



更新风险评估的原则和方法

——农药和兽药的最大残留限量

 中国农业出版社



世界卫生组织



更新风险评估的原则和方法

——农药和兽药的最大残留限量

翻译 蔺惠芳 许晓野 万 页
审校 蔺惠芳

中国农业出版社
世界卫生组织
联合国粮食及农业组织
2011·北京

本出版物的原版系英文，即 *Updating the Principles and Methods of Risk Assessment: MRLs for Pesticides and Veterinary Drugs*，由联合国粮食及农业组织与世界卫生组织于 2006 年联合出版（电子版）。此中文翻译由中国农业部国际交流服务中心安排并对翻译的准确性及质量负全部责任。如有出入，应以英文原版为准。

ISBN 978-92-5-507005-1

本信息产品中使用的名称和介绍的材料，并不意味着联合国粮食及农业组织（粮农组织）或世界卫生组织（世卫组织）对任何国家、领地、城市、地区或其当局的法律或发展状态、或对其国界或边界的划分表示任何意见。提及具体的公司或厂商产品，无论是否含有专利，并不意味着这些公司或产品得到粮农组织或世卫组织的认可或推荐，优于未提及的其它类似公司或产品。本出版物中表达的观点系作者的观点，并不一定反映粮农组织或世卫组织的观点。

版权所有。粮农组织鼓励对本信息产品中的材料进行复制和传播。申请非商业性使用将获免费授权。为转售或包括教育在内的其他商业性用途而复制材料，均可产生费用。如需申请复制或传播粮农组织版权材料或征询有关权利和许可的所有其他事宜，请发送电子邮件致：copyright@fao.org，或致函粮农组织知识交流、研究及推广办公室出版政策及支持科科长：Chief, Publishing Policy and Support Branch, Office of Knowledge Exchange, Research and Extension, FAO, Viale delle Terme di Caracalla, 00153 Rome, Italy.

© 粮农组织和世卫组织 2006 年（英文版）

© 粮农组织和世卫组织 2011 年（中文版）

联合国粮食及农业组织 (FAO)

中文出版计划丛书

译审委员会

主 任 屈四喜

副主任 童玉娥 王本利 孟宪学 罗 鸣

编 委 张蕙杰 宋会兵 赵立军 蔺惠芳

钱 钰 徐 猛 张 巍 傅永东

田 晓 刘爱芳

目 录

联合国粮食及农业组织 (FAO) 中文出版计划丛书译审委员会	iv
--------------------------------------	----

第一章 前言与介绍	1
-----------------	---

第二章 JECFA 和 JMPR 当前采用的原则与操作规范简述	3
---------------------------------------	---

JMPR 的农药残留评估程序	3
----------------------	---

JECFA 的兽药评估程序	7
---------------------	---

第三章 推荐 MRL 的风险评估框架	12
--------------------------	----

第四章 残留和方法的确定与描述	16
-----------------------	----

残留定义、化学特性和理化性质	16
----------------------	----

用于评估残留定义的药物动力学和代谢数据	20
---------------------------	----

分析方法和存储样品的残留稳定性	26
-----------------------	----

食品商业化加工过程中的残留归宿	28
-----------------------	----

用于确定 MRL 的田间试验数据	30
------------------------	----

第五章 数据、物种和商品的选择标准	32
-------------------------	----

组织和动物源性食品的定义比较	32
----------------------	----

GAP 和 GPVD 基础上的数据评估	33
---------------------------	----

向 JMPR 和 JECFA 提交的动物体外直接用药资料	35
------------------------------------	----

第六章 外推问题	36
----------------	----

MRL 范围外延的建议	36
-------------------	----

地域外推	39
------------	----

第七章 膳食风险评估	40
农药残留的摄入评估	41
兽药残留	43
数据和程序的局限性	44
兽药的长期和急性膳食暴露评估方法建议	45
国家或区域的农药残留膳食评估	46
第八章 建议	47
第九章 参考书目及词汇表	49
参考书目	49
词汇表	55
缩略语	59
附录 MRL 研讨会代表名录	62

