



## Rapport d'évaluation pour une demande de catégorie B, sous-catégorie 5.0

**Numéro de la demande :** 2020-1238  
**Demande :** Nouvelles limites maximales de résidus (LMR) d'un principe actif de qualité technique déjà évalué  
**Produit :** Sedaxane de qualité technique  
**Numéro d'homologation :** 30435  
**Principe actif (p.a.) :** Sedaxane  
**Numéro de document de l'ARLA :** 3235663

### Contexte

Sedaxane est un fongicide inhibiteur de la succinate déshydrogénase (ISDH) destiné au traitement des semences, homologué pour la première fois au Canada en 2012. L'examen détaillé du sedaxane peut être consulté dans le rapport d'évaluation ERC2012-01, *Sedaxane* et dans le projet de décision d'homologation PRD2015-03, *Sedaxane*.

### But de la demande

La présente demande visait à établir des limites maximales de résidus (LMR) pour les résidus de sedaxane dans et sur le coton, les arachides et le riz importés. En outre, des études sur le mode d'action ont été soumises afin de procéder à une réévaluation du risque de cancer.

### Évaluations sanitaires

Des données sur les résidus provenant d'essais en champ effectués aux États-Unis ont été soumises pour appuyer l'importation de coton, d'arachides et de riz au Canada. Le sedaxane a été appliqué sur ces cultures aux doses homologuées à l'étranger, et les cultures ont été récoltées conformément aux instructions figurant sur l'étiquette. De plus, des études sur la transformation de coton, d'arachides et de riz traités ont été examinées pour déterminer le potentiel de concentration de résidus de sedaxane dans les denrées transformées.

### Limites maximales de résidus

La recommandation concernant les LMR de sedaxane repose sur les données des essais en champ présentées et les indications fournies par le [calculateur de limites maximales de résidus de l'Organisation de coopération et de développement économiques](#). Les LMR pour les résidus de sedaxane dans ou sur les cultures et les denrées transformées sont proposées comme il est indiqué dans le tableau 1. Les résidus dans les denrées transformées qui ne sont pas indiqués au tableau 1 sont assujettis aux LMR proposées pour les produits alimentaires bruts (PAB).

**TABLEAU 1. Résumé des données des essais en champ et des données de transformation utilisées pour étayer les limites maximales de résidus (LMR)**

Denrée	Méthode d'application et dose d'application totale (g de p.a./100 kg de semences)	Résidus (ppm)		Facteur de transformation expérimental	LMR existante (ppm)	LMR recommandée (ppm)
		MPFE T	MPEET			
Coton	Traitement des semences/ 15-19	< 0,01	< 0,01	Aucune concentration de résidus dans l'huile raffinée	Aucune	0,01
Arachides	Traitement des semences/ 15-18	< 0,01	< 0,01	Aucune concentration de résidus dans le beurre d'arachide ou dans l'huile d'arachide	Aucune	0,01
Riz	Traitement des semences/ 18-20	< 0,01	< 0,01	Aucune concentration de résidus dans le son de riz ou dans le riz poli	Aucune	0,01

Les LMR proposées au tableau 1 sont recommandées en ce qui concerne les résidus de sedaxane. Les résidus présents dans ces produits et leurs fractions transformées aux LMR proposées ne présenteront de risque préoccupant pour aucun segment de la population, notamment les nourrissons, les enfants, les adultes et les personnes âgées.

### Réévaluation du risque de cancer

Le profil toxicologique ce principe actif se trouve dans le document PRD2015-03, *Sedaxane*. L'évaluation du risque de cancer dans le PRD2015-03 a conclu que le sedaxane présente un potentiel oncogène. On a constaté des tumeurs des cellules folliculaires de la thyroïde et des tumeurs hépatocellulaires liées au traitement chez les rats mâles, des adénocarcinomes utérins chez les rats femelles et des tumeurs hépatocellulaires chez les souris mâles. Aucun renseignement sur le mode d'action n'est fourni pour les types de tumeurs dans l'évaluation originale. On a utilisé un coefficient de cancérogénicité de la valeur ajustée du risque unitaire ( $q_1^*$ ) de  $3,81 \times 10^{-3} \text{ (mg/kg de pc.c/jour)}^{-1}$  pour les adénocarcinomes utérins chez les rats femelles dans le cadre de l'évaluation des risques de cancer, car il s'agissait de la valeur la plus élevée parmi les quatre types de tumeurs.

