



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

Numéro de la demande : 2014-3908
Demande : Nouveau principe actif – Limites maximales de résidus (LMR) uniquement
Produit : Sel de zinc de la polyoxine D de qualité technique
Numéro d'homologation : S/O
Principes actifs (p.a.) : Sel de zinc de la polyoxine D
Numéro de document de l'ARLA : 2643584

Objet de la demande

La présente demande vise à déterminer la nécessité d'établir une LMR à l'importation pour le sel de zinc de la polyoxine D de qualité technique sur les produits alimentaires traités aux États-Unis.

Évaluation des propriétés chimiques

Identification du principe actif

Principe actif Sel de zinc de la polyoxine D

Fonction Fongicide

Nom chimique

1. International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) 5-(2-amino-5-*O*-carbamoyl-2-désoxy-L-xylonamido)-1-(5-carboxy-1,2,3,4-tétrahydro-2,4-dioxypyrimidin-1-yl)-1,5-didésoxy-β-D-allofuranuronate de zinc

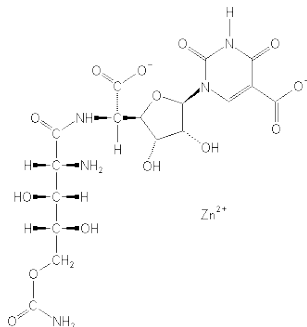
2. Chemical Abstracts Service (CAS) 5-[[2-amino-5-*O*-(aminocarbonyl)-2-désoxy-L-xylonoyl]amino]-1-(5-carboxy-3,4-dihydro-2,4-dioxo-1(2*H*)-pyrimidinyl)-1,5-didésoxy-β-D-allofuranuronate de zinc

Numéro CAS 146659-78-1

Formule moléculaire C₁₇H₂₁N₅O₁₄Zn

Poids moléculaire 584,8

Formule développée



Pureté du principe actif 23,8 %

Caractéristiques physiques et chimiques du principe actif

Produit technique — Sel de zinc de la polyoxine D de qualité technique

| Propriété | Résultat | | | | | | | | | | |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------------|---------|-------|----------|-------|---------|----------|-----------------|----------|
| Couleur et état physique | Poudre brune | | | | | | | | | | |
| Odeur | Odeur de moisi | | | | | | | | | | |
| Intervalle de fusion | ~ 170 °C (décomposition) | | | | | | | | | | |
| Point ou intervalle d'ébullition | Sans objet | | | | | | | | | | |
| Densité | 1,8392 g/cm ³ | | | | | | | | | | |
| Tension de vapeur | < 1,33 × 10 ⁵ mPa pour la polyoxine D | | | | | | | | | | |
| Spectre d'absorption dans l'ultraviolet (UV) et le visible | <p>pH $\lambda_{\max}(\text{nm})$ $\epsilon (\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1})$</p> <p>neutre 270 18586</p> <p>acide 274 24251</p> <p>basique 268,5 17726</p> | | | | | | | | | | |
| Solubilité dans l'eau | Très soluble Solubilité de la polyoxine D : 35,4 g/L, pH 3,5, 30 °C | | | | | | | | | | |
| Solubilité dans les solvants organiques à 20 °C | Légèrement soluble dans le méthanol et l'octanol Solubilité de la polyoxine D : <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Solvant</th> <th>Solubilité (g/L)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Acétone</td> <td>0,011</td> </tr> <tr> <td>Méthanol</td> <td>0,175</td> </tr> <tr> <td>Toluène</td> <td>< 0,0011</td> </tr> <tr> <td>Dichlorométhane</td> <td>< 0,0011</td> </tr> </tbody> </table> | Solvant | Solubilité (g/L) | Acétone | 0,011 | Méthanol | 0,175 | Toluène | < 0,0011 | Dichlorométhane | < 0,0011 |
| Solvant | Solubilité (g/L) | | | | | | | | | | |
| Acétone | 0,011 | | | | | | | | | | |
| Méthanol | 0,175 | | | | | | | | | | |
| Toluène | < 0,0011 | | | | | | | | | | |
| Dichlorométhane | < 0,0011 | | | | | | | | | | |
| Coefficient de partage <i>n</i> -octanol-eau (K_{oe}) | Log K_{oe} = -1,45 pour la polyoxine D | | | | | | | | | | |
| Constante de dissociation acide (pK_a) | 3,25, 4,16, 8,00, 9,56, 10,5 Polyoxine D : 2,66 (acide carboxylique), 3,69 (acide carboxylique), 7,89 (acide aminé), 10,21 (uracile) | | | | | | | | | | |

| | |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stabilité (température, métal) | Stable avec les métaux (zinc et fer); stable à température inférieure à la température ambiante; instable à des températures élevées; instable à la lumière du soleil. |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Méthodes d'analyse du principe actif

Les méthodes fournies pour l'analyse du principe actif et des impuretés dans le produit technique ont été validées et jugées acceptables pour la détermination des doses.

Méthodes d'analyse des résidus

Aucune méthode n'est nécessaire pour évaluer la quantité de résidus de sel de la polyoxine D compte tenu de la faible toxicité de cette substance.

Évaluations sanitaires

Résumé des données toxicologiques

On a effectué un examen détaillé de la base de données toxicologiques du sel de zinc de la polyoxine D. La base de données est complète et comprend toutes les études de toxicité actuellement exigées aux fins d'évaluation des risques. De nombreuses études ont été réalisées conformément aux protocoles d'essai et aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL) reconnus à l'échelle internationale tandis que d'autres ont été réalisées avant que ces BPL ne soient utilisées à grande échelle. Des renseignements tirés de documents provenant d'une autre autorité de réglementation ont été utilisés pour compléter l'évaluation. La qualité scientifique des données est solide et la base de données est jugée appropriée pour caractériser la majorité des effets toxiques de l'exposition au sel de zinc de la polyoxine D.

