



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

N° de la demande : 2008-0581
Demande : A1.3, Nouvelle matière active – Limites maximales de résidus (LMR) seulement
Produit : Etoxazole de qualité technique
Matière active (m.a.) : Etoxazole
N° de document de l'ARLA : 1776499

But de la demande

L'etoxazole est une matière active de qualité technique (MAQT) qui n'est pas actuellement homologuée au Canada. La Valent USA Corporation souhaite établir des limites maximales de résidus (LMR) d'etoxazole dans les raisins, les fruits à pépins, les fraises et les noix. L'etoxazole de qualité technique est la matière active de l'acaricide ZEAL WP (ZEAL WP Miticide), une formulation à base d'etoxazole qui est homologuée aux États-Unis pour une utilisation dans les cultures susmentionnées. Pour obtenir des précisions sur les exigences relatives aux utilisations, aux doses et aux méthodes d'application, aux mises en garde, aux restrictions et au port de l'équipement de protection individuelle, consulter l'étiquette du produit.

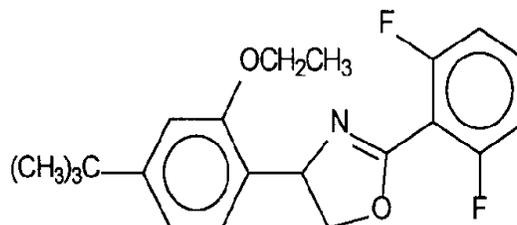
Évaluation des propriétés chimiques

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations

1.1 Description de la matière active

Matière active : Etoxazole
Utilité : Insecticide
Nom chimique :
1. Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC) : (RS)-5-tert-butyl-2-[2-(2,6-difluorophényl)-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yl]phénétole
2. Chemical Abstracts Service (CAS) : 2-(2,6-difluorophényl)-4-[4-(1,1-diméthyléthyl)-2-éthoxyphényl]-4,5-dihydrooxazole
Numéro CAS : 153233-91-1
Formule moléculaire : C₂₁H₂₃F₂NO₂
Masse moléculaire : 359,4

Formule développée :



Pureté de la matière active : 97,2 % (limites : 94,8 à 99,9 %)

1.2 Propriétés physiques et chimiques de la matière active

Produit de qualité technique – etoxazole de qualité technique

Propriété	Résultats
Couleur et état physique	Poudre cristalline blanche
Odeur	Aucune odeur évidente
Plage de fusion	101,5 à 102,5 °C
Point ou plage d'ébullition	Le produit est un solide.
Densité à 20 °C	1,2389
Pression de vapeur à 20 °C	$7,0 \times 10^{-6}$ Pa
Constante de la loi de Henry à 20 °C	$3,574 \times 10^{-2}$ Pa m ³ /mole
Spectre d'absorption ultraviolet (UV) – visible	<u>λ_{max}(nm)</u>
	Neutre 220
	272
	Acide 222,5
	272,5
	Basique 272,5
Solubilité dans l'eau	$3,99 \times 10^{-5}$ g/L dans l'eau distillée à 10 °C $7,04 \times 10^{-5}$ g/L dans l'eau distillée à 20 °C $6,69 \times 10^{-5}$ g/L dans l'eau distillée à 30 °C
Solubilité dans les solvants organiques à 20 °C	<u>Solvant</u> <u>Solubilité (g/L)</u>
	Acétone 309
	1,2-dichloroéthane 402
	Acétate d'éthyle 249
	<i>n</i> -heptane 18,7
	Méthanol 104
	Xylène 252
Coefficient de partage <i>n</i> -octanol-eau (K_{oe})	Log K_{oe} = 5,52 à 20 °C
Constante de dissociation (pK _a)	Ne se dissocie pas.

Stabilité (température, métaux)	Le produit s'est avéré stable à haute température. Le demandeur a déclaré que la stabilité de la MAQT au contact des métaux n'avait pas été testée puisqu'un tel contact est peu probable dans les conditions normales d'entreposage et d'utilisation du produit.
------------------------------------	---

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse de la matière active

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) a validé les méthodes fournies pour l'analyse de la matière active et des impuretés dans l'etoxazole de qualité technique et les a jugées acceptables comme méthodes de dosage.

Évaluation sanitaire

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Sommaire toxicologique

L'ARLA a examiné en détail la base de données toxicologiques concernant l'etoxazole. La base de données est complète; elle comprend l'ensemble des études toxicologiques actuellement exigées aux fins de l'évaluation des risques. Les études ont été effectuées conformément aux protocoles d'essai actuellement reconnus à l'échelle internationale et aux bonnes pratiques de laboratoire. L'ARLA estime que la qualité scientifique des données est élevée et que la base de données peut être utilisée pour caractériser la majorité des effets toxiques qui pourraient résulter d'une exposition à ce produit chimique antiparasitaire.

L'etoxazole a été absorbé rapidement et modérément par le tractus gastro-intestinal des rats après l'administration de doses par voie orale. Le degré d'absorption était approximativement deux fois plus élevé chez les mâles que chez les femelles, mais on n'a constaté aucune différence importante entre les sexes pour ce qui est du profil d'excrétion. La saturation d'absorption était atteinte à des doses élevées (500 mg/kg p.c./j). L'excrétion par les matières fécales constituait le principal mode d'élimination et était pratiquement terminée à la 120^e heure après l'administration du produit. Le composé d'origine était le principal produit dans les matières fécales. Bien qu'une très petite quantité d'etoxazole ait été retenue dans les tissus, l'exposition répétée chez des rats a indiqué un certain potentiel d'accumulation du produit.

L'etoxazole a présenté une toxicité faible à la suite de l'administration d'une dose unique par voie orale. À la suite de l'administration de doses répétées par voie alimentaire, il s'avère que le foie est le principal organe ciblé chez les souris, les rats et les chiens. L'hépatotoxicité s'est manifestée par une augmentation du poids et du volume du foie, une hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire ainsi que des symptômes pathologiques cliniques (taux sériques élevés des enzymes hépatiques, du cholestérol, des triglycérides et des protéines). Lors de plusieurs études, les effets sur le foie étaient bénins et considérés comme non nocifs, ce qui reflète une réponse adaptative du foie à une augmentation de la demande métabolique plutôt qu'une hépatotoxicité manifeste. La gamme des effets sur le foie et les doses produisant une

hépatotoxicité n'ont pas changé de manière importante avec la durée de l'administration des doses, bien que la gravité des lésions histopathologiques observées sur le foie ait légèrement augmenté lors de l'administration de doses sur de longues périodes. Une modification des tissus adipeux du foie n'a par exemple été observée chez les souris qu'après une exposition à de fortes doses pendant 18 mois (et chez les rats, dans la deuxième génération de l'étude sur la reproduction multigénérationnelle), et l'hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire n'a été jugée grave que chez les chiens ayant reçu des doses élevées pendant 12 mois. Généralement, à l'échelle macroscopique, la dilation du foie était plus évidente chez les femelles que chez les mâles, tandis qu'à l'échelle microscopique, l'hypertrophie hépatocellulaire était plus marquée chez les mâles. La nécrose du foie n'a été observée que chez les souris exposées à des doses proches de la dose limite. Une augmentation de la fréquence de l'hyperplasie du canal cholédoque n'a été observée qu'après deux ans chez les rates exposées à de fortes doses. Une étude spéciale a montré qu'aucun enzyme de métabolisation n'a été produit à la suite de l'exposition à l'etoxazole pendant 4 à 13 semaines.