第一章 前言与介绍

联合国粮食及农业组织、荷兰国家公共卫生与环境研究所和世界卫生组织（FAO/RIVM/WHO）联手举办了一场题为“更新风险评估的原则与方法——农药和兽药的最大残留限量”的研讨会，依托的是粮农组织和世界卫生组织，于2002年开始实施的“食品中化学品的风险评估方法与原则更新项目”。这个项目的目标是：

1. 确保继续对食物中化学品的风险评估数据开展透明公正的专家评估；
2. 审核 JECFA 和 JMPR 的工作原则和程序，仍旧启用现有科学知识基础上依然合理的那些原则和程序；
3. 推动将科学领域的新工具、新方法和新知识应用到食品中化学品的风险评估之中（区域膳食、剂量反应建模以及基因组学、蛋白质组学等生物标记方法等）；
4. 尽可能使食品中各类化学品（添加剂、污染物、农药残留、兽药残留和天然毒素等）的风险评估程序一致起来；
5. 尽可能使 JECFA 和 JMPR 的风险评估方法与其他科学团体的方法协调起来（包括国家团体、区域团体、其他公共卫生团体和环境团体等）。

2005 年 11 月 7~10 日，应邀到荷兰的比尔特霍芬参加研讨会的专家，按照会议要求，审核了 JECFA 和 JMPR 推荐最大残留限量时所采用的科学原则和程序，并在既实用又可行的条件下尽力协调了方法，突出强调了这两个科学机构采用的通用原则。此外，研讨会按要求确定了后续工作，并向粮农组织和世界卫生组织建议，JECFA 和 JMPR 在工作中应采取何种措施，更新、改善并协调现有几套原则。

与会专家由粮农组织和世界卫生组织根据 JECFA 和 JMPR 工作的相关专业技术背景遴选出来。会议还邀请了一些农药和兽药评估组织的专家。

研讨会于荷兰国家公共卫生和环境研究所的物质与综合性风险评估中心召开。Bernadette Ossendorp 博士宣布会议开幕，并介绍了国家公共卫生和环境研究所负责营养、药物和消费者安全的所长 Henken 博士。Henken 博士代表研究所向来宾致欢迎词，并介绍了研究所的职责范围，强调了“更新项目”的整体重要性及统一农药和兽药风险评估的必要性。Manfred Lützow 博士代表粮农组织和世界卫生组织感谢主办方，感谢 Bernadette Ossendorp 博士为这次专家研讨会所作的出色安排。

研讨会任命德国的 Dieter Arnold 博士担任会议主席，荷兰的 Bernadette Ossendorp 博士为副主席。联合秘书处提名美国的 Richard Ellis 博士和澳大利亚的 Denis Hamilton 先生担任会议报告员。

会议分成三个工作组，分别讨论了 JMPR 推荐农药最大残留限量以及 JECFA 推荐兽药最大残留限量的程序框架和科学基础：

- 第一工作组：风险评估和监管中的残留鉴定和定义
(主席：澳大利亚的 Denis Hamilton 先生；报告员：美国的 Kevin Greenlees 博士)。
- 第二工作组：制定最大残留限量的物种和商品：良好农业规范 (GAP) 和良好兽药使用规范 (GPVD) 在最大残留限量制定过程中发挥的作用
(主席：欧洲委员会的 Gudrun Gallhoff 博士；报告员：英国的 Caroline Harris 博士)。
- 第三工作组：科学在最大残留限量推导和应用中的作用
(主席：美国的 Steve Funk 博士；报告员：澳大利亚的 Dugald MacLachlan 博士)。

会议筹备期间，一些代表应邀参加了残留资料和最大残留限量等各方面工作文件的编订工作。这些文件在会议召开之前已散发给参会人员，同时要求对这些文件不作详细修改，而是当作会议讨论和形成会议报告的基础。

本报告各章节的初稿由研讨会全会通过，整体报告的初稿由会议报告员进行编辑修改后形成征求意见稿，发送给参会人员。然后，报告员根据反馈意见和文字修改建议形成了最终报告。

