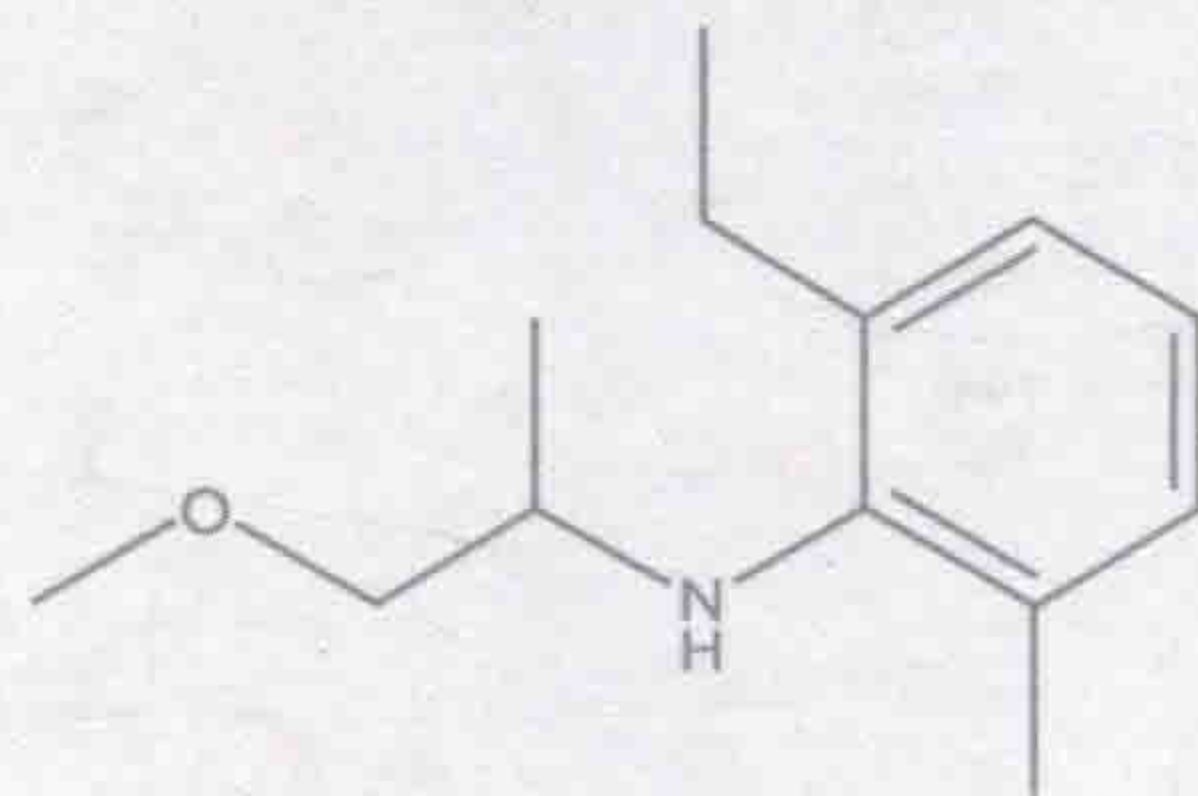


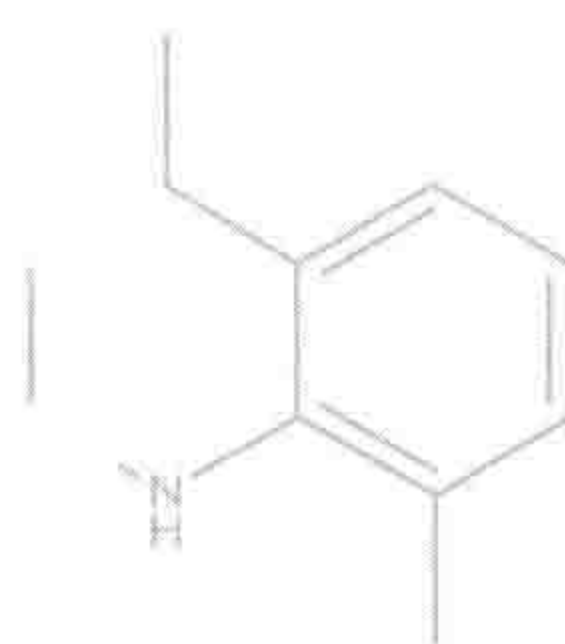


农药中相关杂质分析手册

农业部农药检定所 © 组编

 中国农业出版社

国家科学技术学术著作出版基金资助出版



农药中相关杂质分析手册

农业部农药检定所 组编

中国农业出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

农药中相关杂质分析手册 / 陈铁春, 李国平, 吴进龙主编; 农业部农药检定所组编. —北京: 中国农业出版社, 2016. 7

国家科学技术学术著作出版基金

ISBN 978-7-109-21592-4

I. ①农… II. ①陈… ②李… ③吴… ④农… III. ①农药—杂质—分析—手册 IV. ①TQ450.7-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 078047 号

中国农业出版社出版
(北京市朝阳区麦子店街 18 号楼)
(邮政编码 100125)
责任编辑 阎莎莎 张洪光

北京通州皇家印刷厂印刷 新华书店北京发行所发行
2016 年 7 月第 1 版 2016 年 7 月北京第 1 次印刷

开本: 787mm×1092mm 1/16 印张: 16.75

字数: 375 千字

定价: 98.00 元

(凡本版图书出现印刷、装订错误, 请向出版社发行部调换)

编写人员名单

主 编：陈铁春 李国平 吴进龙
副主编：黄啟良 宋俊华 邵向东 于 荣
姜宜飞 刘苹苹 曹立冬 王 玥
张峰祖 李红霞

参 编 （按姓氏音序排序）：

薄 瑞	曹立冬	陈铁春	陈 翔
崔丽娜	范 理	高 静	郭海霞