Au cours d'une étude sur la métabolisation, la polyoxine D radiomarquée a été rapidement et presque entièrement éliminée en 48 heures. Quatre-vingt-seize heures après l'administration de la dose, l'urine et les selles représentaient respectivement de 2 à 2,7 % et de 91,8 à 94,1 % de la dose administrée, ce qui signifie que plus de 90 % de la dose était éliminée dans les selles. L'élimination par expiration d'air était légère, et la majeure partie de la radioactivité absorbée était éliminée dans l'urine. Au-delà de 96 heures après l'administration de la dose, la radioactivité dans la carcasse correspondait au maximum à 0,1 % de la dose administrée, ce qui indique que l'activité résiduelle dans l'organisme était faible. Compte tenu des taux d'élimination dans l'urine et l'air expiré, on a estimé que le taux d'absorption se situait entre 2 et 2,8 %. La polyoxine D absorbée n'était pas largement répartie dans les tissus. Sauf en ce qui concerne l'intestin grêle et le gros intestin, on a établi que les résidus dans le plasma et dans tous les tissus ne dépassaient pas 0,1 % de la dose une heure après son administration. On a décelé la présence du composé d'origine et de quatre métabolites dans l'urine, les selles, le plasma, le foie et les reins. Le principal métabolite décelé (sauf dans le foie) était la polyoxine C acide : elle représentait entre 40 et 90 % de la radioactivité dans chaque échantillon. Dans le cas du foie, le principal métabolite était l'acide uracil-5 carboxylique : il représentait entre 54 et 80 % de la radioactivité. La présence de deux métabolites inconnus a été décelée dans les selles. On a supposé qu'il s'agissait de produits de dégradation par le tractus gastro-intestinal (TGI). On n'a décelé la présence de polyoxine D que dans l'urine et les selles. Chez le rat, la métabolisation s'est effectuée principalement par le clivage de la liaison peptide de la polyoxine D pour produire

de la polyoxine C acide, qui est ensuite dégradée en acide uracil-5-carboxylique. Aucune différence liée à la dose ou au sexe n'a été observée pour ce qui est de l'absorption, la répartition, la métabolisation ou de l'élimination.

Chez le rat, la toxicité aiguë du sel de zinc de la polyoxine D était faible par voie orale, cutanée ou par inhalation. Chez le lapin, le sel de zinc de la polyoxine D était très peu irritant pour les yeux et la peau; chez le cochon d'Inde, il s'est avéré un faible sensibilisant cutané.

Dans une étude de toxicité par voie orale de 90 jours menée chez le rat, la toxicité sous-chronique du sel de zinc de la polyoxine D a été faible. Il n'y a eu aucune mortalité. Dans le groupe ayant pris une dose élevée (20 000 ppm seulement), on a observé des effets liés au traitement, notamment une baisse du poids corporel et une diminution de l'efficacité alimentaire chez les mâles tout au long de la période de traitement, ainsi qu'une réduction significative statistiquement du poids corporel aux semaines 7 à 13. On a aussi observé une réduction de poids absolu du foie et de la rate chez les animaux des deux sexes, ainsi qu'une perte de poids relative du foie (uniquement chez les mâles). Dans les autres groupes ayant pris une dose, on n'a observé aucun effet lié au traitement chez les animaux des deux sexes.

On a accepté une demande de dérogation à l'obligation de présenter une étude de toxicité par voie orale de 90 jours ou de 12 mois chez le chien étant donné que l'étude de toxicité de 12 mois est une exigence conditionnelle et que l'étude de toxicité orale à court terme chez le rat (d'une durée de 90 jours) n'a pas révélé de toxicité orale subchronique préoccupante pour le sel de zinc de la polyoxine D. De plus, le mode d'action du sel de zinc de la polyoxine D est non toxique : cette substance n'agit que contre les champignons. Son profil de toxicité chez les mammifères est faible.

Dans une étude de toxicité pour le développement chez le rat, aucune mortalité, aucun signe clinique, ni aucun effet nocif lié au traitement sur la prise de poids corporel ou sur les paramètres relatifs aux portées n'ont été observés. L'unique effet lié au traitement a été observé dans le groupe ayant pris une dose élevée (1 000 mg/kg/jour), dans lequel on a constaté un épaissement du pli de séparation de l'estomac chez certaines femelles (20/24) par rapport au groupe témoin (0/23). On n'a pas non plus observé d'effet lié au traitement sur les paramètres d'évaluation du développement embryofœtal peu importe la dose administrée.

Au cours d'une étude de toxicité pour le développement chez le lapin, aucun effet lié au traitement n'a été observé chez les mères peu importe la dose administrée, mise à part une réduction de la consommation alimentaire et une légère baisse du poids corporel chez les animaux du groupe ayant pris une dose de 800 mg/kg/jour. On n'a observé aucun effet nocif lié au traitement sur les paramètres relatifs aux portées et les paramètres d'évaluation du développement embryofœtal peu importe la dose administrée.

