exposition alimentaire répétée à long terme, l'étude de la toxicité sur le plan de la reproduction menée chez le rat est considérée comme pertinente pour l'établissement de la dose journalière admissible (DJA). Une certaine toxicité systémique pour les parents a été observée à la dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) de 297 mg/kg p.c./j, d'après l'observation d'une vacuolisation épithéliale dans le pré-estomac. La dose sans effet nocif observé (DSENO) quant à la toxicité pour les parents était de 75 mg/kg p.c./j. Pour déterminer la DJA, on a appliqué les facteurs d'incertitude standard de 10 pour l'extrapolation interspécifique et de 10 pour la variabilité intraspécifique. Pour les raisons présentées dans la section intitulée « Caractérisation des risques selon la LPA », le facteur de la LPA a été réduit à 1. Le facteur global (FG) d'évaluation est donc de 100. On considère que la DJA permet de protéger tous les sous-groupes de la population, y compris les femmes en âge de procréer et les nourrissons allaités.

La DJA, calculée selon l'équation suivante, est de 0,75 mg/kg p.c./j :

$$DJA = \frac{DSENO}{FG} = \frac{75 \text{ mg/kg p.c./j}}{100} = 0,75 \text{ mg/kg p.c./j}$$

Aucun critère d'effet toxicologique n'est proposé pour l'évaluation des risques associés à l'exposition professionnelle, car les produits contenant du propoxycarbazone-sodium ne sont pas destinés à être utilisés au Canada.

Évaluation de l'exposition aux résidus dans les aliments

La nature du propoxycarbazone-sodium dans le blé est adéquatement caractérisée dans les études de la métabolisation du produit dans le blé qui ont été présentées. Dans le blé, la voie métabolique générale passe par l'hydroxylation de la chaîne latérale propoxy du propoxycarbazone pour produire le Pr-2-OH MKH 6561. L'hydrolyse du Pr-2-OH MKH 6561 produit ensuite le Pr-2-OH NMT et, probablement, l'ester méthylique de sulfonamide, qui n'a été détecté dans aucune des diverses matrices de blé. L'hydrolyse de l'ester méthylique de sulfonamide a donné le sulfonamide acide, qui était en équilibre avec la saccharine. La déméthylation du propoxycarbazone pour donner du N-desméthyl-MKH 6561 constitue une voie métabolique mineure.

Le tableau suivant résume la définition des résidus de propoxycarbazone.

Matrice	Évaluation des risques alimentaires	Évaluation aux fins de l'application de la loi
Blé	Propoxycarbazone, et le métabolite Pr-2-OH MKH 6561	Propoxycarbazone, et le métabolite Pr-2-OH MKH 6561

Une méthode de chromatographie liquide et spectrométrie de masse en tandem (CL-SM/SM) a été mise au point et proposée à des fins de collecte de données et d'application de la loi pour le blé et les produits du bétail. Cette méthode satisfait aux exigences en ce qui a trait à la sélectivité, à l'exactitude et à la précision à la limite de quantification (LQ) de la méthode. Des récupérations acceptables (plage de 70 % à 120 %) ont été obtenues dans des matrices de blé. La méthode proposée a été validée par un laboratoire indépendant qui a utilisé des échantillons de grains de blé et de foie de bœuf. On a montré l'efficacité de l'extraction au moyen d'échantillons radiomarqués de blé et de produits du bétail.

Les concentrations de résidus de propoxycarbazone et du métabolite Pr-2-OH MKH 6561 étaient stables à une température inférieure à -18°C jusqu'à 540 jours (~18 mois) dans le feuillage, le grain et la paille de blé.

Vingt-et-un essais ont été menés dans et sur le blé (un essai dans chacune des zones 2, 4, 6 et 11; six essais dans chacune des zones 5 et 8; cinq essais dans la zone 7) durant les saisons de croissance de 1996 et de 1997. D'autres échantillons de fourrage de blé ont été produits dans le cadre d'une seconde étude menée durant les saisons de croissance de 2003 et de 2004 (20 essais : un essai dans chacune des zones 2, 4, 6 et 11; six essais dans la zone 8; cinq essais dans chacune des zones 5 et 7). Les deux études ont porté sur des applications foliaires sur le blé (de printemps et d'hiver) d'une préparation de granulés mouillables contenant 70 % de propoxycarbazone-sodium (70 WG). Les données issues de ces essais au champ sont résumées à l'annexe I, tableau 4.