黄啟良	黄 伟	姜宜飞	孔令娥
李红霞	李国平	李友顺	刘丰茂
刘苹苹	穆 兰	邵向东	宋俊华
王胜翔	王 玥	温华珍	吴厚斌
吴进龙	武 鹏	谢秀兰	杨 锚
于 荣	张峰祖		

— 前 言 —

农药的质量和安全性不仅影响到农业生产安全,更关系到人体健康、食品安全和生态环境保护。以《寂静的春天》出版为标志,人类对农药的安全评价给予了高度关注。自20世纪有机氯农药禁用之后,又有很多农药由于高毒、高残留等原因陆续被禁用。对于农药安全性的评价,除了有效成分之外,原药和制剂产品中的杂质也是重要的因素,相关杂质情况也成为判定农药产品质量和安全的重要指标之一,原因在于它不仅直接关乎农药产品的使用效果,而且对人体健康、环境安全和农产品安全也会产生重要影响,杂质管理已成为各国农药登记管理的重要内容。

农药产品中的杂质主要分为两类,一类为显著杂质,即原药中含量大于0.1%的任何非有意添加的成分;一类为相关杂质,是指与农药有效成分相比,农药产品在生产或储存过程中所产生的对人类和环境具有明显的毒害,或对适用作物产生药害,或引起农产品污染,或影响农药产品质量稳定性,或引起其他不良影响的杂质。相关杂质可能来源于农药生产原材料、化学反应的中间体或副产物、农药储藏过程中的分解产物、溶剂残留等,某些固体不溶物也可能成为相关杂质。尽管相关杂质含量通常很低,但其产生的潜在危害却不容忽视。近年来,联合国粮食及农业组织(FAO)、世界卫生组织(WHO)、欧盟、澳大利亚等国际组织和国家对农药中相关杂质的管理要求不断提高,分别对农药原药的杂质限量进行了规定。相比而言,我国对农药产品中相关杂质的管理起步晚,涉及的相关杂质数量少,限量要求也与国际要求有一定差距,如何借鉴发达国家的经验,严格控制我国农药产品中相关杂质含量,加强农药产品质量管理显得尤为迫切。