Des modifications à la masse de certains organes (p. ex. diminution du poids des reins et de la rate chez les souris, augmentation du poids des glandes surrénales, de la thyroïde et des reins chez les rats) ont été observées à fortes doses en l'absence de signes probants de toxicité. De plus, de légers changements aux paramètres hématologiques (p. ex. augmentation du nombre de plaquettes; changement du temps de coagulation; diminution du nombre de globules rouges, des teneurs en hémoglobine et en hématocrite et du volume cellulaire moyen) ont été observés chez les rats et les chiens. Les changements concernant le poids des organes et les paramètres hématologiques n'ont pas été considérés comme reflétant une quelconque toxicité.

Des anomalies dentaires et osseuses ont été observées chez les rats après l'administration de doses répétées. Elles comprenaient un allongement des incisives supérieures après l'administration de doses subchroniques et un allongement, un blanchissement et une abrasion des incisives supérieures et inférieures ainsi qu'une amélogenèse (formation d'émail dentaire) anormale sur les incisives supérieures après l'administration de doses sur de longues périodes. Un épaissement et une hyperplasie de l'os pariétal ont été observés chez les rats après l'administration chronique de doses maximales d'essai (DME).

Des effets sur les organes du système reproducteur ont été observés chez les chiens et les rats après l'administration de doses répétées. On a noté aussi une diminution du poids de la prostate et une atrophie de l'épithélium glandulaire de la prostate chez les chiens mâles. Chez le rat mâle, une augmentation équivoque de l'incidence de l'atrophie des canalicules séminifères a été observée après l'administration chronique de doses. Cependant, des études spéciales visant à examiner la fonction testiculaire chez le rat ont montré que l'administration de doses d'etoxazole n'affectait pas la prolifération des cellules interstitielles du testicule après 4 à 13 semaines d'exposition et qu'elle n'avait pas non plus d'impact significatif sur la concentration dans le sang des hormones mâles de la reproduction, l'histologie des testicules et des épидидymes, ou la spermatogenèse après l'administration de doses durant 13 semaines chez le rat.

Aucun effet sur la reproduction n'a été observé lors de l'étude de la reproduction multigénérationnelle chez le rat. Cependant, il y a eu une augmentation du taux de mortalité des petits au début de l'allaitement chez les deux générations lorsque la DME était administrée. Une

augmentation de la mortalité chez les chiots ainsi que la présence de chiots morts dans certaines portées ont été observées à la DME. De plus, à cette dose, l'indice de viabilité au jour 4 de l'allaitement était inférieur aux valeurs historiques se rapportant aux groupes témoins. Chez les parents, les effets de l'administration de doses élevées ont été limités à des changements non nocifs au poids des organes (augmentation du poids du foie chez les mâles et du poids des glandes surrénales chez les femelles) chez la première génération et à une légère hépatotoxicité chez les mâles (augmentation du poids du foie, légères modifications à la teneur en graisses des hépatocytes centrolobulaires chez deux mâles) de la deuxième génération.

Aucun signe de toxicité sur le plan du développement n'a été observé lorsque des rates gravides ont été exposées à la dose limite (1 000 mg/kg p.c./j) pendant la période d'intense organogénèse. Une légère réduction du poids corporel et de la consommation d'aliments a été observée à cette dose chez les mères. Chez les lapins, des variations squelettiques (augmentation de l'incidence d'une 27^e vertèbre antéro-sacrée et d'une 27^e vertèbre antéro-sacrée avec une 13^e côte) ont été notées chez les fœtus à la suite d'une exposition prénatale à l'etoxazole à la dose limite. Cette exposition a provoqué une dilation du foie chez deux femelles gravides ainsi qu'une diminution du poids corporel.

Les observations cliniques effectuées au cours des études portant sur l'administration de doses répétées n'ont pas révélé de signe de neurotoxicité. De plus, une batterie d'observations fonctionnelles effectuée à l'issue de la première année de l'étude de deux ans chez les rats, et qui incluait une évaluation de l'activité motrice, de la force de préhension et de la réaction sensorimotrice à des stimuli, n'a permis de mettre en évidence une quelconque neurotoxicité.

Dans l'ensemble, l'etoxazole ne semble pas être génotoxique. Des résultats négatifs ont été obtenus à l'issue d'une batterie d'études de génotoxicité in vitro et in vivo, à l'exception de réactions positives et de réactions équivoques pour des mutations génétiques dans des lymphomes de souris en présence et en l'absence d'activation métabolique externe, respectivement. Il a fallu mener une seconde étude sur la cancérogénicité chez le rat et chez la souris en raison de l'administration de doses inadéquates durant la première étude. Lors de la seconde étude sur la cancérogénicité chez la souris, la dose administrée ne s'est toujours pas révélée suffisante pour produire des effets nocifs. Cependant, compte tenu des résultats d'une évaluation fondée sur le poids de la preuve, l'étude a été considérée acceptable pour l'évaluation de la cancérogénicité chez la souris. Dans l'ensemble, aucun signe de cancérogénicité n'a pu être mis en évidence chez le rat ou la souris après examen des résultats de l'ensemble de ces études.

Les résultats des essais de toxicité aiguë et d'administration de doses répétées d'etoxazole menés en laboratoire sur des animaux ainsi que les critères d'effet toxicologique utilisés pour l'évaluation des risques pour la santé humaine sont résumés dans les tableaux 1, 2 et 3 de l'annexe I.

Lors de l'évaluation des risques d'exposition professionnelle, en milieu résidentiel et alimentaire aux produits contenant de l'etoxazole, le facteur d'incertitude (FI) standard de 100 a été appliqué pour tenir compte des extrapolations interspécifiques et de la variabilité intraspécifique. D'autres facteurs peuvent également être appliqués, au besoin, pour protéger la population contre certains critères d'effet toxicologique pertinents ou une quelconque incertitude concernant des données.

3.1.1 Caractérisation des risques selon la LPA

Pour l'évaluation des risques associés à la présence éventuelle de résidus dans les aliments ou à des produits utilisés à l'intérieur ou à proximité des résidences ou des écoles, la *Loi sur les produits antiparasitaires* (LPA) exige l'application d'un facteur 10 supplémentaire pour tenir compte d'une possible toxicité prénatale et postnatale ainsi que des données exhaustives concernant l'exposition des nourrissons et des enfants et la toxicité du produit à leur égard. Un facteur différent pourra être jugé approprié selon les données scientifiques fiables dont on dispose.

Pour ce qui est de l'exhaustivité de la base de données sur la toxicité à l'égard des nourrissons et des enfants, la base de données contient l'ensemble des études exigées, notamment les études de toxicité sur le plan du développement chez les rats et les lapins et l'étude de toxicité sur le plan de la reproduction chez les rats.

En ce qui concerne les préoccupations concernant l'évaluation des risques à l'égard des nourrissons et des enfants, on n'a observé aucun signe d'augmentation de la sensibilité à la suite d'une exposition in utero chez les rats et les lapins dans le cadre des études de toxicité sur le plan du développement. Cependant, un grave critère d'effet toxicologique (réduction de la viabilité) a été observé chez les petits dans le cadre de l'étude de l'effet sur la reproduction sur plusieurs générations malgré l'absence d'effets nocifs sur les parents. D'après ces renseignements, le facteur de 10 exigé aux termes de la LPA a été retenu.