Les concentrations de résidus de propoxycarbazone étant toutes inférieures à la LQ ($< 0,02$ ppm) dans les grains de blé traités à des doses excessives, aucune donnée sur les denrées transformées n'est requise.

Selon les données sur les résidus qui ont été présentées, une LMR inférieure à $< 0,02$ ppm sera recommandée, comme il est indiqué au tableau suivant.

Denrée	LMR recommandée (ppm)
Blé	0,02

Les évaluations des risques d'exposition chronique par voie alimentaire ont été réalisées à l'aide du logiciel Dietary Exposure Evaluation Model (DEEM-FCID™, version 2.16), lequel utilise des données à jour sur la consommation tirées des enquêtes permanentes sur les apports alimentaires individuels (Continuing Surveys of Food Intakes by Individuals) du United States

Department of Agriculture (USDA) (1994–1996 et 1998), ainsi que des LMR qui ont été employées pour l'ensemble des produits importés et des produits de bétail. Il est démontré que, pour la population générale, l'exposition chronique par voie alimentaire associée à toutes les utilisations du propoxycarbazone sur des denrées représente 0,1 % de la DJA. L'exposition maximale, qui correspond au risque le plus élevé, concerne les enfants de 1 à 2 ans et les enfants de 3 à 5 ans, à 0,2 % de la DJA (0,001460 mg/kg p.c./j) (tableau 4).

Aucun critère d'effet attribuable à une exposition unique approprié pour la population générale (y compris les nourrissons et les enfants) n'a été identifié. Par conséquent, il n'y a pas eu d'évaluation de l'exposition aiguë par voie alimentaire.

Évaluation environnementale

Une telle évaluation n'est pas requise pour la présente demande.

Évaluation de la valeur

Aucune évaluation de la valeur n'est requise pour cette demande.

Conclusion

Après avoir examiné toutes les données à sa disposition, l'ARLA a proposé une LMR de 0,02 ppm pour le propoxycarbazone-sodium dans et sur le blé importé. L'ensemble des résidus de propoxycarbazone et du métabolite Pr-2-OH MKH 6561 ne poseront de risque inacceptable pour aucun sous-groupe de population, y compris les nourrissons, les enfants, les adultes et les personnes âgées.

Références

PMRA Document Number: 1654520

Reference: 1999, Product chemistry of MKH 6561 Technical, Data Numbering Code: 2.11.1, 2.11.2, 2.11.3, 2.11.4, 2.12.1, 2.12.2, 2.13.1, 2.13.2, 2.2, 2.3.1 Confidential Business Information

PMRA Document Number: 1654523

Reference: 1999, The composition of technical BAY MKH 6561, Data Numbering Code: 2.13.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9 Confidential Business Information

PMRA Document Number: 1654526

Reference: 1999, Product chemistry of MKH 6561 Technical, Data Numbering Code: 2.14.1, 2.14.10, 2.14.11, 2.14.12, 2.14.13, 2.14.14, 2.14.2, 2.14.3, 2.14.6, 2.14.7, 2.14.8, 2.14.9 Confidential Business Information

PMRA Document Number: 1654531

Reference: 2002, Product chemistry of Plympus technical herbicide 3125-LUG, Data Numbering Code: 2.14.15 Confidential Business Information

PMRA Document Number: 1654533

Reference: 1999, Product chemistry of BAY MKH 6561 70% water dispersible granular herbicide, Data Numbering Code: 3.1.2, 3.1.3, 3.1.4, 3.2.1, 3.2.2, 3.3.1, 3.3.3, 3.4.1, 3.5.1, 3.5.10, 3.5.11, 3.5.12, 3.5.13, 3.5.14, 3.5.15, 3.5.2, 3.5.3, 3.5.4, 3.5.6, 3.5.7, 3.5.8, 3.5.9
Confidential Business Information

PMRA Document Number: 1654536

Reference: 2004, EPA DER Memorandum for propoxycarbazone-sodium - Petition for the establishment of permanent tolerances for use on wheat - Toxicology chapter and data evaluation records (DERs), Data Numbering Code: 12.5.4, 4.1