控制农药中相关杂质含量、提高农药产品质量和安全性,除需了解农药中相关杂质的种类、产生的原因及危害之外,更重要的是提升产品中相关杂质的定性定量检测能力,这也是我国农药杂质管理所面临的一个瓶颈。鉴于此,本书分析了农药原药中相关杂质产生的原因及危害,同时参考我国国家标准、行业标准及FAO/WHO公布的农药原药质量标准,对77种农药中的116种相关杂质的限量及定量分析方法进行了介绍,力求为我国农药中杂质的管理提供技术支撑,同时为生产企业提高国际竞争力而进一步优化农药生产

工艺、减少相关杂质的产生提供参考，也为农药产品检测机构提供技术支持。

本书主要供农药质量监管机构、农药生产和加工企业、农药质量检测分析相关单位的管理者、技术人员参考，也可用于大专院校农药学等相关专业本科生、研究生教学和科研。本书由农业部农药检定所牵头编写，中国农业大学、中国农业科学院植物保护研究所、北京颖泰嘉和分析技术有限公司等单位的相关专家合作编著，吴孔明院士以及周志强教授、范志金教授、江云宝教授等对本书的编写提供了大力帮助和支持，在此表示衷心感谢。

本书作者在整理过程中，力求信息准确、及时，但仍不免出现纰漏之处，希望读者给予指正。

编者

2015年10月

— 目 录 —

前言

第一章 相关杂质介绍 1

 一、相关杂质的定义 1

 二、相关杂质的确定程序 2

 三、相关杂质分析与方法验证 5

第二章 杀虫剂中的相关杂质 8

 苯丁锡中相关杂质的测定 8

 双〔羟基双（2-甲基-2-苯基丙基）锡〕氧化物（BHTO） 8

 丙溴磷中相关杂质的测定 9

 2-氯-4-溴-苯酚 9

 敌敌畏中相关杂质的测定 11

 三氯乙醛 11

 丁硫克百威中相关杂质的测定 13

 克百威 13

 毒死蜱中相关杂质的测定 16

 治螟磷 16

 二嗪磷中相关杂质的测定 18

 O,S-特普 18

 S,S-特普 19

 甲胺磷中相关杂质的测定 21

 O,O,O-三甲基硫代磷酸酯 21

 O,O,S-三甲基硫代磷酸酯 22

 O,O-二甲基硫代磷酰胺 22

 O,O-二甲基硫代磷酰甲胺 22

 O,S-二甲基硫代磷酰甲胺 23

 甲基对硫磷中相关杂质的测定 25

 S-甲基对硫磷 25

 甲基嘧啶磷中相关杂质的测定 27

 O,O,S-三甲基硫代磷酸酯 27

O,O-二甲基硫代磷酰氯	27
O,O,O-三甲基基硫代磷酸酯	27
异甲基嘧啶磷	28
O,O,S-三甲基二硫代磷酸酯	28
久效磷中相关杂质的测定	31
磷酸三甲酯	31
克百威中相关杂质的测定	33
呋喃酚	33
乐果中相关杂质的测定	34
氧乐果	34
异乐果	35
林丹中相关杂质的测定	37
甲体六六六	37
硫丹中相关杂质的测定	39
硫丹醚	39
硫丹醇	40
硫双威中相关杂质的测定	42
灭多威	42
马拉硫磷中相关杂质的测定	44
异马拉硫磷	44
马拉氧磷	46
O,O,S-三甲基二硫代磷酸酯	49
O,O,O-三甲基巯基磷酸酯	49
灭线磷中相关杂质的测定	52
正丙硫醇	52
三氯杀螨醇中相关杂质的测定	54
滴滴涕 (DDT)	54
杀虫单中相关杂质的测定	56
氯化钠	56
杀铃脲中相关杂质的测定	57
N, N'-二- [4- (三氟甲氧基) 苯基] 脲	57
杀螟硫磷中相关杂质的测定	59
S-甲基杀螟硫磷	59
O, O, O', O'-四甲基二硫代磷酸酯 (TMPP)	61
杀线威中相关杂质的测定	64
亚硝胺 (NDMA)	64
双硫磷中相关杂质的测定	65
氧双硫磷	65