3.2 Détermination de la dose de référence aiguë

Aucune dose de référence aiguë (DARf) n'a été établie car aucun critères d'effet toxicologique préoccupant attribuable à une dose unique administrée par voie orale n'a été relevé. Lors de l'étude de toxicité sur le plan du développement chez les lapins, la dose sans effet nocif observé (DSENO) sur le développement de 200 mg/kg p.c./j était fondée sur une augmentation de l'incidence des variations squelettiques (27 vertèbres antéro-sacrées et 27 vertèbres antéro-sacrées avec une 13^e côte) chez les fœtus à la dose minimale entraînant un effet nocif observé (DMENO) de 1 000 mg/kg p.c./j (dose limite). Même si ces effets sur le développement peuvent être attribués à une exposition unique, l'ARLA a jugé que la quantification du risque d'effet aigu n'était pas nécessaire puisque les effets observés se sont avérés mineurs et n'ont été observés qu'à la dose limite (1 000 mg/kg p.c./j).

3.3 Détermination de la dose journalière admissible

La dose journalière admissible (DJA) recommandée pour l'etoxazole est de 0,028 mg/kg p.c./j. L'étude la plus appropriée pour le choix d'un critère d'effet toxicologique pour l'exposition alimentaire chronique s'est avérée être l'étude de toxicité pour la reproduction chez les rats, dans le cadre de laquelle les auteurs ont trouvé une DSENO de 28 mg/kg p.c./j chez les petits à la lumière d'une augmentation de la mortalité des petits entre les jours 0 et 4 de la période d'allaitement et d'une réduction de l'indice de viabilité observé pour une DMENO de 139 mg/kg p.c./j.

Même si l'étude d'un an menée sur les chiens a donné la plus basse valeur de DSENO de la base de données (4,6 mg/kg p.c./j), les résultats n'ont pas été retenus pour la détermination de la DJA puisque cette valeur ne protégerait plus contre le critère d'effet toxicologique préoccupant (moindre viabilité des petits).

Des facteurs d'incertitude de 10 ont été utilisés pour l'extrapolation interspécifique et pour la variabilité intraspécifique lors de la détermination de la DJA. Comme indiqué plus haut dans la section portant sur la caractérisation des risques selon la LPA, le facteur prescrit par la LPA de 10 a été retenu. On obtient donc un facteur global (FG) de 1 000.

La DJA est calculée selon l'équation suivante :

$$DJA = \frac{DSENO}{FG} = \frac{28 \text{ mg/kg p.c./j}}{1\ 000} = 0,028 \text{ mg/kg p.c./j d'etoxazole}$$

La DJA choisie offre une marge de 164 par rapport à la plus faible DSENO de la base de données (4,6 mg/kg p.c./j pour l'étude d'un an sur les chiens), une marge supérieure à 4 000 par rapport à la DSENO (64 mg/kg p.c./j) pour les anomalies dentaires chez le rat, et une marge supérieure à 13 000 par rapport à la DSENO (200 mg/kg p.c./j) pour les variations squelettiques chez le lapin constatées lors de l'étude de toxicité sur le plan du développement.

3.4. Évaluation de l'exposition par la voie alimentaire

La nature qualitative de l'etoxazole dans les animaux d'élevage et les végétaux est adéquatement comprise à l'examen des résultats des études présentées sur la métabolisation du produit chez la chèvre et la poule et sur sa métabolisation dans le coton, les oranges, les aubergines et les pommes. La voie de métabolisation générale chez la poule et la chèvre fait intervenir un clivage de la molécule d'origine (suivi d'une oxydation supplémentaire chez la poule) et la formation de divers métabolites. Chez les végétaux, la photooxydation de la molécule donne lieu à une ouverture plus poussée du cycle oxazole et à la formation de toute une gamme de métabolites. Les résultats de ces études ont permis de caractériser les résidus d'etoxazole dans et sur les tissus des végétaux et des animaux d'élevage, comme le résume le tableau 4 de l'annexe I.

Les méthodes analytiques (ARLA n° 1551094; 1551093; 1551092) faisant appel à la chromatographie en phase gazeuse avec détecteur à ionisation de flamme spécifique à l'azote et au phosphore (CPG – DAP) ou à la chromatographie en phase gazeuse couplée à un discriminateur de masse (CPG – DDM) sont adéquates pour doser les résidus d'etoxazole dans et sur les cultures importées. Ces méthodes ayant été validées comme étant acceptables et ayant fait l'objet d'une validation par un laboratoire indépendant, elles ont été jugées adéquates pour la collecte de données et l'application de la loi.

La stabilité à l'entreposage de l'etoxazole à l'état congelé a été montrée dans plus de cinq matrices différentes et va de 2 à 17 mois. On peut donc conclure de manière certaine que la

teneur en résidus ne diminuera pas de plus de 30 % dans les conditions actuelles d'entreposage des échantillons.

Les essais sur les cultures ont été effectués dans des régions de culture représentatives de l'Accord de libre-échange nord-américain (ALENA) sur des raisins, des pommes, des poires, des amandes, des pacanes, des fraises et du coton. Les essais ont été effectués en utilisant deux fois les doses maximales indiquées sur l'étiquette parce qu'ils ont été faits avant que les États-Unis ne déterminent qu'une application unique par saison était suffisante. Les données provenant des États-Unis sur les cultures représentatives requises pour le groupe de cultures 11 (fruits à pépins) et le groupe de cultures 14 (noix) ont été présentées et résumées dans le tableau 5 de l'annexe I.

Les études sur la transformation alimentaire ont été effectuées sur le coton, les pommes et les raisins. Des concentrations mesurables n'ont été observées que dans le jus de raisin (1,2 fois la dose maximale) et les raisins secs (4,7 fois la dose maximale). Une LMR ne sera cependant requise que pour les raisins secs (1,5 ppm); la LMR établie pour le raisin devrait assurer une protection adéquate contre la présence de résidus dans le jus de raisin. Les facteurs applicables à la transformation alimentaire pour le jus de pomme et l'huile de graines de coton étaient de 0,01 et de 0,17, respectivement; aucune LMR ne sera donc requise pour les produits transformés de coton et de pommes.

Compte tenu des données sur les résidus fournies, les LMR recommandées pour les résidus d'étoxazole dans et sur les fruits à pépins (groupe de cultures 11), les noix (groupe de cultures 14), les raisins, les fraises et le coton importés sont celles figurant dans le tableau 6 de l'annexe I.

L'évaluation de l'exposition chronique de base par voie alimentaire, dans laquelle on utilise des estimations relatives à la consommation avec les LMR proposées, montre que la consommation des cultures importées susmentionnées, traitées à l'étoxazole selon les bonnes pratiques agricoles (BPA), ne posera aucun risque pour la santé humaine, quel que soit la sous-population considérée, notamment les nourrissons, les enfants et les personnes âgées (tableau 7 de l'annexe I).

Évaluation environnementale et évaluation de la valeur

Aucune évaluation environnementale ni évaluation de la valeur ne sont requises pour les demandes visant à établir des LMR pour les produits importés.

Conclusion

La base de données toxicologiques soumise pour l'etoxazole permet de caractériser adéquatement la majorité des effets toxiques susceptibles de résulter de l'exposition humaine à l'etoxazole. Lors des études subchroniques et chroniques menées sur des animaux de laboratoire, la principale cible du produit s'est avérée être le foie. Aucun signe de cancérogénicité n'a été noté chez le rat et la souris après l'administration de doses sur de longues périodes. Aucun signe de sensibilité accrue n'a été mis en évidence lors des études de toxicité sur le plan du développement, mais les effets observés chez les petits se sont révélés plus graves que les effets observés chez les parents lors de l'étude de toxicité sur le plan de la reproduction. L'etoxazole ne s'est avéré ni génotoxique ni neurotoxique.