Au cours d'une étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations chez le rat, on n'a constaté aucun effet nocif du traitement au sel de zinc de la polyoxine D, qui représentait 1 % de l'alimentation, sur la capacité reproductive des animaux des générations F₀, F₁ et F₂ ni sur la survie des animaux de toutes les générations. De plus, aucun effet nocif sur le développement embryofœtal attribuable au traitement n'a été observé chez les animaux sélectionnés des

génération F₁ et F₂. La croissance des rats après leur naissance était normale et aucune anomalie visible n'a été observée. On a constaté une réduction transitoire du poids corporel des rats de la première génération, qui n'a pas été considérée comme liée au traitement.

Bien que le sel de zinc de la polyoxine D se soit révélé clastogène dans deux tests d'aberrations chromosomiques, les résultats négatifs obtenus dans les études de mutagénicité bactérienne et au test des micronoyaux *in vivo* indiquent que le sel de zinc de la polyoxine D n'est pas génotoxique. Les études de carcinogénicité et de toxicité chronique n'ont fourni aucune preuve de carcinogénicité chez les rats et les souris.

Les demandes de dérogation à l'obligation de présenter des études de neurotoxicité et de neurotoxicité pour le développement ont été acceptées compte tenu de la faible toxicité du sel de zinc de la polyoxine D chez les mammifères, de son mode d'action non toxique, de l'absence d'effets neurologiques dans d'autres études et de l'absence de similarité structurelle avec d'autres substances pouvant causer une neurotoxicité différée.

Une étude sur l'immunotoxicité chez la souris n'a révélé aucun potentiel immunotoxique du sel de zinc de la polyoxine D.

Les résultats des études de toxicologie du sel de zinc de la polyoxine D effectuées *in vitro* et chez des animaux de laboratoire sont résumés dans le tableau 1 de l'annexe I.

Évaluation des risques en milieu professionnel et résidentiel

Comme il s'agit d'une application de LMR d'importation, aucune évaluation des risques en milieu professionnel et résidentiel n'a été nécessaire.

Évaluation de l'exposition aux résidus dans les aliments

Aliments

La toxicité du sel de zinc de la polyoxine D chez les mammifères est faible. Les études de toxicité aiguë et à court terme ont indiqué que la toxicité par voie orale du composé était faible. Aucun critère d'effet toxicologique particulier n'a été établi. En se fondant sur les données relatives aux résidus issues des études sur la métabolisation, les doses d'application très faibles et la dégradation prévue des résidus dans le champ, les concentrations de résidus sur les cultures devraient être faibles. Pour toutes ces raisons, aucun effet nocif attribuable à la présence de résidus sur les produits alimentaires d'importation n'est à prévoir.

Par conséquent, l'exposition par le régime alimentaire à des résidus de sel de zinc de la polyoxine D sur des produits d'importation ne devrait pas poser de risques préoccupants pour la santé de la population générale, ni pour celle de sous-populations sensibles, notamment les enfants et les nourrissons.

Eau potable

L'utilisation actuelle ne concernant que les produits alimentaires d'importation, il n'existe aucun risque lié à l'exposition à l'eau potable.

Limites maximales de résidus (LMR)

Au cours de l'évaluation préalable à l'homologation d'un pesticide, Santé Canada doit déterminer si l'ingestion de la quantité maximale de résidus qui pourraient rester sur un aliment lorsque le pesticide est utilisé selon les directives figurant sur l'étiquette sera préoccupante pour la santé humaine. Une limite maximale de résidus (LMT) correspondant à cette quantité maximale de résidus prévue est ensuite fixée en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* (LPA) conformément à la disposition de la *Loi sur les aliments et drogues* (LAD) sur la falsification des aliments. Santé Canada fixe les LMR en s'appuyant sur des données scientifiques pour s'assurer que les aliments offerts au Canada sont sûrs.

La toxicité par voie orale du sel de zinc de la polyoxine D est faible ; des études toxicocinétiques indiquent que le sel de zinc de la polyoxine D est peu absorbé et qu'il est rapidement éliminé du tractus digestif, principalement sous sa forme non modifiée. Les études sur la métabolisation dans les plantes indiquent que les concentrations de résidus dans la partie comestible des plantes cultivées sont très faibles et qu'elles le seront encore plus dans les plantes cultivées au champ puisque le sel de zinc de la polyoxine D s'y dégradera rapidement. Le respect de bonnes méthodes de manipulation des aliments (p. ex. : lavage) permettra de réduire encore plus les concentrations de résidus sur les cultures et les produits transformés. De plus, les doses d'application sont très faibles, et il est peu probable que le profil d'emploi du sel de zinc de la polyoxine D change compte tenu des recommandations relatives à la gestion de la résistance aux fongicides qui ont été formulées pour les produits contenant du sel de zinc de la polyoxine D comme principe actif et qui limitent strictement le nombre d'applications par saison. Par conséquent, aucune LMR ne sera fixée pour les produits alimentaires importés et traités au sel de zinc de la polyoxine D.

Évaluation de la résistance aux antimicrobiens

L'apparition d'une résistance aux antimicrobiens pour les produits alimentaires importés traités au sel de zinc de la polyoxine D ne devrait poser aucun risque pour la santé.

Le mécanisme d'action de la polyoxine D est une inhibition compétitive contre le substrat de la synthase de la chitine qui interrompt la synthèse de la chitine, composant essentiel de la paroi cellulaire des champignons. Ni le groupe de composés antifongiques formé par les polyoxines, ni les nikkomycines, dont la structure et l'activité sont similaires à celles des polyoxines, ne sont homologués au Canada ou aux États-Unis comme médicaments à usage humain ou vétérinaire. Il a été établi que la polyoxine D est inefficace contre les bactéries d'un point de vue pratique. Le degré d'inhibition contre les champignons, quant à lui, varie de grandement efficace à inefficace. L'utilisation potentielle de composés antifongiques de la famille des polyoxines comme médicaments est également limitée par leur faible perméabilité, leur labilité à l'hydrolyse et la sensibilité variable des espèces de champignons.