PMRA Document Number: 1654546

Reference: 1994, MKH 6561 - Study for acute oral toxicity in rats, Data Numbering Code: 4.2.1

PMRA Document Number: 1654548

Reference: 1999, Bissulfonylurea-MKH 6561 (MKH 6561 byproduct) - Study for acute toxicity in rats, Data Numbering Code: 4.2.1

PMRA Document Number: 1654550

Reference: 1999, KTS 9061 (metabolite of MKH 6561) - Study for acute oral toxicity in rats, Data Numbering Code: 4.2.1

PMRA Document Number: 1654553

Reference: 1999, MKH 8394 (metabolite of MKH 6561) - Study for acute oral toxicity in rats, Data Numbering Code: 4.2.1

PMRA Document Number: 1654555

Reference: 1999, 4-OH-Saccharine (synonym: 4-hydroxy-saccharine) - MKH 6561-metabolite - Study for acute oral toxicity in rats, Data Numbering Code: 4.2.1

PMRA Document Number: 1654558

Reference: 1999, Methylthio analogue free acid - MKH 6561 (byproduct of MKH 6561) - Study for acute oral toxicity in rats, Data Numbering Code: 4.2.1

PMRA Document Number: 1654560

Reference: 1996, MKH 6561 - Subacute toxicity study in B6C3R1-mice (administration in the feed over 5 weeks), Data Numbering Code: 4.3.1

PMRA Document Number: 1654563

Reference: 1996, MKH 6561 - study for subacute oral toxicity in rats (feeding study), Data Numbering Code: 4.3.1

PMRA Document Number: 1654568

Reference: 2000, MKH 6561 - Study for subchronic oral toxicity in rats (feeding study for 14 weeks with a 4-week recovery period), Data Numbering Code: 4.3.1

PMRA Document Number: 1654579

Reference: 2000, MKH 6561 - Subchronic toxicity study in B6C3F1-mice (administration in the

feed over 14 weeks), Data Numbering Code: 4.3.1

PMRA Document Number: 1654589

Reference: 1999, KTS 9061 - Study for subacute oral toxicity in rats (feeding study over about 4 weeks), Data Numbering Code: 4.3.1

PMRA Document Number: 1654595

Reference: 1997, Technical grade MKH 6561 - A range finding toxicity feeding study in the beagle dog, Data Numbering Code: 4.3.2

PMRA Document Number: 1654604

Reference: 1998, Technical grade MKH 6561 - A chronic toxicity feeding study in the beagle dog, Data Numbering Code: 4.3.2

PMRA Document Number: 1654621

Reference: 2000, MKH 6561 - Oncogenicity study in B6C3F1 mice, Dietary administration over 2 years, Data Numbering Code: 4.4.3

PMRA Document Number: 1654648

Reference: 2000, Technical grade MKH 6561 - A combined chronic toxicity/oncogenicity study in the rat, Data Numbering Code: 4.4.4

PMRA Document Number: 1654751

Reference: 1997, MKH 6561 - One-generation study in wistar rats, Data Numbering Code: 4.5.1

PMRA Document Number: 1654755

Reference: 2000, MKH 6561 (c.n. procarbazon-sodium) - Two-generation study in wistar rats, Data Numbering Code: 4.5.1

PMRA Document Number: 1654774

Reference: 2000, MKH 6561 - Developmental toxicity study in rats after oral administration, Data Numbering Code: 4.5.2

PMRA Document Number: 1654787

Reference: 2000, MKH 6561 - Developmental toxicity study in rabbits after oral administration, Data Numbering Code: 4.5.3

PMRA Document Number: 1654801

Référence : 1994, MKH 6561 - Salmonella/microsome test, Data Numbering Code: 4.5.4

PMRA Document Number: 1654804

Reference: 1999, Kts 9061 - Metabolite of MKH 6561 - Salmonella/microsome test plate incorporation and preincubation method, Data Numbering Code: 4.5.4

PMRA Document Number: 1654807

Reference: 1999, Methylthio analogue free acid - MKH 6561 - Salmonella/microsome test plate incorporation and preincubation method, Data Numbering Code: 4.5.4

PMRA Document Number: 1654810

Reference: 1999, KTS 9304 - Salmonella/microsome test plate incorporation and preincubation method, Data Numbering Code: 4.5.4