Après examen de l'ensemble des données disponibles, des LMR ont été proposées pour les résidus d'etoxazole présents dans et sur des graines de coton, des fraises, des raisins, des pommes, des poires, des pacanes et des amandes importés et sont résumées dans le tableau suivant. Les résidus d'etoxazole présents dans et sur les cultures importées mentionnées ne poseront de risque inacceptable pour aucune sous-population, y compris les nourrissons, les enfants, les adultes et les personnes âgées.

LMR proposées

Culture	LMR proposée (ppm)
Graines de coton	0,05
Fraises	0,50
Raisins	0,50
Pommes	0,20
Poires	
Pacanes	0,01
Amandes	

Liste des abréviations

ALENA	Accord de libre-échange nord-américain
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
atm	atmosphère
AUS	azote uréique du sang
BPA	Bonnes pratiques agricoles
CAS	Chemical Abstracts Service
CPG – DAP	chromatographie en phase gazeuse avec détecteur à ionisation de flamme spécifique, à l'azote et au phosphore
CPG – DDM	chromatographie en phase gazeuse couplée à un discriminateur de masse
DAAR	délai d'attente avant récolte
DARf	dose aiguë de référence
DJA	dose journalière admissible
DL	dose létale
DME	dose maximale d'essai
DMENO	dose minimale entraînant un effet nocif observé
DSENO	dose sans effet nocif observé
FG	facteur global
FI	facteur d'incertitude
GPT	glutamate pyruvate transaminase
IUPAC	Union internationale de chimie pure et appliquée
K_{oe}	coefficient de partage <i>n</i> -octanol-eau
LD	limite de détection
LMR	limite maximale de résidus
LPA	<i>Loi sur les produits antiparasitaires</i>
LQ	limite de quantification
m.a.	matière active
MAQT	Matière active de qualité technique
MPEET	moyenne la plus élevée des essais sur le terrain
nm	nanomètre
p.c.	poids corporel
Pa	Pascal
PhoA	phosphatase alcaline
pK_a	constante de dissociation
SGTO	sérum glutamo-oxalacétique transaminase
TGI	tractus gastro-intestinal
UV	ultraviolet

Annexe I Tableaux

TABLEAU 1. Toxicité aiguë par voie orale de l'etoxazole et de ses métabolites

Type d'étude	Espèce	Résultats	Commentaire	Référence (n° de l'ARLA)
Toxicité aiguë de l'etoxazole				
Orale	Rat	DL ₅₀ > 5 000 mg/kg p.c.	FAIBLE TOXICITÉ	1550981
Orale	Souris	DL ₅₀ > 5 000 mg/kg p.c.	FAIBLE TOXICITÉ	1550982
Toxicité aiguë des métabolites et des impuretés				
Orale – R3	Rat	DL ₅₀ > 5 000 mg/kg p.c.	FAIBLE TOXICITÉ	1550983
Orale – R7	Rat	DL ₅₀ > 5 000 mg/kg p.c.	FAIBLE TOXICITÉ	1550984
Orale – R7	Rat	DL ₅₀ > 5 000 mg/kg p.c.	FAIBLE TOXICITÉ	1550985

TABLEAU 2. Profil de toxicité de l'etoxazole de qualité technique

Type d'étude	Espèce	Résultats ¹ (mg/kg/j chez les M/F)	Référence (n° de l'ARLA)
Alimentaire, 28 j	Rat	<p>La DSENO et la DMENO n'ont pas été établies car il s'agit d'une étude de détermination des doses, considérée comme complémentaire.</p> <p>Aucun effet nocif n'a été observé à 30-32 mg/kg p.c./j chez les M/F.</p> <p>Les effets suivants ont été observés à la dose supérieure suivante de 151-161 mg/kg p.c./j chez les M/F : augmentation des triglycérides (F); augmentation du cholestérol (F); augmentation de l'AUS (M); dilatation du foie; augmentation du poids du foie; hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire; augmentation du poids des glandes surrénales (M).</p>	1550994
Alimentaire, 28 j Étude spéciale visant à évaluer la fonction testiculaire	Rat	<p>Dans l'ensemble, on n'a pas observé d'effet lié au traitement sur la fonction testiculaire (taux sériques d'estradiol, de prolactine, d'hormone lutéinisante et de testostérone; examen microscopique des testicules et des épидидymes; indice cellulaire des cellules germinales; prolifération des cellules interstitielles du testicule) jusqu'à une dose de 64 mg/kg p.c./j.</p>	1551005

Type d'étude	Espèce	Resultats ¹ (mg/kg/j chez les M/F)	Référence (n° de l'ARLA)
Alimentaire, 90 j	Rat	<p>DSENO (M) : 61,8 mg/kg p.c./j DMENO (M) : 184 mg/kg p.c./j, compte tenu de la diminution de l'hématocrite et de l'hémoglobine, de l'augmentation du cholestérol, de l'augmentation du poids du foie, de la dilatation du foie et de l'hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire.</p> <p>DSENO (F) : 205 mg/kg p.c./j (DME) DMENO (F) : non établie, aucun effet nocif n'ayant été observé jusqu'à la DME</p>	1550998
Alimentaire, 90 j	Rat	<p>DSENO : non établie, puisque des effets nocifs ont été observés à la dose minimale d'essai. DMENO : 300-337 mg/kg p.c./j chez les M/F, compte tenu de la diminution de l'hématocrite et du volume cellulaire moyen (M); diminution du temps de prothrombine (F); augmentation du cholestérol; augmentation des protéines totales (M) et de la globuline; augmentation du nombre de plaquettes (F); augmentation du poids du foie; et hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire.</p>	1550993
Alimentaire, 90 j Étude spéciale visant à évaluer la prolifération des cellules interstitielles du testicule	Rat	Aucun effet attribuable au traitement sur la prolifération des cellules interstitielles jusqu'à une dose de 184 mg/kg p.c./j.	1551000
Alimentaire, 90 j Étude spéciale visant à évaluer l'induction des enzymes du foie	Rat	Aucune induction des enzymes du foie (cytochrome P450, éthoxycoumarine-O-déalkylase, pentoxyrésorufine-O-déalkylase) jusqu'à la dose de 201-134 mg/kg p.c./j chez les M/F.	1550995
Alimentaire, 28 j	Souris	<p>La DSENO et la DMENO n'ont pas été établies car il s'agit d'une étude de détermination des doses, considérée comme complémentaire.</p> <p>Aucun effet nocif n'a été observé à 239-294 mg/kg p.c./j chez les M/F.</p> <p>Les effets suivants ont été observés à la dose supérieure suivante de 1465-1476 mg/kg p.c./j chez les M/F : diminution du poids corporel et de l'efficacité de la transformation des aliments (M); augmentation de la PhoA (M), du SGTO et de la GPT; augmentation des triglycérides (F); augmentation du poids du foie; foie de couleur foncée, diminution du poids du foie (M).</p>	1550996