On a observé une résistance aux polyoxines des champignons phytopathogènes. On a attribué ce phénomène aux changements d'absorption de la polyoxine dans les cellules fongiques ou les médiums de transport des drogues. On a observé une résistance croisée entre des organismes mutants de *Candida albicans* résistants à la polyoxine et d'autres antibiotiques dipeptidiques (la bacilysine, par exemple). Toutefois, on n'a signalé aucun cas d'utilisation d'antibiotiques dipeptidiques pour le traitement de maladies fongiques chez les humains ou les animaux.

Par conséquent, les résidus susceptibles de rester sur les cultures traitées ne sont pas préoccupants, dans la mesure où les polyoxines, les nikkomycines et les antibiotiques dipeptidiques ne sont pas considérés comme des antimicrobiens cliniquement importants.

Évaluation environnementale et évaluation de la valeur

Aucune évaluation environnementale ni aucune évaluation de la valeur n'ont été nécessaires pour la présente demande.

Conclusion

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire a terminé l'évaluation des renseignements fournis à l'appui du produit, le sel de zinc de la polyoxine D de qualité technique, et les juge suffisants pour établir qu'aucune LMR pour l'importation de sel de zinc de la polyoxine D n'est nécessaire.

Annexe I Tableaux et figures

Tableau 1 Toxicité aiguë du sel de zinc de la polyoxine D de qualité technique

| Type d'étude/animal/numéro de l'ARLA | Résultats de l'étude |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Toxicité aiguë | |
| Toxicité orale aiguë Rat, Sprague-Dawley N° l'ARLA 2457310 | DL ₅₀ ♂ > 15 000 mg/kg DL ₅₀ ♀ entre 10 000 et 15 000 mg/kg Toxicité faible |
| Toxicité cutanée aiguë Rat, Sprague-Dawley N° de l'ARLA 2457316 | DL ₅₀ ♂ & ♀ > 2 000 mg/kg pc Toxicité faible |
| Toxicité aiguë par inhalation Rat, Wistar N° l'ARLA 2457317 | CL ₅₀ ♂ > 2,44 mg/L CL ₅₀ ♀ > 2,17 mg/L Toxicité faible |
| Irritation oculaire Lapin, néo-zélandais blanc N° de l'ARLA 2457319 | CMM ^a = 7/110 IMI ^b = 13,7/110 (24 h) Très peu irritant |
| Irritation cutanée Lapin, néo-zélandais blanc N° de l'ARLA 2457321 | CMM ^a = 0,39/8 IMI ^b = 1,83/8 (1 h) Très peu irritant |
| Sensibilisation cutanée (Essai de maximisation de Magnusson et Kligman) Cobaye/Hartley albinos N° de l'ARLA 2457322 | Positive Sensibilisant cutané potentiel |
| Étude toxicocinétique | |
| Métabolisation/toxicocinétique Polyoxine D marquée au ¹⁴ C | La C _{max} plasmatique était atteinte de 0,667 à 1,33 heure après l'administration de la dose suivie d'une disparition rapide (t _{1/2} de 1,59 heure à 2,57 heures). La C _{max} et la SSC _{0-t} |

| Type d'étude/animal/numéro de l'ARLA | Résultats de l'étude |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (radiopureté : 98 %) sur la position C2 dans le noyau pyridinique Rats, Crl:CD (SD) N° de l'ARLA 2457354 | augmentaient en fonction du rapport de dose, sans différence notable entre les sexes. Le taux d'absorption de la polyoxine D est faible : plus de 90 % du composé étaient éliminés dans les selles. Aucune différence en fonction de la dose ou du sexe en ce qui concerne l'absorption, la répartition, la métabolisation ou l'élimination. |
| Toxicité à court terme | |
| Exposition par voie orale, 90 jours (régime alimentaire) Rat (Fischer) N° de l'ARLA 2457324 | DSENO = 2 000 ppm (♂ = 119 mg/kg pc/j; ♀ = 135 mg/kg pc/j) DMENO = 20 000 ppm (♂ = 1 166 mg/kg pc/j; ♀ = 1 333 mg/kg pc/j) Les effets comprennent une réduction du poids du foie et de celui la rate. |
| Exposition par voie orale, 90 jours (régime alimentaire) Beagle Demande d'exemption de présentation de données N° de l'ARLA 2457326 | Justification : 1) Une étude de toxicité par voie orale sur 90 jours a été menée chez des rats, et 2) la toxicité du sel de zinc de la polyoxine D de qualité technique est faible pour les mammifères. Demande d'exemption accordée |
| Toxicité chronique et carcinogénicité | |
| Toxicité chronique/carcinogénicité sur 24 mois (régime alimentaire) Rat (Wistar) N° de l'ARLA 2457329 | DSENO = 5 % de l'alimentation (♂ = 2 058,7 mg/kg pc/j; ♀ = 2469,8 mg/kg pc/j) DMENO : non établie Aucune preuve de carcinogénicité Non conforme aux BPL et principes directeurs pour les essais non précisés |
| Toxicité chronique/carcinogénicité sur 24 mois (régime alimentaire) | DSENO = 4 % de l'alimentation (♂ = 3 591 mg/kg pc/j; ♀ = 4 177 mg/kg pc/j) DMENO : non établie |