第二章 JECFA 和 JMPR 当前 采用的原则与操作规范 简述

JMPR 的农药残留评估程序

农药残留联席会议 (JMPR) 是粮农组织和世界卫生组织联合管理的国际性科学专家机构, 其中世界卫生组织的核心评估小组评价的是用于制定每日允许摄入量 (ADI) 和急性参考剂量 (ARfDs) 的毒理学数据; 而粮农组织的食品和环境农药残留专家组评价的是根据良好农业规范 (GAP) 使用农药产生的农药残留资料, 用以推导食用和饲料商品中的最大残留量。按照良好农业规范使用, 农药在有效防控病虫害的同时, 尽可能留有最低量的残留。施用农药必须遵循使用者安全和环境安全的原则, 食品中的残留必须保证消费安全。

食品法典委员会和农药残留联席会议与管理农药登记审批的国家农业机构不同, 不具有类似地登记功能。JMPR 评估的目的, 就是建议食用商品中农药残留的适当标准。残留的评估很复杂, 应在了解残留行为的情况下使用现有资料。JMPR 对残留资料的要求和评估, 请参见粮农组织《程序手册》(粮农组织, 2002a)。

待审化合物分别用分类学名称和通用名、美国化学文摘 (CAS) 编号和化学分子式确定, 并提供熔点、溶解度、辛醇水分配系数、蒸汽压、水解等理化性质信息, 以便了解加工制剂的稳定性及其残留的归宿和移动状况。

动物和植物的代谢试验结果是确定食用和饲料商品中残留定义的首要决定因素。

代谢试验中使用放射性标记化合物 (通常是¹⁴C) 示踪残留分布, 协助鉴定代谢物。

实验动物（通常是大鼠）的代谢试验，用于鉴定动物代谢物，建议残留消解时间。

重复口服剂量的畜禽代谢试验（通常是泌乳山羊和下蛋母鸡）为残留评估人员提供了以下信息：

- 蛋、奶中的残留累积率；
- 组织、奶和蛋中的残留分布；
- 代谢物鉴定；
- 组织、奶和蛋中的残留性质；
- 残留物的脂溶性。

植物代谢试验为农药残留评估人员提供了以下信息：

- 代谢物（和光解产物）性质；
- 动物中没有出现的植物中的代谢物；
- 正常收获时的残留组成；
- 表面残留或吸收的残留；
- 叶面吸收；
- 根部吸收；
- 向种子、果实或其他可食部位的转移；
- 土壤代谢物的吸收；
- 转基因作物的代谢差异。

在植物中出现而未在动物中发现的农药代谢物，需要额外再进行毒理学评估。

农药残留在土壤中的归宿可能会影响农作物中的残留量和残留性质，特别是土壤或种子处理剂。作物轮作试验回答的问题是，前茬农作物施药收获后播种或移栽的作物中可能出现的残留性质或残留量。

转基因作物的代谢物模式可能与非转基因作物不同，农药残留定义应该兼顾到这两种情况，因为残留分析员在检测贸易货物时，可能并不知道这是转基因作物，还是非转基因作物。

规范试验和加工试验中使用的分析方法，必须进行基质和分析物验证。分析物包括在田间试验和加工试验中需要测定的有关代谢物，这在用于监管和用于评估的残留定义中有明确规定。分析回收率可接受范围设定在 70%~130%，分析方法中使用的定量限（LOQ）设定为最低残留量，据此检验分析回收率，显示可接受范围。

残留的萃取率应通过分析代谢试验样本进行验证，母体和代谢物的浓度已经通过放射性标记（通常是¹⁴C）测量。

监测和监管工作也需要使用经过验证的分析方法。这些方法适用于监管的残留定义。理想情况下，监管分析可以通过多残留分析方法完成。

需要提供试验资料说明，在冷藏期间，至少在残留田间试验样本贮存与加工、动物喂养及代谢试验的样本贮存之间的间隔冷藏期，母体农药和相关代谢物的残留处于稳定状态。经存储验证的基质应能够代表试验中使用的所有基质。一般不接受试验条件和贮存间隔期导致残留量可能降低 30% 以上的规范田间试验和实验室试验。