Type d'étude	Espèce	Resultats ¹ (mg/kg/j chez les M/F)	Référence (n° de l'ARLA)
Alimentaire, 90 j	Souris	DSENO : 214-251 mg/kg p.c./j chez les M/F DMENO : 878-995 mg/kg p.c./j chez les M/F, compte tenu de l'augmentation des triglycérides (F); augmentation de la PhoA, de la GPT (F) et du SGTO (F); augmentation du poids du foie; hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire; nécrose hépatocellulaire dans la région entourant la veine porte; diminution du poids des reins (M).	1550992
Alimentaire, 28 j	Chien	La DSENO et la DMENO n'ont pas été établies car il s'agit d'une étude de détermination des doses, considérée comme complémentaire. Les effets nocifs observés à 31-36 mg/kg p.c./j chez les M/F, c'est-à-dire la dose minimale d'essai, comprenaient notamment : augmentation de la PhoA, augmentation du poids du foie et hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire.	1551001
Alimentaire, 90 j	Chien	DSENO : 5,3-5,4 mg/kg p.c./j chez les M/F DMENO : 53,7-55,9 mg/kg p.c./j chez les M/F, compte tenu des selles glaireuses (M); augmentation des triglycérides (M); augmentation de la PhoA; augmentation du poids du foie; tuméfaction hépatocellulaire centrolobulaire; diminution du poids de la prostate; atrophie des cellules acineuses de la prostate.	1551003
Alimentaire, 1 an	Chien	DSENO : 4,6-4,8 mg/kg p.c./j chez les M/F DMENO : 23,5-23,8 mg/kg p.c./j chez les M/F, compte tenu de l'augmentation de la PhoA; dilatation du foie (F); augmentation du poids du foie; tuméfaction hépatocellulaire centrolobulaire.	1551002
Cancérogénicité (alimentaire, 18 mois)	Souris	DSENO : 241-243 mg/kg p.c./j chez les M/F DMENO : non établie, aucun effet nocif n'ayant été observé.	1551009 1551010 1551011 1551012
Cancérogénicité (alimentaire, 18 mois)	Souris	DSENO (M) : 243 mg/kg p.c./j DMENO (M) : 484 mg/kg p.c./j, compte tenu de l'augmentation du poids du foie et de modifications à la teneur en graisses des hépatocytes centrolobulaires. DSENO (F) : 482 mg/kg p.c./j, c'est-à-dire la DME DMENO (F) : non établie, aucun effet nocif n'ayant été observé.	1551016 1551017

Type d'étude	Espèce	Resultats ¹ (mg/kg/j chez les M/F)	Référence (n° de l'ARLA)
Exposition chronique et cancérogénicité (alimentaire, 2 ans)	Rat	DSENO : 64,4/64,5 mg/kg p.c./j chez les M/F DMENO : non établie, aucun effet nocif n'ayant été observé.	1551018 1551019 1001021 1551022 1551024 1551025
Exposition chronique et cancérogénicité (alimentaire, 2 ans)	Rat	DSENO : 1,8-2,1 mg/kg p.c./j chez les M/F DMENO : 187-216 mg/kg p.c./j chez les M/F, compte tenu de l'émaciation (F); anomalies dentaires; diminution du poids corporel et prise de poids corporel; diminution de l'hématocrite (F), de l'hémoglobine (F) et du volume cellulaire moyen (M); augmentation du nombre de plaquettes (F); augmentation du temps de thromboplastine partielle activée (M) et augmentation du cholestérol (M); augmentation des protéines totales et de l'albumine; augmentation du poids de la thyroïde (M); augmentation du poids du foie; amélogenèse anormale des incisives supérieures.	1551006 1551008
Reproduction, deux générations	Rat	Toxicité pour les parents : DSENO (M) : 35,6 mg/kg p.c./j DMENO (M) : 157 mg/kg p.c./j, compte tenu de l'augmentation du poids du foie et de modifications à la teneur en graisses des hépatocytes centrolobulaires. DSENO (F) : 159 mg/kg p.c./j DMENO (F) : non établie, aucun effet nocif n'ayant été observé. Toxicité pour les petits : DSENO : 28,2-33,4 mg/kg p.c./j chez les M/F DMENO : 139-159 mg/kg p.c./j chez les M/F, compte tenu de l'augmentation de la mortalité des chiots pour DL 0-4 Toxicité sur le plan de la reproduction : DSENO : 139-159 mg/kg p.c./j chez les M/F DMENO : non établie, aucun effet nocif n'ayant été observé sur le plan de la reproduction.	1551030

Type d'étude	Espèce	Resultats ¹ (mg/kg/j chez les M/F)	Référence (n° de l'ARLA)
Toxicité sur le plan du développement	Rat	Mère : DSENO : 200 mg/kg p.c./j DMENO : 1 000 mg/kg p.c./j, compte tenu de l'augmentation de la consommation d'aliments et de la prise de poids corporel durant le traitement. Développement : DSENO : 1 000 mg/kg p.c./j DMENO : non établie, aucun effet nocif n'ayant été observé.	1551032
Toxicité sur le plan du développement	Lapin	Mère : DSENO : 200 mg/kg p.c./j DMENO : 1 000 mg/kg p.c./j, compte tenu de la diminution de la prise de poids corporel, de la diminution du poids corporel et de la dilatation du foie. Développement : DSENO : 200 mg/kg p.c./j DMENO : 1 000 mg/kg p.c./j, compte tenu de l'augmentation de la fréquence des variations squelettiques (27 ^e vertèbre antéro-sacrée et 27 ^e vertèbre antéro-sacrée avec 13 ^e côte).	1551036
Mutation génétique inverse – MAQT	<i>S. thypimurium</i> , <i>E. Coli</i>	Négatif	1551037 1551038
Mutation génétique inverse – R3	<i>S. thypimurium</i> , <i>E. Coli</i>	Négatif	1551040
Mutation génétique inverse – R7	<i>S. thypimurium</i> , <i>E. Coli</i>	Négatif	1551039
Mutation génétique inverse – 2,5 YI	<i>S. thypimurium</i> , <i>E. Coli</i>	Négatif	1551041
Mutations in vitro sur cellules de mammifères	Cellules de lymphome de souris	Positif en présence d'une activation métabolique Équivoque en l'absence d'activation métabolique	1551042
Synthèse non programmée de l'ADN in vitro et in vivo	Hépatocytes de rat	Négatif/Positif	1551043
Aberrations chromosomiques in vitro – cellules de mammifères	Cellules pulmonaires de hamster chinois	Négatif/Positif	1551045
Cytogénétique de cellules de mammifères in vivo	Souris	Négatif/Positif	1551044
Métabolisme		Absorption L'absorption a été rapide mais modérée à faibles doses (48 – 68 %) et limitée à des doses plus	1551046 1551048

Type d'étude	Espèce	Resultats ¹ (mg/kg/j chez les M/F)	Référence (n° de l'ARLA)
		<p>élevées (15 – 19 %), ce qui indique une saturation de l'absorption. L'absorption systémique a été plus élevée chez les mâles (2 – 3X) que chez les femelles.</p> <p>Distribution La radioactivité résiduelle dans les tissus et la carcasse à la 168^e heure suivant l'exposition représentait 0,06 à 0,76 % de la dose. La radioactivité la plus intense a été observée dans les tissus entre 3 et 6 h après l'exposition. Mis à part le TGI, la radioactivité s'est révélée plus élevée dans le foie, les ganglions lymphatiques, la thyroïde et les tissus adipeux et elle était moindre dans le cerveau. L'intensité de la radioactivité dans les tissus des mâles était généralement 1,5 à 2 fois plus élevée que chez les femelles. L'exposition répétée des rats a mis en évidence la possibilité d'accumulation.</p> <p>Excrétion L'excrétion par les matières fécales constituait la voie principale d'élimination. L'excrétion était pratiquement complète à la 120^e heure suivant l'exposition. Dans le groupe exposé à une faible dose, 77 à 88 % de la dose a été retrouvée dans les matières fécales et 8 à 17 %, dans l'urine. Dans le groupe exposé à une forte dose, 91 à 94 % de la dose a été retrouvée dans les matières fécales et 2 à 3 %, dans l'urine.</p> <p>Métabolisation L'etoxazole a été principalement éliminé par les matières fécales sous la forme du composé d'origine (18 à 29 % de la dose dans les matières fécales après une exposition à une faible dose et 75 à 80 % après une exposition à une forte dose). Deux autres métabolites mineurs ont été identifiés dans les matières fécales (R13 et R7). Deux métabolites ont été identifiés dans l'urine des rats ayant reçu une dose de butyl-phényle (R24 et Met 1); un métabolite a été identifié dans l'urine des rats exposés à l'oxazole (R11). Aux faibles doses, la concentration de Met 1 était plus élevée dans l'urine des mâles que dans celle des femelles, alors que la concentration de R24 était plus élevée dans l'urine des femelles que dans celle des mâles. Deux autres métabolites mineurs ont</p>	