PMRA Document Number: 1654813

Reference: 1999, MKH 8394 - Salmonella/microsome test plate incorporation and preincubation method, Data Numbering Code: 4.5.4

PMRA Document Number: 1654815

Reference: 1999, 4-OH-Saccharine (soil metabolite of MKH 6561) - Salmonella/microsome test plate incorporation and preincubation method, Data Numbering Code: 4.5.4

PMRA Document Number: 1654819

Reference: 1999, Bissulfonylurea-MKH 6561 - Salmonella/microsome test plate incorporation and preincubation method, Data Numbering Code: 4.5.4

PMRA Document Number: 1654821

Reference: 1996, MKH 6561 - *In vitro* mammalian chromosome aberration test with Chinese hamster V79 cells, Data Numbering Code: 4.5.5

PMRA Document Number: 1654824

Reference: 1996, MKH 6561 - Test on unscheduled DNA synthesis in rat liver primary cell cultures *in vitro*, Data Numbering Code: 4.5.5

PMRA Document Number: 1654826

Reference: 1996, MKH 6561 - Mutagenicity study for the detection of induced forward mutations in the V79/HPRT assay *in vitro*, Data Numbering Code: 4.5.5

PMRA Document Number: 1654828

Reference: 1999, KTS 9061 (metabolite of MKH 6561) - *In vitro* chromosome aberration test with Chinese hamster V79 cells, Data Numbering Code: 4.5.5

PMRA Document Number: 1654833

Reference: 1995, MKH 6561 - Micronucleus test on the mouse, Data Numbering Code: 4.5.7

PMRA Document Number: 1654836

Reference: 1998, [Phenyl-UL-¹⁴C]MKH 6561: Absorption, distribution, excretion and metabolism in the rat including whole body autoradiography, Data Numbering Code: 4.5.9

PMRA Document Number: 1654848

Reference: 1997, [Triazolnon-3-¹⁴C]MKH 6561: Absorption, distribution, excretion and metabolism in the rat, Data Numbering Code: 4.5.9

PMRA Document Number: 1654857

Reference: 1999, [Phenyl-¹⁴C]MKH 6561: Occurrence of the plant metabolite 2-hydroxy-MKH 6561 in excreta and liver extracts of the rat, Data Numbering Code: 4.5.9

PMRA Document Number: 1654868

Reference: 1999, The metabolism of [triazolinone-3-¹⁴C] MKH 6561 in lactating goat, Data Numbering Code: 6.2

PMRA Document Number: 1654876

Reference: 1999, The metabolism of [phenyl-UL-¹⁴C] MKH 6561 in lactating goats, Data Numbering Code: 6.2

PMRA Document Number: 1654883

Reference: 1999, The distribution and metabolism of [phenyl-UL-¹⁴C] MKH 6561 in laying hens, Data Numbering Code: 6.2

PMRA Document Number: 1654887

Reference: 1999, The distribution and metabolism of [triazolinone-3-¹⁴C] MKH 6561 in laying hens, Data Numbering Code: 6.2

PMRA Document Number: 1654891

Reference: 1999, The metabolism of [¹⁴C] MKH 6561 in wheat, Data Numbering Code: 6.3

PMRA Document Number: 1654894

Reference: 1999, An analytical method for the determination of MKH 6561 residues in plant and animal matrices, Data Numbering Code: 7.2.1

PMRA Document Number: 1654905

Reference: 1999, Extraction efficiency of the analytical residue method for the determination of MKH 6561 residues in crops, Data Numbering Code: 7.2.1

PMRA Document Number: 1654910

Reference: 1999, Independent laboratory validation for the analytical method for the determination of MKH 6561 residues in plant and animal tissues and milk, Data Numbering Code: 7.2.1

PMRA Document Number: 1654915

Reference: 1999, Independent laboratory validation of the 'Analytical method for the determination of MKH 6561 and seven degradates in soil', Data Numbering Code: 7.2.3

PMRA Document Number: 1654918

Reference: 2000, Storage stability of residues of MKH 6561 and 2-hydroxy MKH 6561 in/on wheat matrices, Data Numbering Code: 7.3

PMRA Document Number: 1654920

Reference: 1999, MKH 6561 70WG - Magnitude of the residue in wheat, Data Numbering Code: 7.4.1, 7.4.6