| Type d'étude/animal/numéro de l'ARLA | Résultats de l'étude |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Souris (ICR) N° de l'ARLA 2457330 | Aucune preuve de carcinogénicité Non conforme aux BPL et principes directeurs de l'essai non précisés |
| Toxicité pour la reproduction et le développement | |
| Toxicité pour la reproduction sur plusieurs générations Rat (Wistar) N° de l'ARLA 2457331 | <p><u>Toxicité pour les parents :</u> DSENO = 1 % de l'alimentation (10 000 ppm; pas présentée sous forme de mg/kg pc/j)</p> <p>DMENO : non établie</p> <p>Aucun effet néfaste lié au traitement</p> <p><u>Toxicité pour la reproduction :</u> DSENO = 1 % de l'alimentation (10 000 ppm) DMENO : non établie</p> <p>Aucun effet néfaste lié au traitement</p> <p><u>Toxicité pour la progéniture</u> DSENO = 1 % de l'alimentation (10 000 ppm) DMENO : non établie</p> <p>Aucun effet néfaste lié au traitement</p> <p>On a observé une réduction du poids corporel des ratons à la naissance parmi la progéniture de première génération du groupe ayant pris une dose élevée. La situation était revenue à la normale au jour 8. En raison du faible nombre de portées observé à ce stade (n = 5/groupe) et du manque de données et de détails sur les animaux au niveau individuel, il est impossible de confirmer l'existence d'un lien entre l'effet observé et le traitement.</p> <p>L'étude fournit peu de données : aucune donnée sur les résultats des autopsies pratiquées sur des parents, les paramètres relatifs à la fonction de reproduction chez les mâles et les femelles et le poids des organes des parents et de leurs descendants, ni aucune donnée histopathologique détaillée.</p> <p>Non conforme aux BPL et principes directeurs de l'essai non précisés</p> |

| Type d'étude/animal/numéro de l'ARLA | Résultats de l'étude |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Toxicité pour le développement</p> <p>Rat (BrlHan:WIST@Jcl)</p> <p>N° de l'ARLA 2457334</p> | <p><u>Toxicité pour la mère</u> DSENO = 300 mg/kg pc/j DMENO = 1 000 mg/kg pc/j Les effets comprenaient des lésions macroscopiques à l'estomac (épaississement du pli de séparation)</p> <p><u>Toxicité pour le développement</u> DSENO = 1 000 mg/kg pc/j DMENO : non établie</p> <p>Aucune preuve de tératogénéicité</p> |
| <p>Toxicité pour le développement</p> <p>Lapin (lapins japonais blancs)</p> <p>N° de l'ARLA 2457338</p> | <p><u>Toxicité pour la mère</u> DSENO = 200 mg/kg pc/j DMENO = 800 mg/kg pc/j (prise de poids corporel légèrement plus faible)</p> <p><u>Toxicité pour le développement</u> DSENO = 800 mg/kg pc/j DMENO : non établie</p> <p>Aucune preuve de tératogénéicité</p> |
| Neurotoxicité | |
| <p>Neurotoxicité sur 90 jours</p> <p>Rat</p> <p>Demande d'exemption de présentation de données</p> <p>N° de l'ARLA 2457358</p> | <p>Justification : Le sel de zinc de la polyoxine D n'a pas de potentiel neurotoxique et n'a pas de lien structurel avec d'autres substances pouvant avoir des effets neurotoxiques différés. Sa toxicité chez les mammifères est faible et son mode d'action n'est pas toxique.</p> <p>Demande d'exemption accordée</p> |
| Immunotoxicité | |
| <p>Étude d'immunotoxicité de 28 jours chez la souris</p> <p>Souris (CrI:CD[®]1, ICR, ♀)</p> <p>N° de l'ARLA 2457371</p> | <p>DSENO réaction immunitaire ♀ = 40 000 ppm (8 034,2 mg/kg pc/j)</p> <p>DMENO : non établie</p> <p>On n'a constaté aucun effet lié au traitement sur la réponse immunitaire humorale à l'antigène thymodépendant (hématies de mouton).</p> <p>Aucune preuve d'immunogénéicité</p> |
| Génotoxicité | |

| Type d'étude/animal/numéro de l'ARLA | Résultats de l'étude |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Mutation génétique chez les bactéries</p> <p><i>Salmonella typhimurium</i>, souches TA1535, TA1536, TA1537, TA1538</p> <p><i>Escherichia coli</i>, souches WP2hcr⁺ WP2 hcr⁻</p> <p>N° de l'ARLA 2457341</p> | <p>Négatif</p> <p>L'étude n'est pas acceptable en raison des lacunes qu'elle présente sur le plan des détails, des données et du protocole.</p> |
| <p>Mutations géniques sur bactéries</p> <p><i>Salmonella typhimurium</i>, souches TA98, TA100, TA1535, TA1537</p> <p><i>E. coli</i>, souche WP2 <i>uvrA</i></p> <p>N° de l'ARLA 2457343</p> | <p>Négatif</p> <p>Non mutagène</p> |
| <p>Mutations géniques sur bactéries</p> <p><i>Salmonella typhimurium</i>, souches TA98, TA100, TA1535, TA1537</p> <p><i>E. coli</i>, souche WP2 <i>uvrA</i></p> <p>N° de l'ARLA 2457347</p> | <p>Négatif</p> <p>Non mutagène</p> |
| <p>Aberrations chromosomiques <i>in vitro</i></p> <p>Cellules pulmonaires de hamster chinois</p> <p>N° de l'ARLA 2457347</p> | <p>Positif</p> <p>Clastogène avec et sans activation métabolique</p> |
| <p>Aberrations chromosomiques <i>in vitro</i></p> <p>Cellules pulmonaires de</p> | <p>Positif</p> |

| Type d'étude/animal/numéro de l'ARLA | Résultats de l'étude |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| hamster chinois N° de l'ARLA 2457349 | Clastogène avec et sans activation métabolique |
| Test des micronoyaux (<i>in vivo</i>) Souris (Crj:CD-1) N° de l'ARLA 2457352 | Négatif Non clastogène |