Type d'étude	Espèce	Résultats ¹ (mg/kg/j chez les M/F)	Référence (n° de l'ARLA)
		<p>été identifiés dans la bile (R2 et Met 4). Le composé d'origine et le métabolite R2 ont été détectés dans le plasma à Tmax (les concentrations du composé d'origine étaient plus élevées chez les femelles, tandis que les concentrations de R2 étaient plus élevées chez les mâles). Le composé d'origine et cinq métabolites (R2, R6, R16, R24 et Met 1) ont été détectés dans le foie (Met 1 et R24 n'ont été détectés que dans le foie des rats ayant été exposé au butyl-phényle).</p> <p>La biotransformation de l'etoxazole chez les rats fait principalement intervenir l'hydroxylation du cycle 4,5-dihydrooxazole suivie du clivage de la molécule d'origine et de l'hydroxylation de la chaîne latérale butyle tertiaire.</p>	

¹ Effets observés chez les mâles et les femelles, à moins d'indications contraires.

TABLEAU 3. Critères d'effet toxicologique à utiliser pour l'évaluation des risques présentés par l'etoxazole

Scénario d'exposition	Dose (mg/kg p.c./j)	Étude	Critère d'effet toxicologique	FG ¹
Chronique, alimentaire	DSENO = 28	Reproduction multigénérationnelle	Diminution de la viabilité des petits, DL 0-4	1 000
DJA = 0,028 mg/kg p.c./j				

¹ FG = facteur global

TABLEAU 4. Sommaire de la définition des résidus d'etoxazole

Matrice		Évaluation de l'exposition alimentaire	Application	Référence (ARLA n°)
Végétaux	Pommes, oranges, aubergines et graines de coton	Ettoxazole	Ettoxazole	1551065, 1551067 1551069, 1551070
Animaux d'élevage – ruminants	Muscles, tissus adipeux, lait	Ettoxazole	Ettoxazole	1551061
	Foie, reins	Ettoxazole, métabolite 1	Ettoxazole	
Animaux d'élevage – volaille	Muscles, tissus adipeux, œufs	Ettoxazole	Ettoxazole	1551062
	Foie, blancs d'œufs	Ettoxazole, métabolite R-16	Ettoxazole	

TABLEAU 5. Sommaire des données sur les résidus issues des essais au champ menés avec l'étoxazole

Denrée ¹	Formulation	Dose totale (g m.a./ha)	DAAR ² (jours)	Concentration de résidus					
				n	Min.	Max.	MPEET ³	Moyenne	Écart type
Fruits à pépins (groupe de cultures 11) – dose figurant sur l'étiquette américaine : 101 à 151 g m.a./ha/saison; DAAR = 14									
Poires	72 % WDG	299 – 308	28	6	0,032	0,108	0,102	0,058	0,034
Poires	72 % WDG	301	14	2	0,135	0,143	--	--	--
Pommes	72 % WDG	293 – 304	27 – 29	16	0,017	0,070	0,068	0,041	0,016
Pommes	72 % WDG	302	14	2	0,019	0,048	--	--	--
Commentaire : La majorité des essais sur les fruits à pépins ont été effectués conformément au profil d'emploi homologué pour la première fois aux États-Unis (DAAR de 28 jours). Une proposition de modification à l'étiquette a été présentée par le demandeur pour faire passer le DAAR de 28 à 14 jours après la fin des essais au champ. La réduction du DAAR étant accompagnée par la réduction du nombre d'applications du produit par saison, passant de 2 à 1, la concentration des résidus présents dans et sur les fruits à pépins récoltés 14 jours après l'application ne devrait pas dépasser la LMR de 0,20 ppm. Par conséquent, même si la majorité des données sur les résidus reflète une DAAR de 28 jours, les résidus résultant d'un traitement à 101 – 151 g m.a./ha/saison suivi d'un DAAR de 14 jours ne dépasseront pas la LMR proposée.									
Noix (groupe de cultures 14) – dose figurant sur l'étiquette américaine : 101 à 151 g m.a./ha/saison; DAAR = 28									
Pacanes	72 % WDG	297 – 306	28	10	< 0,01	< 0,01	--	--	--
Amandes	72 % WDG	302 – 307	28	10	< 0,01	0,01	0,01	--	--
Raisins – dose figurant sur l'étiquette américaine : 101 à 151 g m.a./ha/saison; DAAR = 14									
Raisins	72 % WDG	296 – 310	13 – 14	24	< 0,005	0,330	0,270	0,058	0,071
Fraises – dose figurant sur l'étiquette américaine : 101 à 151 g m.a./ha/saison; DAAR = 1									
Fraises	72 % WDG	299 – 305	1	12	0,028	0,318	0,304	0,115	0,105
Coton - taux maximal proposé sur l'étiquette aux É.-U. : 33 à 50 g m.a./ha/saison									
Graines de coton	80 % WP	99 – 103	27 – 28	14	< 0,01	0,017	0,014	< 0,01	0,004

¹ Données sur les résidus provenant de l'analyse d'aliments transformés destinés à la consommation humaine ou animale (coton, pommes, raisins) et des essais au champ (raisins, pommes, fraises, poires, amandes et pacanes) : ARLA n° 1551103, 1551104, 1551105, 1551106, 1551107, 1551109 et 1551111

² Délai d'attente avant récolte

³ Moyenne la plus élevée des essais sur le terrain

TABLEAU 6. Calcul des LMR d'etoxazole

Culture	Formulation	Dose (g m.a./ha)	DAAR	n	LMR calculée (ppm)	Tolérance aux États-Unis (ppm)	LMR proposée (ppm)
Graines de coton	80 % WP	99 – 103	27 – 28	14	0,02	0,05	0,05
Fraises	72 % WDG	299 – 305	0 – 1	12	0,45	0,50	0,50
Raisins	72 % WDG	296 – 310	13 – 14	24	0,30	0,50	0,50
Pommes	72 % WDG	293 – 304	28 – 29	16	0,15	Fruits à pépins (groupe de cultures 11) 0,20	Fruits à pépins (groupe de cultures 11) 0,20
Poires	72 % WDG	301 – 308	28	6	0,20		
Pacanes	72 % WDG	297 – 306	28	10	n.d.	Noix (groupe de cultures 14) 0,01 (LQ)	Noix (groupe de cultures 14) 0,01 (LQ)
Amandes	72 % WDG	301 – 307	28	10	n.d.		

n.d. non disponible

TABLEAU 7. Résumé de l'exposition chronique par voie alimentaire à l'etoxazole et des risques connexes

Sous-groupe de population	DJA (de base) (%)
Population totale	2,6
Tous les nourrissons < 1 an	4,5
Enfants de 1 à 2 ans	11,8
Enfants de 3 à 5 ans	8,1
Enfants de 6 à 12 ans	3,6
Jeunes de 13 à 19 ans	1,5
Adultes de 20 à 49 ans	1,7
Adultes de 50 ans et plus	2,0
Femmes de 13 à 49 ans	1,6