PMRA Document Number: 1654937

Reference: 2005, Olympus 70 Percent WG - Magnitude of the residue in wheat, Data Numbering

Code: 7.4.1, 7.4.6

PMRA Document Number: 1654949

Reference: 1999, MKH 6561 - Request for waiver of the study for the magnitude of the residue in aspirated grain fractions and wheat processed commodities, Data Numbering Code: 7.4.5

PMRA Document Number: 1654952

Reference: 2007, Olympus 70 WDG - Magnitude of the residue in/on grasses (pasture and rangeland), Data Numbering Code: 7.4.6

PMRA Document Number: 1654958

Reference: 2000, MKH 6561 - A 29-day dairy cattle feeding study - Addendum I - Data for the 10× feeding level, Data Numbering Code: 7.5

PMRA Document Number: 1741131

Reference: 1999, Extraction efficiency of the analytical residue method for the determination of MKH 6561 residues in ruminant tissues and milk, Data Numbering Code: 7.2.2

PMRA Document Number: 1741132

Reference: 1999, Evaluation of MKH 6561 and Pr-2-OH MKH 6561 through the FDA multiresidue method, Data Numbering Code: 7.2.4

Annexe I Tableaux

Tableau 1 Toxicité aiguë par voie orale du propoxycarbazone-sodium (MKH 6561) et de ses métabolites et impuretés

Espèce, souche (composé à l'essai)	Résultats	Commentaires	Références
Rat, Wistar (MKH 6561)	DL ₅₀ ♂♀ > 5 000 mg/kg p.c.	Faible toxicité	1654546
Rat, Wistar (bis[sulfonylurée]-MKH 6561)	DL ₅₀ ♂♀ > 5 000 mg/kg p.c.	Faible toxicité	1654548
Rat, Wistar (KTS 9061)	DL ₅₀ ♂♀ > 5 000 mg/kg p.c.	Faible toxicité	1654550
Rat, Wistar (MKH 8394)	DL ₅₀ ♂♀ > 5 000 mg/kg p.c.	Faible toxicité	1654553

Espèce, souche (composé à l'essai)	Résultats	Commentaires	Référence
Rat, Wistar (4-OH-saccharine)	DL ₅₀ ♂♀ > 5 000 mg/kg p.c.	Faible toxicité	1654555
Rat, Wistar ([acide libre de type méthylthio]-MKH 6561)	DL ₅₀ ♂♀ > 5 000 mg/kg p.c.	Faible toxicité	1654558

Tableau 2 Profil toxicologique à court et à long terme du propoxycarbazone-sodium

Type d'étude	Espèce, souche / composé à l'essai / doses	Résultats et commentaires	Référence
Toxicité à court terme – propoxycarbazone			
Exposition par voie alimentaire, 28 j	Rat, Wistar / KTS 9061 (métabolite chez le rat, blé, culture de rotation) 0, 800, 4 000, 10 000 ppm ♂ = 0, 74, 363, 905; ♀ = 0, 71, 354, 880 mg/kg p.c./j	Aucune DSENO n'a été établie pour la détermination des doses.	1654589
Exposition par voie alimentaire, 5 semaines	Souris, B6C3F ₁ / MKH 6561 0, 100, 1 000, 10 000 ppm ♂ = 0, 42, 394, 5 579; ♀ = 0, 64, 547, 5 989 mg/kg p.c./j	Aucune DSENO n'a été établie pour la détermination des doses.	1654560
Exposition par voie alimentaire, 28 j	Rat, Wistar / MKH 6561 0, 800, 4 000, 10 000, 20 000 ppm ♂ = 0, 80, 392, 1 074, 2 146; ♀ = 0, 79, 399, 985, 2 305 mg/kg p.c./j	Aucune DSENO n'a été établie pour la détermination des doses.	1654563
Exposition par voie alimentaire, 64 j	Chien, beagle / MKH 6561 0, 1 000, 5 000, 10 000, 40 000 ppm ♂ = 0, 28, 140, 322, 1 407; ♀ = 0, 32, 134, 286, 1 181 mg/kg p.c./j	Aucune DSENO n'a été établie pour la détermination des doses.	1654595