References

| PMRA Document Number | Reference |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2457253 | 2014, Polyoxin D Zinc Salt Technical: PMRA Part 2 Chemical Identity Data, DACO: 2.1,2.10,2.2,2.3,2.3.1,2.4,2.5,2.6,2.7,2.8,2.9 CBI |
| 2457255 | 2013, Polyoxin D Zinc Salt Technical: Description of Starting Materials and Production Process, and Discussion of Formation of Impurities, DACO: 2.11.2,2.11.3 CBI |
| 2457257 | 2013, Polyoxin D Zinc Salt Technical: Description of Starting Materials and Production Process, and Discussion of Formation of Impurities: CONFIDENTIAL APPENDIX, DACO: 2.11.2,2.11.3 CBI |
| 2457263 | 2013, Polyoxin D Zinc Salt Technical: U.S. EPA Accepted Confidential Statement of Formula (November 8, 2013), DACO: 2.12 CBI |
| 2457266 | 2013, Polyoxin D Zinc Salt Technical: Preliminary Analysis and Certified Limits (Final Report), DACO: 2.12.1,2.13.2,2.13.3,2.13.4 CBI |
| 2457267 | 2013, Polyoxin D Zinc Salt Technical: Preliminary Analysis and Certified Limits (Final Report): CONFIDENTIAL APPENDIX, DACO: 2.12.1,2.13.2,2.13.3,2.13.4 CBI |
| 2457268 | 2013, Polyoxin D Zinc Salt Technical: Analytical Methods for the Quantification of Polyoxin D Zinc Salt and Selected Impurities: CONFIDENTIAL APPENDIX, DACO: 2.13.1 CBI |
| 2457271 | 2013, Polyoxin D Zinc Salt Technical: Analytical Methods for the Quantification of Polyoxin D Zinc Salt and Selected Impurities, DACO: 2.13.1 CBI |
| 2457272 | 1994, Physical and Chemical Properties of Polyoxin D Zinc Salt Technical Grade Active Ingredient (Color, Physical State, Odor, Melting Point, Density, Solubility, Dissociation Constant, pH, and Stability): Amended Final Report, DACO: 2.14.1,2.14.10,2.14.12,2.14.13,2.14.2,2.14.3,2.14.4,2.14.6,2.14.7, 2.14.8,2.16 CBI |
| 2457273 | 2014, Polyoxin D Zinc Salt: Boiling Point, Vapor Pressure, and Octanol/Water Partition Coefficient Data Waiver Request Rationale, DACO: 2.14.11,2.14.5,2.14.9 CBI |
| 2457274 | 2011, Polyoxin D Zinc Salt TGAI: UV/Visible Absorption, DACO: 2.14.12 |
| 2457279 | 1994, Determination of Stability for Polyoxin D Zinc Salt Technical Grade Active Ingredient, DACO: 2.14.13 |
| 2457280 | 1995, Storage Stability of Polyoxin D Zinc Salt Technical Grade Active Ingredient, DACO: 2.14.14 |

- 2457287 2014, Polyoxin D Zinc Salt Technical: Product Chemistry: NAFTA Data Summary, DACO: 2.11,2.16 CBI
- 2506883 2015, Polyoxin D Zinc Salt: Confirmation of Identity of Analytical Reference Standards, DACO: 2.13.2
- 2506884 2015, Polyoxin D Zinc Salt: Confirmation of Identity of Analytical Reference Standards, DACO: 2.13.2 CBI
- 2457291 1994, Polyoxin D Zinc Salt Technical Grade Active Ingredient and Polyoxin Z Wettable Powder: Summary of Acute Toxicology Results and Support for the Proposed Precautionary Labeling, DACO: 4.1
- 2457293 2011, Toxicology Summary for a Tolerance Exemption Petition, DACO: 4.1
- 2457298 2008, U.S. EPA Science Review in Support of Tolerance Exemption Petition for Polyoxin D Zinc Salt; Old Active Ingredient; First Food Use (8/18/2008), DACO:12.5.4,12.5.9,12.7,4.1,4.3.1,4.4.1,4.4.2,4.4.3,4.4.4,4.5.1,4.5.7,4.6.1,4.6.2,4.6.3,4.6.4,4.6.5,4.6.6,4.8(A),5.1,9.2.5,9.2.7,9.3.1,9.3.2,9.5.1,9.5.2.1,9.6.1,9.6.2.2,9.6.2.5
- 2457310 1992, Acute Oral Toxicity Study in Rats with Polyoxin D Zinc Salt Technical Grade Material, DACO: 4.2.1
- 2457316 1993, Acute Dermal Toxicity Study of Polyoxin D Zinc Salt in Rats, DACO: 4.2.2
- 2457317 1994, Polyoxin D Zinc Salt Acute Inhalation Toxicity in Rats: 4-Hour Exposure, DACO: 4.2.3
- 2457319 1992, Primary Eye Irritation Study in Albino Rabbits with Polyoxin D Zinc Salt Technical Grade Material, DACO: 4.2.4
- 2457321 1992, Primary Dermal Irritation Study in Albino Rabbits with Polyoxin D Zinc Salt Technical Grade Material, DACO: 4.2.5
- 2457322 1993, Skin Sensitization Study of Polyoxin D Zinc Salt in the Guinea Pig, DACO: 4.2.6
- 2457324 2006, Polyoxin D Zinc Salt Technical: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rats, DACO: 4.3.1
- 2457326 2014, Polyoxin D Zinc Salt Technical: 90-Day and 1-Year Oral Toxicity in the Dog and 21-Day to 90-Day Dermal and Inhalation Toxicity Data Waiver Request Rationales, DACO: 4.3.2,4.3.3,4.3.4,4.3.5,4.3.6,4.3.7,4.3.8
- 2457329 1976, Summary of Chronic Toxicity Study of Polyoxin D Zinc Salt in Rats, DACO: 4.4.1,4.4.2,4.4.4
- 2457330 1976, Summary of Chronic Toxicity Study of Polyoxin D Zinc Salt in Mice, DACO: 4.4.1,4.4.3,4.4.4
- 2457331 1975, Effects of Polyoxin D Zinc Salt on Succeeding Generations of Rats, DACO: 4.5.1
- 2457334 2011, Teratogenicity Study of Polyoxin D Zinc Salt in Rats, DACO: 4.5.2
- 2457338 1993, Teratology Study on Polyoxin D Zinc Salt (PSB) in Rabbits, DACO: 4.5.3
- 2457341 1994, Mutagenicity Testing on Polyoxin D Zinc Salt in Microbial Systems: (1) Rec-Assay with Bacillus subtilis H-17 and M-45 (2) Reverse Mutation Tests With and Without a Liver Metabolic Activation Systems Using Two Strains of Escherichia coli and Four Strands of Salmonella typhimurium, and (3) Host-Mediated Assay with S. typhimurium G-46 in Mice, DACO: 4.5.4