为监管和评估分别设立了农药残留定义。母体化合物和转化体的残留通常由母体化合物表示。

就评估而言，强烈建议纳入与母体毒理性质类似的农药代谢物和光解产物；就 MRL 监管而言（食用商品的 MRL 合格率检查），如果残留中代谢物很少，或者分析起来很难很昂贵，则不建议在残留定义中纳入代谢物。如果一些农药需要单独有一组 MRL 值，那么在残留定义中一般避免出现其他农药常见的代谢物和待检物，因为监管工作中常会存在异常情况。

农药残留是否描述为脂溶性，根据动物代谢和家畜喂养试验中残留在脂肪和其它组织物中的分布以及辛醇—水分配系数来确定。

JMPR 把国家登记的农药用法作为良好农业规范（GAP）。推荐最大残留量，主要根据的是采用 GAP 中最严格的登记用法进行的规范试验资料（最高施用量、最短安全间隔期等）。田间试验应包括实际情况中可能存在的各种条件，如施用方法、施用季节、种植模式和作物品种等。

试验数量充分的情况下，JMPR 便为贸易商品提出最大农药残留量估计值，并为其可食部位提出残留中值（有效残留资料的中间值，一个试验取一点）和最高残留值（有效残留资料的最高值，一个试验取一点）。

将最大残留量估计值推荐给国际食品法典农药残留委员会（CCPR）用作 MRL（最大残留限量）。残留中值和最高残留值在长期和短期膳食暴露评估中使用。

食品加工残留试验的目标是：

- 确定加工过程中产生的分解产物或反应产物；
- 将加工品的残留量与初级农产品（RAC）的残留量联系起来，并从模拟或等同于商业加工过程的试验中计算加工因子；
- 支持膳食暴露量的计算。

若加工品的残留量高于初级农产品的残留量，那么 JMPR 就有必要提出这种加工品的最大残留量估计值。

动物喂养试验的目的是，通过几周中每天给动物进行重复剂量喂养，找到组织、奶和蛋中可能产生的残留量。名义喂养量（相当于饲料干物质浓度表示的剂量）应接近于商品饲料中预计的残留负荷量。

动物的体外直接用药试验应采用登记产品的推荐剂型及其剂量、施用方法和时间。体外用药评价应考虑皮肤代谢试验中获得的残留分布和残留性质。

动物的农药残留膳食负荷，由饲料商品的最高残留值和残留中值乘以动物标准膳食量推导出来，然后与动物喂养试验的农药喂养量关联起来，估计动物商品的最高残留量。动物体外用药中获得的最高残留量估计值、最高残留值和残留中值，与饲料暴露量中获得的这些数据进行比较；那个更高一些的，便成为确定最高残留量、最高残留值和残留中值建议值的依据。

就长期摄入而言，食品中可能出现的农药残留量估计值，依据的是规范试验和食品加工试验的残留中值。膳食指源自粮农组织食物平衡表、在全球环境监测系统/食品污染监测评估计划（GEMS/Food）中所列的五个区域的膳食资料（中东、远东、非洲、拉丁美洲和欧洲）。长期摄入量计算为每种食用商品的摄入总量（残留×食品消费量），并与每日允许摄入量进行比较。现在正准备修订这些区域膳食资料，预计于2006 年开展修订工作。

就短期摄入而言，农药残留一天中的高摄入量估计值依据的是规范试验的最高残留值。一些国家已经提供了高百分位摄入量及水果和蔬菜的单位重量数据，但仍需更多。短期摄入量分食物单独计算（高百分位摄入量×最高残留值×具体案例的可变因子），并与急性参考剂量进行比较。