Type d'étude	Espèce, souche / composé à l'essai / doses	Résultats et commentaires	Référence
Exposition par voie alimentaire, 14 semaines	Souris, B6C3F ₁ / MKH 6561 0, 625, 2 500, 10 000 ppm ♂ = 0, 205, 860, 3 926; ♀ = 0, 307, 1 159, 5 109 mg/kg p.c./j	DSENO : ♂ = 625 ppm ou 205 mg/kg p.c./j ♀ = 2 500 ppm ou 1 159 mg/kg p.c./j (↓ p.c.)	1654579
Exposition par voie alimentaire, 14 semaines, avec période de récupération de 4 semaines	Rat, Wistar / MKH 6561 0, 0 (récupération), 250, 1 000, 4 000, 20 000, 20 000 (récupération) ppm ♂ = 0, 17,4, 73, 286, 1 508; ♀ = 0, 21,6, 82, 351, 1 770 mg/kg p.c./j	DSENO = 4 000 ppm ♂ = 286, ♀ = 351 mg/kg p.c./j DMENO = 20 000 ppm ♂ = 1 508, ♀ = 1 770 mg/kg p.c./j, d'après l'irritation du pré-estomac observée	1654568
Exposition par voie alimentaire, 1 an	Chien, beagle / MKH 6561 0, 2 000, 10 000, 25 000 ppm ♂ = 0, 52, 258, 631; ♀ = 0, 56, 236, 605 mg/kg p.c./j	DSENO = 10 000 ppm ♂ = 258, ♀ = 236 mg/kg p.c./j DMENO = 25 000 ppm ♂ = 631, ♀ = 605 mg/kg p.c./j d'après ↓ efficacité alimentaire	1654604
Toxicité chronique et oncogénicité			
Exposition par voie alimentaire, 107 semaines, oncogénicité	Souris, B6C3F ₁ MKH 6 561; 0, 280, 1 400, 7 000 ppm ♂ = 0, 75, 369, 1 881; ♀ = 0, 126, 627, 3 106 mg/kg p.c./j	DSENO = 1 400 ppm ♂ = 369; ♀ = 627 mg/kg p.c./j DMENO = 7 000 ppm ♂ = 1 881; ♀ = 3 106 mg/kg p.c./j d'après ↓ p.c. et gain p.c. Aucun signe d'oncogénicité	1654621
Exposition par voie alimentaire, 2 ans, oncogénicité	Rat, Fischer 344 / MKH 6561 0, 1 000, 10 000, 20 000 ppm ♂ = 0, 43, 459, 924; ♀ = 0, 49, 525, 1 049 mg/kg p.c./j	DSENO = 1 000 ppm ♂ = 34; ♀ = 49 mg/kg p.c./j DMENO = 10 000 ppm ♂ = 459; ♀ = 525 mg/kg p.c./j d'après ↓ gain p.c. Aucun signe d'oncogénicité	1654648
Toxicité sur le plan de la reproduction et du développement			
Toxicité pour la reproduction, une génération	Rat, Wistar / MKH 6561 0, 1 000, 5 000, 20 000 ppm ♂ = 0, 61, 230, 1 230 ♀ = 0, 69, 384, 1 542 mg/kg p.c./j (dose avant l'accouplement)	Aucune DSENO n'a été établie parce qu'il s'agit d'une détermination des doses.	1654751

Type d'étude	Espèce, souche / composé à l'essai / doses	Résultats et commentaires	Référence
Toxicité pour la reproduction, deux générations	Rat, Wistar / MKH 6561 0, 1 000, 4 000, 16 000 ppm ♂ = F ₀ : 0, 75, 297, 1 231 F ₁ : 0, 80, 323, 1 314 ♀ = F ₀ : 0, 93, 374, 1 605 F ₁ : 0, 104, 414, 1 908 mg/kg p.c./j (dose avant l'accouplement)	DSENO : Toxicité systémique pour les parents : ♂ = 1 000 ppm ou 75 mg/kg p.c./j; ♀ = 4 000 ppm ou 374 mg/kg p.c./j Toxicité pour la progéniture = 16 000 ppm; ♂ = 1 231, ♀ = 1 605 mg/kg p.c./j Toxicité pour la reproduction : ♂ = 16 000 ppm, ou 1 231 mg/kg p.c./j; ♀ = 4 000 ppm ou 374 mg/kg p.c./j DMENO : Toxicité systémique pour les parents : ♂ = 4 000 ppm ou 297 mg/kg p.c./j, d'après les lésions microscopiques observées dans le pré-estomac; ♀ = 16 000 ppm ou 1 605 mg/kg p.c./j d'après ↓ efficacité alimentaire Toxicité pour la progéniture = non établie Toxicité pour la reproduction : ♂ = non établie ♀ = 16 000 ppm ou 1 605 mg/kg p.c./j, d'après les changements observés dans le cycle œstral	1654755
Toxicité sur le plan du développement	Rat, Wistar / MKH 6561 0, 100, 300, 1 000 mg/kg p.c./j	DSENO : Toxicité maternelle et toxicité pour le développement = 1 000 mg/kg p.c./j (dose maximale d'essai [DME]) DMENO : non établie Aucune signe de tératogénicité	1654774