2457343 1994, Reverse Mutation Test of PSB with Bacteria, DACO: 4.5.4

2457345 2011, Polyoxin D Zinc Salt: Bacterial Reverse Mutation Test, DACO: 4.5.4

2457347 1993, Studies on Chromosomal Aberration by Polyoxin D Zinc Salt in CHL Cells, DACO: 4.5.5

2457349 2011, Polyoxin D Zinc Salt: Chromosome Aberration Test in Cultured Mammalian Cells (Translated Version of the Original Report), DACO: 4.5.5

2457352 2003, Micronucleus Test of Polyoxin D Zinc Salt Technical in Mice, DACO: 4.5.7

2457354 2014, Metabolic Fate of Polyoxin D in Animals: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion in Rats: NAFTA Data Summary, DACO: 4.5.9

2457356 2014, Metabolic Fate of Polyoxin D in Animals: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion in Rats, DACO: 4.5.9

2457358 2014, Polyoxin D Zinc Salt: Neurotoxicity Data Exemption Request Rationale, DACO: 4.5.10,4.5.11,4.5.12,4.5.13,4.5.14

2457360 1972, Studies on Polyoxin Action Part I: Effect on Respiration and Synthesis in Protein, Nucleic Acids and Cell-Wall of Fungi, DACO: 10.2.1,4.8,9.9

2457362 1971, Studies on the Mode of Action of Polyoxins Part III: Relation of Polyoxin Structure to Chitin Synthetase Inhibition, DACO: 10.2.1,4.8,9.9

2457363 1973, Interaction Between Polyoxin and Active Center of Chitin Synthetase, DACO: 10.2.1,4.8,9.9

2457364 1974, Further Study on the Relation of Polyoxin Structure to Chitin Synthetase Inhibition, DACO: 10.2.1,4.8,9.9

2457365 1967, Mode of Action of Agricultural Antibiotics Developed in Japan, DACO: 10.2.1,4.8,9.9

2457367 1969, Polyoxin D, A Competitive Inhibitor of UPD-N-Acetylglucosamine: Chitin N-Acetylglucosaminyltransferase in Neurospora crassa, DACO: 10.2.1,4.8,9.9

2457368 1970, Mechanism of Mode of Action of Antifungal Agent Polyoxin D, DACO: 10.2.1,4.8,9.9

2457369 1987, Effect of Polyoxin D on Cell Wall Regeneration and Biosynthesis in Protoplasts from Pyricularia oryzae, DACO: 10.2.1,4.8,9.9

2457371 2006, A Splenic Antibody Study Following Dietary Exposure to Polyoxin D Zinc Salt Technical In Female Mice for 28 Days, DACO: 4.8

2457373 2014, Polyoxin D Zinc Salt Technical: Not an Antibiotic, DACO: 10.6,4.8,8.6

2457378 2014, Polyoxin D Zinc Salt: Mode of Action Data Summary, DACO:10.2.1,4.8,9.9

2457380 2011, Polyoxin D Zinc Salt: Residue Chemistry Summary, DACO: 171 - 4a,171 - 4c,171 - 4m,171-4a-4b,171-4c-4d,6.1,6.2,6.3,7.1,7.2.1,7.2.2,7.2.3A,7.3,7.4,7.4.1,7.4.2,7.4.5,7.5.1,7.8,860.1300,860.1340,860.1360,IIA 4.2.6,IIIA 5.3.1,b,d

2457382 2012, U.S. EPA Data Evaluation Record: Nature of the Residue - Livestock: MRID No. 48653307 (2012), DACO: 12.5.6,6.2