JMPR 用给最大残留量建议值添加脚注的形式，提醒人们注意农药

残留摄入估计值超过 ADI 或 ARfD 的情况。

JMPR 的 MRL 推荐程序见图 1。

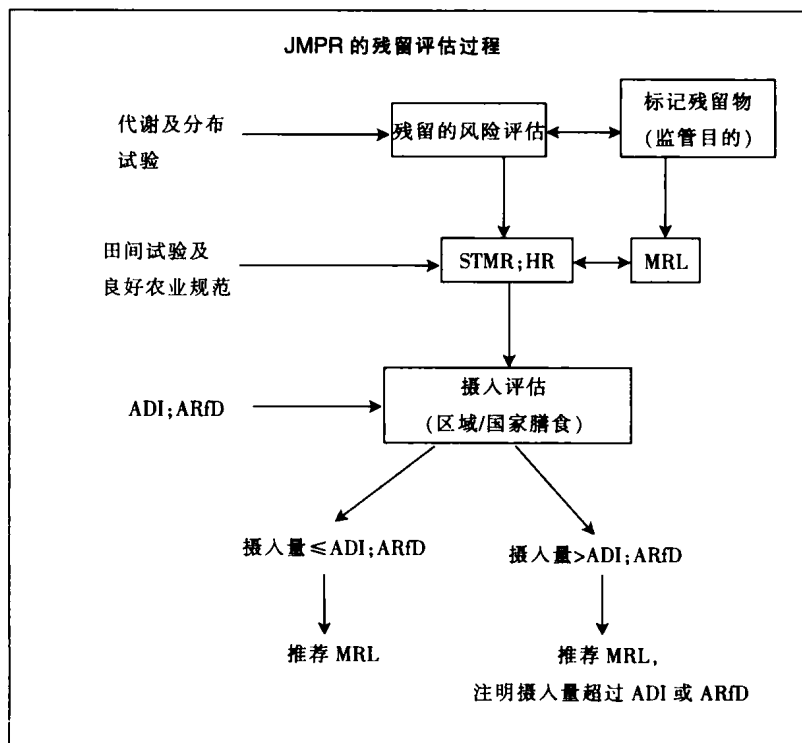


图 1 JMPR 的残留资料评估及 MRLs 推荐程序

JECFA 的兽药评估程序

风险评估的一般原则

世界卫生组织的出版物《食品添加剂和食品中污染物的安全评估原则》(世界卫生组织, 1987), 解释了 JECFA 在危害识别和危害描述上使用的很多原则 (其中还专门有一章讲述化学成分和指标)。此外, 自从 1987 年召开首届食品中兽药残留专题会议以来, JECFA 便一直在制定风险评估原则, 出版在专门为历届食品中兽药残留专题会议撰写的“WHO 系列技术报告”中。本研讨会注意到, JECFA 的所有食品中兽药残留会议均发生在 EHC-70 文件出版之后, 相关文件和引用资料的

完整名录列在参考书目内。这些专著采用了保守的兽药残留评估方式和原则。例如将 MRL 和 ADI 联系在一起, 尽管根据消费量、兽药使用方法和确定食用动物组织中的残留时可采用适当的分析方法等因素, 可以在提出 MRL 推荐值方面具有一定的灵活性。因此, MRL 推荐值可能减小到比 ADI 完整用量更为保守的一个数值。JECFA 确实有具体成文的科学原则指导评估工作, 但对每种化合物而言, 都是在研究了提交的资料或公开科学文献中出现的资料后按自身特点进行评估。资料的质与量均满足评估要求的情况下, 委员会便进行定量风险评估。

JECFA 要求提供详细的药理学资料、药物代谢和其他相关试验结果, 来确定用于毒理学评估的具体分子。一般而言, 对残留总量的贡献率最低在 10% 的代谢物, 被确定为毒理学评估的备选对象; 然而在一些情况下, 也会考虑对残留总量贡献率低于 10% 的代谢物。毒理学一般要求提供相关试验的独立的动物数据外, 还包括实验动物的短期和长期致癌、生殖发育 (包括胎儿发育和多代发育) 试验、基因毒性、神经毒性、药理效果和微生物风险评估等资料。JECFA 曾多次研究过微生物风险, 并为制定微生物基础上的 ADI 设立了评估程序。毒理学基础上的 ADI 需要考虑全部残留, 而微生物滴定终点试验基础上的 ADI 需要考虑相关的微生物残留。然而, 每日允许摄入量的详细评估工作不在本章讨论范围之内。