Type d'étude	Espèce, souche / composé à l'essai / doses	Résultats et commentaires	Référence
	Lapin, Himalayen / MKH 6561 0, 20, 100, 500, 1 000 mg/kg p.c./j	DSENO : mg/kg p.c./j Toxicité maternelle et toxicité pour le développement = 500 DMENO : mg/kg p.c./j Toxicité maternelle = 500 (d'après ↑ avortements, ↓ p.c. et effets sur le tractus gastro-intestinal) Toxicité pour le développement = 500 (d'après ↑ avortements et ↓ p.c. du fœtus) Aucune signe de tératogénicité	1654787
Neurotoxicité			
Exposition aiguë	Rat, Wistar / MKH 6561 0, 200, 800, 2 000 mg/kg p.c.	DMENO : ♂ = non établie; ♀ = 2 000 mg/kg p.c. (d'après ↓ gain p.c.) DSENO : Systémique ♂ = 2 000, ♀ = 800 mg/kg p.c. Neurotoxicité ♂♀ = 2 000 mg/kg p.c.	1654536 (examiné par l'EPA)
90 jours	Rat, Wistar / MKH 6561 0, 1 000, 4 000, 20 000 ppm ♂ = 0, 64, 252, 1 321 ♀ = 0, 79, 312, 1 651 mg/kg p.c./j	DMENO : Systémique ♂♀ = non établie DSENO : Systémique et neurotoxicité ♂♀ = 20 000 ppm ♂ = 1 321 mg/kg p.c./j ♀ = 1 651 mg/kg p.c./j	
Développement		Aucune nécessité d'obtenir des données de neurotoxicité sur le plan du développement	
Métabolisation ou toxicocinétique			

Type d'étude	Espèce, souche / composé à l'essai / doses	Résultats et commentaires	Référence
Métabolisation	Rat, Wistar / MKH 6561	<p>Absorption : rapide mais incomplète (~21–31 %); concentration plasmatique maximale 1 heure après l'administration de la dose; $T_{max} = 0,33 - 0,81$ h</p> <p>Distribution : rapide, en 2 phases (~1 et 11 h après l'administration de la dose), principalement dans l'intestin, le foie et les reins, mais les concentrations diminuent rapidement; aucun signe de bioaccumulation. ♀ =</p> <p>Excrétion : rapide; principalement dans les matières fécales (64–83 %); élimination secondaire dans l'urine (~21–31 %); négligeable dans l'air expiré (< 0,15 %).</p> <p>Métabolisation : minime; la substance mère inchangée est la principale substance excrétée.</p>	1654848 1654836 1654857
Génotoxicité			
Mutations <i>in vitro</i> sur bactéries	<i>Salmonella typhimurium</i> , souches TA98, TA100, TA1535, TA1537 / MKH 6561	Négatif	1654801
	<i>Salmonella typhimurium</i> , souches TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 / KTS9061, un métabolite	Négatif	1654804
	<i>Salmonella typhimurium</i> , souches TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 / (acide libre de type méthylthio)-MKH 6561	Négatif	1654807
	<i>Salmonella typhimurium</i> , souches TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 / KTS 9304	Négatif	1654810