Références

A. Liste d'études et de renseignements présentés par le titulaire

Chimie

N° de document de l'ARLA	Référence
1550954	2008, Chemistry Requirements for the Registration of Etoxazole Technical, DACO: 2.1,2.2,2.3,2.3.1,2.4,2.5,2.6,2.7,2.8,2.9 CBI
1550955	2008, 2.11.1-Manufacturing Summary, DACO: 2.11.1 CBI
1550956	2000, Product Identity and Composition; Description of Materials Used to Produce the Product; Description of Production Process for the Technical YI-5301; Discussion of Formation of Impurities, [CBI REMOVED], DACO: 2.11.2,2.11.3,2.11.4 CBI
1550957	2003, Analysis of Etoxazole and its Production Process Impurities in Etoxazole Technical; Certification of Ingredient Limits of Etoxazole Technical; [CBI REMOVED], DACO: 2.12.1,2.13.1,2.13.3,2.13.4 CBI
1550958	1998, Analysis of S-1283, and its Production Process Impurities in S-1283 Technical (830.1700); Certification of Ingredient Limits of S-1283 Technical (830.1750); [CBI REMOVED], DACO 2.13.1,2.13.2,2.13.3,2.13.4 CBI
1550959	1997, S-1283 (Pure) Physicochemical Properties, SMO 455/953146, MRID: 45089902, DACO: 2.14.1,2.14.10,2.14.11,2.14.13,2.14.14,2.14.2,2.14.3,2.14.4,2.14.6,2.14.7,2.14.9 CBI
1550960	1996, S-1283 (Technical) Physicochemical Properties, SMO 454/951967, MRID: 45089903, DACO: 2.14.1,2.14.14,2.14.2,2.14.3,2.14.5,2.14.8 CBI
1550961	2000, Elevated Temperature Shelf-Life Storage Stability Characteristics of Etoxazole Technical, V-99-21750, MRID: 45089904, DACO: 2.14.13,2.14.14 CBI
1550962	1997, Shelf Life Storage Stability Characteristics of S-1283 Technical Grade, V-96-11542, MRID: 45089906, DACO: 2.14.14 CBI
1550963	1997, Physical and Chemical Properties of S-1283, V-97-11541-A, MRID: 45089905, DACO: 2.14.12,2.14.6 CBI
1550964	Environmental Protection Agency, 2003, Federal Register/Vol.68, No. 187/Friday, September 26, 2003/ Rules and Regulations., Etoxazole; Pesticide Tolerance (Final Rule), DACO: 2.15,3.6,4.8,6.4,7.8 CBI
1550965	Environmental Protection Agency, 2005, Federal Register / Vol. 70, No. 138 / Wednesday, July 20, 2005 / Rules and Regulations, pg. 41619-41625, Etoxazole; Pesticide Tolerance (Final Rule), DACO: 2.15,3.6,4.8,6.4,7.8 CBI

Santé humaine et animale

N° de document de l'ARLA	Référence
1550981	1999, Acute Oral Toxicity to Rats of YI-5301, 920136D/YMA 1/AC, MRID: 45089919, DACO: 4.2.1
1550982	1999, Acute Oral Toxicity to Mice of YI-5301, 920145D/YMA 2/AC, MRID: 45089918, DACO: 4.2.1
1550983	1996, R-3: Acute Oral Toxicity to the Rat, YMA 28a/952617/AC, MRID: 45089916, DACO: 4.2.1
1550984	1996, R-7 HCl Salt Acute Oral Toxicity to the Rat, YMA 28b/952618/AC, MRID: 45089917, DACO: 4.2.1
1550985	1996, 2,5-YI: Acute Oral Toxicity to the Rat, YMA 28c/952619/AC, MRID: 45089915, DACO: 4.2.1
1550992	1994, YI-5301: 13-Week Oral Subchronic Toxicity Study in Mice, IET 92-0111, MRID: 45089936, DACO: 4.3.1
1550993	1998, S-1283: 90-Day Subchronic Oral Toxicity Study in Rats, IET 97-0027, MRID: 45089931, DACO: 4.3.1
1550994	1995, YI-5301: 13 Week Oral Subchronic Toxicity Study in Rats 4-Week Dose Range Finding Study, IET 92-0038, MRID: 45089934, DACO: 4.3.1
1550995	1995, YI-5301: 13-Week Oral Subchronic Toxicity Study in Rats Biochemical and Pathological Analyses for Hepatomegaly, IET 94-0095, MRID: 45089940, DACO: 4.3.1
1550996	1992, YI-5301: 13-Week Oral Subchronic Toxicity Study in Mice 4-Week Dose Range Finding Study, IET 92-0073, MRID: 45089938, DACO: 4.3.1
1550998	1995, YI-5301: 13-Week Oral Subchronic Toxicity Study in Rats, IET 92-0078, MRID: 45089935, DACO: 4.3.1
1551000	1996, YI-5301: 13-Week Oral Subchronic Toxicity Study in Rats Additional Study of Effect on Proliferative Activity of Testicular Interstitial Cells, IET 95-0182, MRID: 45089939, DACO: 4.3.1
1551001	1992, YI-5301: 13-Week Oral Subchronic Toxicity Study In Dogs 4-Week Dose Range Finding Study, IET 91-0119, MRID: 45089932, DACO: 4.3.2
1551002	1996, YI-5301: 12-Month Oral Chronic Toxicity Study in Dogs, IET 94-0005, MRID: 45089942, DACO: 4.3.2
1551003	1995, YI-5301: 13-Week Oral Subchronic Toxicity Study in Dogs, IET 93-0113, MRID: 45089933, DACO: 4.3.2
1551004	1999, 28-Day Repeated Dose Dermal Toxicity Study of S-1283 TG in Rats, 29830, MRID: 45089941, DACO: 4.3.5
1551005	1996, YI-5301: 4-Week Supplementary Study in Rats, IET 95-0164, MRID: 45089937, DACO: 4.3.8
1551006	2001, S-1283: 24-Month Oral Chronic Toxicity and Oncogenicity Study in Rats, IET 97-0028, MRID: 45571802, DACO: 4.4.1,4.4.2,4.4.4
1551008	2001, S-1283: 24-Month Oral Chronic Toxicity and Oncogenicity Study in Rats, IET 97-0028, MRID: 45571802, DACO: 4.4.1,4.4.2,4.4.4
1551009	1996, YI-5301: 18-Month Oral Oncogenicity Study in Mice, IET 93-0023, MRID: 45090001, DACO: 4.4.2