2457383 2012, U.S. EPA Data Evaluation Record: Nature of the Residue - Plants: MRID No. 48653307 (2012), DACO: 12.5.6,6.1,6.3

2457384 2010, Metabolic Fate of [14C]Polyoxin D in Grape, DACO: 6.3

2457385 2008, Metabolism of [14C]Polyoxin D in Tomato Plants, DACO: 6.3

2457386 2010, Metabolic Fate of [14C]Polyoxin D in Lettuce Plant (Translated Version of the Original Report), DACO: 6.3

2457387 2012, U.S. EPA Data Evaluation Record: Residue Analytical Method: MRID No. 48653307, DACO: 12.5.7,7.1,7.2.2

2457388 2012, U.S. EPA Data Evaluation Record: Multiresidue Method: MRID No. 48653307, DACO: 12.5.7,7.1,7.2

2457389 2012, U.S. EPA Data Evaluation Record: Crop Field Trials: MRID No. 48653307, DACO: 12.5.7,7.1,7.4.1

2457390 2012, U.S. EPA Data Evaluation Record: Processed Food/Feed: MRID No. 48653307, DACO: 12.5.7,7.1,7.4.5

2457391 2012, U.S. EPA Data Evaluation Record: Meat/Milk/Poultry/Eggs: MRID No. 48653307, DACO: 12.5.7,7.1,7.5

2457392 2012, U.S. EPA Data Evaluation Record: Reasonable Grounds in Support of the Petition: MRID No. 48653307, DACO: 12.5.7,7.1,7.8

2457393 2012, U.S. EPA Data Evaluation Record: Anticipated Residues: MRID No. 48653307, DACO: 12.5.7,7.1,7.8

2457394 2012, U.S. EPA Data Evaluation Record: Food Handling: MRID No. 48653307, DACO: 12.5.7,7.1,7.8

2457395 2012, U.S. EPA Data Evaluation Record: Proposed Tolerances: MRID No. 48653307, DACO: 12.5.7,7.1,7.8

2457396 2011, Polyoxin D Zinc Salt: Environmental Fate Summary for a Tolerance Exemption Petition, DACO: 8.1

2457412 2012, U.S. EPA Science Review of a Formulation Containing 5% Polyoxin D Zinc Salt (Sept. 7, 2012), DACO:12.5.3,12.5.4,12.7,3.2.1, 3.2.2,3.2.3,3.3.1, 3.4.1,3.5.11,3.5.13,3.5.2,3.5.4,3.5.6,3.5.7,3.5.9,4.1, 4.6.1,4.6.2,4.6.3,4.6.4,4.6.5,4.6.6

2457475 2012, U.S. EPA Data Evaluation Record: Polyoxin D Zinc Salt Environmental Fate Summary: MRID 48653303, DACO: 12.5.8,8.1

2457477 1997, U.S. EPA OPP Biopesticide Registration Action Document Memorandum: Polyoxin D Zinc Salt, DACO: 12.5.4,12.5.5,12.5.9, 12.7,2.14.1,2.14.10,2.14.12,2.14.13,2.14.14,2.14.16,2.14.2,2.14.3,2.14.4,2.14.6,2. 14.7,2.14.8,4.14.2.1,4.2.2,4.2.3,4.2.4,4.2.5,4.2.6,4.4.4,4.5.3,4.5.4,4.5.5,9.1,9.2.1,9. 3.1,9.3.2,9.5.1,9.5.2.1,9.6.1,9.6.2.2,9.6.2.5,9.7.1,9.8.1

Additional Information Considered

| PMRA Document Number | Reference |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2641405 | 1977, Misato, T., Kakiki, K., and Hori, M., Mechanism of polyoxin resistance. Neth J Pl Path 83(Suppl. 1):253-260, DACO: 4.8 |
| 2641407 | 1985, McCarthy, P.J., Troke, P.F. and Gull, K., Mechanism of action of nikkomycin and the peptide transport system of Candida albicans. J Gen Microbiol 131:775-780, DACO: 4.8 |
| 2641408 | 1984, Mehta, R.J., Kingsbury, J.V. and Actor, P., Anti-Candida activity of polyoxin: example of peptide transport in yeasts. Antimicoribal Agents and Chemotherapy Mar. 1984:373-374, DACO: 4.8 |
| 2641409 | 2003, Merzendorder, H. and Zimoch, L., Chitin metabolism in insects: structure, |

- function and regulation of chitin synthases and chitinases. *J. Experimental Biol* 206:4393-4412, DACO: 4.8
- 2641410 2013, Chaudhary P.M., Tupe, S.G., and Deshpande, M.V., Chitin synthase inhibitors as antifungal agents. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* 13(2):222-236, DACO: 4.8
- 2641411 2006, Merzendorfer, H., Insect chitin synthases: a review. *J Comp Physiol B* (2006)176:1-15, DACO: 4.8
- 2653100 Dekker J. (1976). Acquired Resistance to Fungicides. *Annu. Rev. Phytopathol.* 14:405-428, DACO: 4.8
- 2653103 Gafur, A., Tanaka, C., Shimizu, K., Ouchi, S., and Tsuda, M. Genetic analysis of *Cochliobolus heterostrophus* polyoxin-resistant mutants. *Mycoscience* 39:155-159, DACO: 4.8

http://www.epa.govt.nz/search-databases/HSNO%20Application%20Register%20Documents/APP202334_APP202334%20Staff%20Report%20Final%20updated.pdf (Application for approval to import ESTEEM for release, APP202334, November 2015).

ISSN : 1911-8015

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2018

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.