Type d'étude	Espèce, souche / composé à l'essai / doses	Résultats et commentaires	Référence
	<i>Salmonella typhimurium</i> , souches TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 / MKH 8394	Négatif	1654813
	<i>Salmonella typhimurium</i> , souches TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 / 4-OH-saccharine	Négatif	1654815
	<i>Salmonella typhimurium</i> , souches TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 / bis(sulfonylurée)-MKH 6561, un sous-produit de MKH 6561	Négatif	1654815
Mutations <i>in vitro</i> sur cellules de mammifères	Hamster chinois, cellules V79 (au locus HGPRT) / MKH 6561	Négatif	1654826
Aberrations chromosomiques (<i>in vitro</i>)	Hamster chinois, cellules V79 / MKH 6561	Négatif	1654821
	Hamster chinois, cellules V79 / KTS 9061	Négatif	1654828
Synthèse non programmée de l'ADN <i>in vitro</i>	Cultures d'hépatocytes primaires de rat / MKH 6561	Négatif	1654824
Essai <i>in vivo</i> sur micronoyaux de souris	Souris, CD-1 / MKH 6561; injection intrapéritonéale (IP) de 2 500 mg/kg p.c.	Négatif	1654828

Tableau 3 Critères d'effet toxicologique utilisés dans l'évaluation des risques pour la santé du propoxycarbazone-sodium

Scénario d'exposition	DSENO = mg/kg p.c./j	Étude	Critère d'effet	FG ¹	DARf / DJA
Aiguë par voie alimentaire (DARf), toutes les populations	Non exigée en raison de la faible toxicité aiguë				

Scénario d'exposition	DSENO = mg/kg p.c./j	Étude	Critère d'effet	FG ¹	DARf / DJA
Chronique par voie alimentaire (DJA), toutes les populations	75	Toxicité sur le plan de la reproduction chez le rat	Irritation de l'estomac	100	0,75 mg/kg p.c./j

¹ FG (facteur global) d'évaluation renvoie à la somme du facteur d'incertitude et du facteur prescrit par la LPA pour l'évaluation des risques d'exposition par voie alimentaire.

Tableau 4 Sommaire des données sur les résidus de propoxycarbazone issues d'essais au champ

Denrée	Dose totale (g m.a./ha)	DAA R ¹ (jours)	Concentrations totales de résidus de propoxycarbazone (ppm)						
			n	Min.	Max.	MPEE T ²	Médian es	Moyennes	Écart-ty pe
Fourrage de blé	45	0-56	10 4	< 0,0 2	11	11	0,3	1,7	0,24
	60	0-60	53	< 0,0 2	2,8	2,7	0,5	0,76	0,11
Foin de blé	45	38-88	53	< 0,0 2	< 0,06	< 0,06	< 0,02	0,024	0,001
	60	15-88	38	< 0,0 2	< 0,12	< 0,12	< 0,02	< 0,03	0,004
Paille de blé	45	72- 124	42	< 0,0 2	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02	0
	60	81- 124	32	< 0,0 2	< 0,03	< 0,03	< 0,02	< 0,021	0,0004
Grains de blé	45	71- 124	42	< 0,0 2	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02	0
	60	81- 124	32	< 0,0 2	< 0,02	< 0,02	< 0,02	< 0,02	0

Tableau 5

Sommaire de l'exposition par voie alimentaire et des risques associés à la consommation de nourriture seulement

	Population	Risque estimé % de la dose journalière acceptable (DJA)	
		Nourriture seulement	Nourriture et eau*
Risque alimentaire chronique de base autre que cancérogène DJA = 0,71 mg e.a./kg p.c./j (0,75 mg m.a./kg p.c./j) * Il ne devrait y avoir aucun résidu dans l'eau potable, car il n'existe aucun usage domestique du propoxycarbazone-sodium.	Tous les nourrissons de moins de 1 an	0,1	-
	Enfants de 1 à 2 ans	0,2	-
	Enfants de 3 à 5 ans	0,2	-
	Enfants de 6 à 12 ans	0,1	-
	Jeunes de 13 à 19 ans	0,0	-
	Adultes de 20 à 49 ans	0,0	-
	Adultes de 50 ans et plus	0,0	-
	Femmes de 13 à 49 ans	0,0	-
	Population totale	0,1	-

ISSN : 1911-8015

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2010

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, enregistrement sur support magnétique, reproduction électronique, mécanique, ou par photocopie, ou autre, ou de l'emmagasiner dans un système de recouvrement, sans l'autorisation écrite préalable du ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.