- 1551010 1996, YI-5301: 18-Month Oral Oncogenicity Study in Mice, IET 93-0023, MRID: 45090001, DACO: 4.4.2
- 1551011 1996, YI-5301: 18-Month Oral Oncogenicity Study in Mice, IET 93-0023, MRID: 45090001, DACO: 4.4.2
- 1551012 1996, YI-5301: 18-Month Oral Oncogenicity Study in Mice, IET 93-0023, MRID: 45090001, DACO: 4.4.2
- 1551016 2001, S-1283: 18-Month Oral Oncogenicity Study in Mice, IET 98-0045, MRID: 45571801, DACO: 4.4.2
- 1551017 2001, S-1283: 18-Month Oral Oncogenicity Study in Mice, IET 98-0045, MRID: 45571801, DACO: 4.4.2
- 1551018 1996, YI-5301: 24-Month Oral Chronic Toxicity and Oncogenicity Study in Rats, IET 92-0148, MRID: 45250903, DACO: 4.4.4
- 1551019 1996, YI-5301: 24-Month Oral Chronic Toxicity and Oncogenicity Study in Rats, IET 92-0148, MRID: 45250903, DACO: 4.4.4
- 1551021 1996, YI-5301: 24-Month Oral Chronic Toxicity and Oncogenicity Study in Rats, IET 92-0148, MRID: 45250903, DACO: 4.4.4
- 1551022 1996, YI-5301: 24-Month Oral Chronic Toxicity and Oncogenicity Study in Rats, IET 92-0148, MRID: 45250903, DACO: 4.4.4
- 1551024 1996, YI-5301: 24-Month Oral Chronic Toxicity and Oncogenicity Study in Rats, IET 92-0148, MRID: 45250903, DACO: 4.4.4
- 1551025 1996, YI-5301: 24-Month Oral Chronic Toxicity and Oncogenicity Study in Rats, IET 92-0148, MRID: 45250903, DACO: 4.4.4
- 1551028 1999, S-1283: 24-Month Oral Chronic Toxicity and Oncogenicity Study in Rats, IET 97-0028, MRID: 45090008, DACO: 4.4.3,4.4.4
- 1551030 1996, YI-5301: Two-Generation Reproduction Study in Rats, IET 93-0047, MRID: 45090007, DACO: 4.5.1
- 1551031 1994, YI-5301: Two-Generation Reproduction Study in Rats Preliminary Study, IET 92-0079, MRID: 45090006, DACO: 4.5.1
- 1551032 1994, YI-5301: Teratogenicity Study in Rats, IET 93-0007, MRID: 45090005, DACO: 4.5.2
- 1551034 1993, YI-5301: Teratogenicity Study in Rats Preliminary Study, IET 92-0080, MRID: 45090004, DACO: 4.5.2
- 1551035 1994, YI-5301: Teratogenicity Study in Rabbits Preliminary Study, IET 92-0149, MRID: 45090002, DACO: 4.5.3
- 1551036 1994, YI-5301: Teratogenicity Study in Rabbits, IET 93-0049, MRID: 45090003, DACO: 4.5.3
- 1551037 1999, Reverse Mutation Test of S-1283 in *Salmonella typhimurium* Strain TA102, 3397, MRID: 45090015, DACO: 4.5.4
- 1551038 1992, YI-5301: Reverse Mutation Test, IET 92-0017, MRID: 45250905, DACO: 4.5.4
- 1551039 1996, R-7 HCl Salt Bacterial Mutation Assay, YMA 28B/952786, MRID: 45090012, DACO: 4.5.4
- 1551040 1996, R-3 Bacterial Mutation Assay, YMA 29A/952785, MRID: 45090011, DACO: 4.5.4
- 1551041 1996, 2,5-YI Bacterial Mutation Assay, YMA 29C/952787, MRID: 45090009, DACO: 4.5.4

- 1551042 1996, S-1283 Mammalian Cell Mutation Assay, SMO 519/952604, MRID: 45090013, DACO: 4.5.5
- 1551043 1997, S-1283: Measurement of Unscheduled DNA Synthesis in Rat Liver Using an *in Vivo/in Vitro* Procedure, 333/72, MRID: 45090014, DACO: 4.5.6,4.5.7
- 1551044 1996, Micronucleus Test on S-1283 in CD-1 Mice, 3171, MRID: 45090010, DACO: 4.5.7
- 1551045 1994, YI-5301: In Vitro Cytogenetics Test, IET 93-0116, MRID: 45250904, DACO: 4.5.8
- 1551046 1996, 14C-YI-5301 Metabolism in the Rat, YMA 15/950478, MRID: 45090016, DACO: 4.5.9
- 1551048 1996, 14C-YI-5301 Metabolism in the Rat, YMA 15/950478, MRID: 45090016, DACO: 4.5.9
- 1551061 1997, S-1283: Metabolism in the Lactating Goat, SMO 510/970907, MRID 45621812, DACO: 6.2
- 1551062 1999, Nature of Residues: Metabolism of [tert-butylphenyl-14C] and [difluorophenyl-14C] S-1283 in Laying Hens, VP-11888, MRID 45621811, DACO: 6.2
- 1551064 2008, List of Etoxazole Metabolites, DACO: 6.3
- 1551065 2000, Nature of Residues: Metabolism of [tert-butylphenyl-14C] and [difluorophenyl-14C] S-1283 by Cotton, V-11876, MRID 45621810, DACO: 6.3
- 1551066 2002, Validation of the Extraction Efficiency of the Analytical Method for Determination of Etoxazole and Metabolite R-3 in Cotton Gin Trash, VP-12104, DACO: 6.3
- 1551067 1996, 14C-YI-5301: The Metabolism of 14C-YI-5301 in Oranges, YMA 16/950231, MRID 45621807, DACO: 6.3
- 1551068 1996, 14C-YI-5301: The Metabolism of 14C-YI-5301 in Oranges, YMA 16/950231, MRID 45621807, DACO: 6.3
- 1551069 1996, The Metabolism of 14C-YI-5301 In Apples, YMA 12/943276, MRID 45621808, DACO: 6.3
- 1551070 1996, The Metabolism of 14C-YI-5301 In Egg Plants, YMA 11/943049, MRID 45621809, DACO: 6.3
- 1551089 2001, Independent Laboratory Method Validation of Valent Analytical Method RM-37GT-1 for Etoxazole and R3 in Cotton Gin Trash, VP-23149, MRID 45621814, DACO: 7.2.1
- 1551091 2001, Evaluation of Etoxazole and Etoxazole Metabolite R-3 Through the FDA Multiresidues Methods, VP-23131, MRID 45621825, DACO: 7.2.1
- 1551092 1998, Validation of the Residue Analytical Method for S-1283 in Bovine Fat, 680556, MRID 45621801, DACO: 7.2.1
- 1551093 1998, Validation of the Residue Analytical Method for S-1283 in Milk, 680567, MRID 45621802, DACO: 7.2.1
- 1551094 2001, Independent Laboratory Validation of the Analytical Method for Determining Residues of Etoxazole in Cottonseed, ML01-0935-VAL, MRID 45621725, DACO: 7.2.1
- 1551103 2001, Magnitude of the Residue of Etoxazole on Strawberries, VP-20141, MRID 45621824, DACO: 7.4.1
- 1551104 2001, Magnitude of the Residue of Etoxazole on Pears, VP-20132, MRID 45621805, DACO: 7.4.1

- 1551105 2003, Magnitude of the Residue of Etoxazole on Almonds, V-02-24803, MRID 46018505, DACO: 7.4.1
- 1551106 2003, Magnitude of the Residues of Etoxazole in Pecans, 24881, MRID 46018507, DACO: 7.4.1
- 1551107 2000, Magnitude of the Residue of Etoxazole on Cotton and Its Processed Products, 11794, MRID 45621823, DACO: 7.4.1,7.4.5
- 1551109 2001, Magnitude of the Residue of Etoxazole on Apples and Processed Apple Products, V-99-12041, MRID 45621804, DACO: 7.4.1,7.4.5
- 1551111 2003, Magnitude of the Residues of Etoxazole in Grapes and Grape Processing Products, V-02-24820, MRID 46018506, DACO: 7.4.1,7.4.5
- 1551112 1999, A Confined Accumulation in Rotational Crops Study on [difluorophenyl-14C] S-1283 and [tert-butyl-14C] S-1283 using Wheat, Lettuce and Radish, VP-12090, MRID 45621724, DACO: 7.4.3
- 1551113 2003, Magnitude of the Residue of Etoxazole in Dairy Cattle Milk and Meat, 22921, MRID 45621803, DACO: 7.4.5

ISSN : 1911-8015

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2009

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.