残留评估: 制定 MRL 需要考虑的事项

在资料提供上提出要求, 希望充分鉴定并描述毒理学和残留评估工作中的兽药。所需具体资料包括给药方式、剂量剂型、药代动力学、代谢和药效动力学试验、靶标动物中放射性标记药物和非放射性标记药物在适当停药期的残留消解试验、确定标记残留物和靶组织的主要残留成分信息等。此外还需要提供游离态和结合态残留 (包括生物利用度)、常规分析方法及其合适的成效因子以及 MRL 需要考虑抗微生物滴定终点的那些化合物的抗微生物检测法信息等。上述资料的覆盖范围, 包括所有应用良好兽药使用规范的各类相关食用动物和组织物以及奶、蛋和蜂蜜等。JECFA 制定了一个数学模型推算组织物中的结合态残留量。考虑 MRL 时, JECFA 也审议实验动物和食用动物之间的比较代谢试验, 用于确定物种间代谢物的定量或定性相似性或差异性。

在理论最大日摄入量 (TMDI) 大幅超过了日允许摄入量 (ADI) 时, JECFA 不提供 MRL 建议值。TMDI 是推荐 MRL 时考虑的最高上限。为了提出 MRL 建议值, JECFA 使用了一个虚拟食物篮: 其中有 300g 瘦肉、100g 肝、50g 肾、50g 脂肪、1 500g 奶、100g 蛋和 20g 蜂蜜。考虑 MRL 的基础是资料充分。如果有一个大型数据库, 便可能采用统计学方法研究 MRL。

JECFA 使用特定宿主动物的放射性标记母体药物试验和非放射性标记母体药物补充试验来建议 MRL; 使用标记残留化合物和适当的靶组织进行残留分析。优先考虑的剂量处理是那些使用最高批准剂量进行的处理。确定残留的范围一般在肌肉、肝、肾和脂肪所有这 4 个可食组织物以及蛋和奶中, 这些地方的资料一般比较齐全。JECFA 在考虑各国政府的残留管理需求和国际贸易产品需求的情况下, 确定一个合适的稳定化合物作为标记残留化合物, 并提出最适宜进行分析的组织物。这些试验也为确定结合态残留研究、以及标记残留物与 ADI 决定的所有相关残留之间的关系提供了必要信息 (如毒理学或微生物学终点)。就毒理学终点的物质而言, 所有残留均视为拥有与母体药物一样的毒理学意义, 除非向 JECFA 提供资料, 要求将他们从研究工作中排除。就拥有微生物学终点的物质而言, 只有那些明显具有抗微生物活性的残留才进行残留分析研究。

JECFA 认为, 食用动物体内使用兽药, 会导致残留既无法从组织物中提取出来, 也无法通过温和提取法轻易描述出来。委员会制定了一个程序, 估算含有结合态残留成分的药物最大日残留摄入量, 考虑到了残留的毒理学效力和生物利用度。

残留 = 游离态残留 + 生物可利用的结合态残留

结合态残留 = 总残留 - (提取部分 + 内源部分)

$$\text{残留} = P_0 + \sum_{n=n_1}^{n_r} (M_n \times A_n) + (\text{结合态残留} \\ \times \text{生物可利用部分} \times A_b) \dots\dots\dots (1)$$

其中:

P_0 = 每公斤组织物中的母体药物量

$n_1 \dots n_r$ = 母体药物的不同代谢物

M_n = 每公斤组织物中（非结合态）母体药物 n 的代谢物总量

A_n = n 的毒理学效应与母体药物毒理学效应的相关性

A_b = 结合态残留中代谢物的相应毒理学效应的估计值（若无资料支持，则设定 $A_b = 1$ ）

JECFA 认为，在缺少其他资料的情况下，结合态残留产生的毒理学关注问题，应不高于有 ADI 的化合物。研究结合态残留的安全性时，JECFA 提出，可以选择一个合适的可提取残留待检物作为标记化合物，在结合态残留于总残留中所占份额不大时用于建议 MRL。结合态残留在具有毒理学意义的总残留中占据重大比例时，则可以使用上述方法评估它们的安全性。用于安全性评估的残留资料应在个案基础上进行评估。