Des études sur le mode d'action pour les quatre types de tumeurs liées au traitement ont été soumises. Le mode d'action pour les tumeurs utérines chez les rats femelles, fondé sur un événement clé initiateur de la diminution du poids corporel, n'a pas été appuyé, car il y avait des lacunes considérables dans les données et des incertitudes dans les études fournies. Le mode d'action proposé pour les tumeurs thyroïdiennes chez les rats mâles était l'induction des

récepteurs constitutifs des androstanes (CAR) et des récepteurs du pregnane X (PXR). Les événements clés ont été abordés avec des lacunes mineures dans les données. Par conséquent, le mode d'action pour les tumeurs thyroïdiennes chez les rats mâles était plausible et soutenu. Le mode d'action pour les tumeurs hépatiques chez la souris et le rat était fondé sur l'activation de la voie des récepteurs nucléaires CAR/PXR, conduisant au développement éventuel de tumeurs hépatique. Des études à l'appui des événements clés de ce mode d'action ont été fournies et jugées adéquates. Le mode d'action proposé a été considéré comme plausible et appuyait une approche de seuil pour l'évaluation du risque de cancer.

Un examen du pouvoir chronique/cancérogène combiné de l'alimentation chez les rats a révélé que la dose maximale tolérée (DMT) était dépassée chez les rats mâles et femelles à la dose maximale d'essai en raison d'une diminution excessive du poids corporel chez les mâles et les femelles. En conséquence, les tumeurs utérines chez les femelles et les tumeurs thyroïdiennes et hépatiques chez les rats mâles n'ont pas été considérées comme pertinentes pour l'évaluation des risques, et le  $q_1^*$  pour les tumeurs utérines chez les rats femelles n'est plus applicable à l'évaluation des risques.

Par conséquent, une approche de seuil pour l'évaluation du risque de cancer est considérée comme appropriée.

Une évaluation de l'exposition professionnelle n'est pas requise dans le cadre de la présente demande.

### **Évaluations des caractéristiques chimiques, évaluation de la valeur et évaluation environnementale**

Aucune évaluation des caractéristiques chimiques ni de la valeur ni aucune évaluation environnementale n'était requise aux fins de la présente demande.

### **Conclusion**

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire a procédé à une évaluation des renseignements fournis et les a jugés suffisants pour établir des LMR relatives aux résidus de sedaxane dans ou sur le coton, les arachides et le riz importés. De plus, une approche de seuil pour l'évaluation du risque de cancer est considérée comme appropriée pour le sedaxane.

### **Références**

#### **Numéro de document de l'ARLA**

#### **Référence**

3108682	2014, Sedaxane FS (A16148C) - Magnitude of the Residues in or on Cotton USA 2012, DACO: 7.4.1,7.4.5
3108683	2015, Sedaxane FS (A16148C) - Magnitude of the Residues in or on Peanut USA 2013, DACO: 7.4.1,7.4.5

3108684 2015, Sedaxane FS (A16148C) - Magnitude of the Residues in or on Dry Seeded Rice Resulting from Seed Treatment USA 2013, DACO: 7.4.1,7.4.5

1897834 2009, SYN524464- Tissue Distribution and Elimination in the Rat Following Repeated Daily Oral Administration of 1 mg [Pyrazole-5-14C]-SYN524464/kg, DACO: 4.5.9

1897840 2010, Amended - SYN508210, SYN508211 and SYN524464 - 28 Day Comparative Study in the Rat, DACO: 4.3.3

1897863 2008, SYN524464 - 4 Week Mouse Dietary Preliminary Study, DACO: 4.3.3

1897866 2007, SYN524464A - 90 day dietary toxicity study in rat, DACO: 4.3.1

1897869 2008, SYN524464 - 90 Day Mouse Preliminary Carcinogenicity Study, DACO: 4.3.1

1897873 2009, Amended - SYN524464 - 13 Week Rat Dietary Toxicity Study, DACO: 4.3.1

1897878 2008, SYN524464 - 13-Week Oral (Capsule) Toxicity Study in the Beagle Dog, DACO: 4.3.2

1897881 2009, SYN524464 - 52-Week Oral (Capsule) Toxicity Study in the Dog, DACO: 4.3.2

1897888 2009, Amended - SYN524464 - Salmonella Typhimurium And Escherichia Coli Reverse Mutation Assay, DACO: 4.5.4

1897890 2009, Amended - SYN524464 - Chromosome Aberration Study in Human Lymphocytes In Vitro, DACO: 4.5.6

1897892 2009, Amended - SYN524464 - Cell Mutation Assay At The Thymidine Kinase Locus (TK+/-) In Mouse Lymphoma L5178Y Cells, DACO: 4.5.5

1897894 2010, AMENDED SYN524464 - Micronucleus Assay In Bone Marrow Cells Of The Mouse, DACO: 4.5.7

1897897 2009, SYN524464 - In vivo Liver Unscheduled DNA Synthesis (UDS) Assay, DACO: 4.5.8