资料充分并与 ADI 相符时，JECFA 可以就某种兽药为相关种类的食用动物提出一整套的 MRL 建议值。有完整的 ADI 但残留资料或方法成效资料不充分的情况下，或在 ADI 是临时 ADI 的情况下，可以建议临时 MRL。与 ADI 相比残留的安全度较大时，委员会可以推荐“未指定”或“不必要”的 MRL。最后，JECFA 可以决定，因残留资料或分析方法存在严重缺陷，或因 ADI 尚未设立，无法推荐 MRL。

JECFA 评估可食组织物中的药物残留对日摄入总量的贡献率时，不包括在注射区或注射区附近持久存在的残留物。为了评估注射区残留物的安全影响，JECFA 要求提供用药剂量、剂型和注射后的时间间隔等信息。JECFA 注意到，有时候在实际停药期期间，残留量可能超过了 MRL 建议值。委员会建议使用由欧洲药物管理局（EMA）兽药产品委员会（CVMP）和美国食品药品监督管理局（FDA）目前均在使用的采样规程，以便将注射区采样标准化，从而获得委托方资料中可以用以审核的结果。值得注意的是，CVMP 最近修改了采样规程，现在“要求”第二份“外围”样本（核心区 500g 样本周围的组织物），用以证实第一次采样的质量和正确性（EMA，2003）。

JECFA 在保证分析方法成效上作出了很大努力，因为分析方法在推荐 MRL 的工作中发挥了重要作用。JECFA 制定了分析方法成效因子，适合确定是否遵从了 MRL 推荐值。主要考量的因素包括准确度（可恢复）、精确度、再生性、灵敏度（剂量—反应）和选择性等。使用没有环境或健康问题的常见实验室设备和溶剂是重要因素。分析方法成

效因子指南，在一些报告中有所描述。分析方法要与食品中兽药残留委员会（CCRVDF）的分析抽样方法特设工作组一起共同考虑。同时也需要对微生物学分析方法成效进行充分验证。

JECFA 最近也加大力度，开发统计学工具进行资料分析，推导 MRL，并已撰写了一份 JECFA 论文，提出了一套统计学工具，建议 JECFA 专家在推荐一整套 MRL 值时使用。这个方法必须满足两项具体标准：①选择用来推荐 MRL 的时间点与（良好兽药使用规范）登记用法一致；②不会导致高于 ADI 的理论暴露量。JECFA 的 MRL 推荐程序概要见图 2。

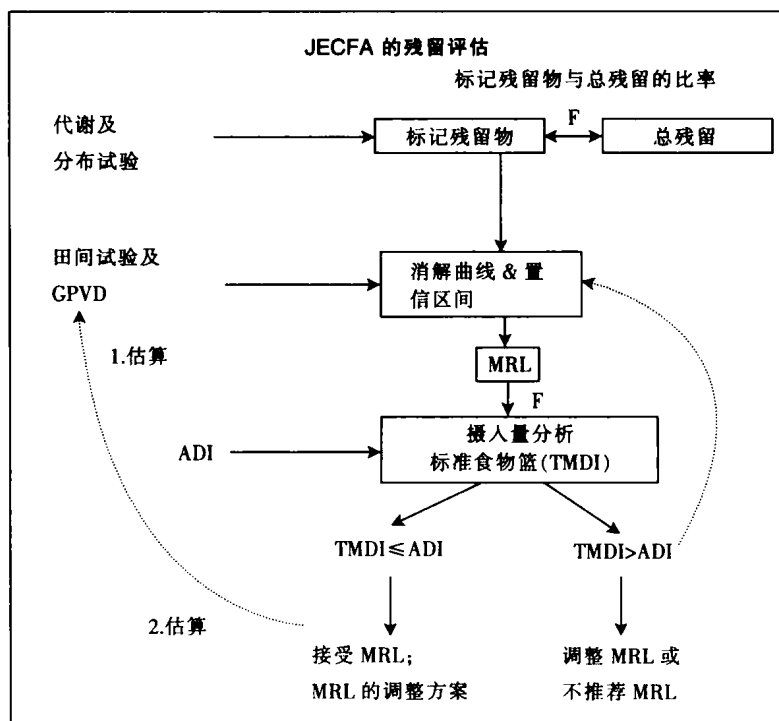


图 2 JECFA 的残留资料评估与 MRL 推荐程序

(F=标记残留物与总残留的比率)