1897899 2010, SYN524464 - 104 Week Rat Dietary Carcinogenicity Study with Combined 52 Week Toxicity Study, DACO: 4.4.1,4.4.2,4.4.4

1897905 2010, SYN524464 - 80 Week Mouse Dietary Carcinogenicity Study, DACO: 4.4.3

1932067 2008, SYN520453 - 80 Week Dietary Carcinogenicity Study in the Mouse, DACO: 4.4.3

3108655 2020, Sedaxane - Mode of Action and Human Relevance Assessments for Liver, Thyroid and Uterine Tumours, DACO: 4.1

3108656 2015, Sedaxane - A 14 Day Range Finding Study by Oral (Dietary) Administration in Male CD-1 Mice, DACO: 4.3.3

3108657 2015, Sedaxane - 28 Day Oral (Dietary) Mechanistic Study to Evaluate Effects on the Liver and Thyroid in the Male Rat, DACO: 4.3.3

3108658 2019, Sedaxane - A 21 Day Dietary Liver Mode of Action Study in Male CD-1 Mice, DACO: 4.3.8

3108659 2016, Sedaxane - Enzyme and DNA Synthesis Induction in Cultured Male Human Hepatocytes, DACO: 4.4.2,4.4.3,4.4.4

3108660 2016, Sedaxane - Enzyme and DNA Synthesis Induction in Cultured Male Human Hepatocytes, DACO: 4.4.2,4.4.3,4.4.4

3108661 2016, Sedaxane - Enzyme and DNA Synthesis Induction in Cultured Male Han

- Wistar Rat Hepatocytes, DACO: 4.4.2,4.4.3,4.4.4
- 3108662 2016, Sedaxane - Enzyme and DNA Synthesis Induction in Cultured Male Han Wistar Rat Hepatocytes, DACO: 4.4.2,4.4.3,4.4.4
- 3108663 2014, Sedaxane - Effect on Rat Thyroid Peroxidase Activity In Vitro, DACO: 4.4.4
- 3108664 2015, Isopyrazam - Evaluation of Hypothalamic Tyrosine Hydroxylase in Control Female Wistar Rats at 3, 12 or 24 Months by Immunohistochemistry and In-situ Hybridization, DACO: 4.4.4
- 3108665 2018, Isopyrazam and CSCD459488 - An 18-Month Investigative Dietary Study in the Female Han Wistar Rat, DACO: 4.4.4
- 3108666 2015, Sedaxane - Analysis of Stored Tissue from 2-Year Rat Study for Hypothalamic Tyrosine Hydroxylase via Immunohistochemistry and In Situ Hybridization, DACO: 4.4.4
- 3108667 2014, Sedaxane - CAR3 Transactivation Assay with Mouse, Rat and Human CAR, DACO: 4.4.4
- 3108668 2013, Sedaxane - Hepatic Enzyme Activities after 28 and 90 Days of Dietary Administration to Male CD-1 Mice, DACO: 4.4.4
- 3108669 2016, SYN524464 - Microscopic Evaluation of Vagina, Uterus, and Ovary from Subchronic and Chronic Rat Dietary Studies to Determine Cycle Stage, DACO: 4.4.4
- 3108670 2014, SYN524464 - Pregnane X Receptor (PXR) Trans-activation Assays with Rat, Mouse and Human PXR, DACO: 4.4.4
- 3108671 2014, Sedaxane - Uterotrophic Assay in Ovariectomized Wistar Han Rats, DACO: 4.4.5
- 3108672 2011, Sedaxane - in vivo Unscheduled DNA Synthesis in Rat Hepatocytes, DACO: 4.5.8
- 3108673 2015, Isopyrazam - The Effect of Treatment of Female Rats for 14 Days on hepatic and uterine 17-estradiol metabolism to 2- and 4-hydroxyestradiol, DACO: 4.8
- 3108674 2016, Sedaxane - Analysis of Prolactin, Leptin and Adiponectin in Serum Samples from a One-Year Sacrifice of Female Wistar Rats, DACO: 4.8
- 3108675 2015, Sedaxane - In Vitro Dopamine D2S Receptor Binding Assay, DACO: 4.8
- 3108676 2016, Sedaxane - Mode of Action and Human Relevance Assessment of Uterine Tumors in Female Han Wistar Rats, DACO: 4.8
- 3108677 2015, Sedaxane - Mode of Action and Human Relevance Assessment of Thyroid Follicular Cell Tumors in Male Rats, DACO: 4.8
- 3108678 2016, Sedaxane - Mode of Action and Human Relevance Assessment of Liver Tumor Incidences in Rats and Mice, DACO: 4.8

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de Santé Canada, 2021

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