异双硫磷	66
速灭威中相关杂质的测定	68
3-甲基苯酚	68
涕灭威中相关杂质的测定	70
涕灭威腈	70
涕灭威肟	70
1,3-二甲基脒	70
1,3,5-三甲基双缩脒	71
异氰酸甲酯	74
异丙威中相关杂质的测定	76
邻异丙基酚	76
乙酰甲胺磷中相关杂质的测定	78
O,O,S-三甲基硫代磷酸酯 (RE-15283)	78
乙酰胺	78
甲胺磷	78
印楝素中相关杂质的测定	83
黄曲霉素 B1	83
黄曲霉素 B2	83
黄曲霉素 G1	83
黄曲霉素 G2	84
右旋烯丙菊酯中相关杂质的测定	88
菊酸酐	88
 第三章 除草剂中的相关杂质	90
2,4-滴中相关杂质的测定	90
游离酚	90
2,4-滴丁酯中相关杂质的测定	92
游离酚	92
2甲4氯中相关杂质的测定	93
4-氯-2-甲基苯酚	93
2甲4氯丙酸中相关杂质的测定	95
4-氯-2-甲基苯酚	95
2甲4氯丙酸金属盐中相关杂质的测定	96
4-氯-2-甲基苯酚	96
2甲4氯丁酸中相关杂质的测定	96
4-氯-2-甲基苯酚	96
2甲4氯丁酸钾盐中相关杂质的测定	97
4-氯-2-甲基苯酚	97

2 甲 4 氯钠盐中相关杂质的测定	98
4-氯-2-甲基苯酚	98
氨基吡啶酸中相关杂质的测定	98
六氯苯 (HCB)	98
百草枯二氯盐中相关杂质的测定	101
三联吡啶异构体	101
4,4'-联吡啶	104
苯磺隆中相关杂质的测定	106
甲磺隆	106
草甘膦中相关杂质的测定	109
甲醛	109
亚硝基草甘膦	110
敌草快中相关杂质的测定	112
1,2-二溴乙烷	112
2,2'-联吡啶	114
三联吡啶	116
碘苯腈辛酸酯中相关杂质的测定	120
游离酸	120
丁草胺中相关杂质的测定	121
伯酰胺	121
氟乐灵中相关杂质的测定	124
N,N-二丙基亚硝胺 (NDPA)	124
环嗪酮中相关杂质的测定	126
氨基甲酸乙酯	126
甲草胺中相关杂质的测定	128
伯酰胺	128
利谷隆中相关杂质的测定	130
游离胺盐	130
氯草敏中相关杂质的测定	132
4-氨基-5-氯-2-苯基-3 (2H) -哒嗪酮	132
绿麦隆中相关杂质的测定	134
N- (4-甲基苯基) -N', N'-二甲基脲	134
N- (3-氯-4-甲基苯基) -N'-甲基脲	134
扑草净中相关杂质的测定	137
氯化钠	137
特乐酚中相关杂质的测定	138
无机亚硝酸盐	138
异丙甲草胺中相关杂质的测定	139

2-乙基-6-甲基苯胺	139
2-乙基-6-甲基-N-（2-甲氧基-1-甲基-乙基）苯胺	140
2-乙基-6-甲基-2-氯乙酰苯胺	140
乙草胺中相关杂质的测定	142
伯酰胺	142

第四章 杀菌剂中的相关杂质	145
---------------------	-----

百菌清中相关杂质的测定	145
六氯苯	145
十氯联苯	147
代森锰锌中相关杂质的测定	151
乙撑硫脲（ETU）	151
代森锰中相关杂质的测定	153
乙撑硫脲（ETU）	153
锌	153
代森锌中相关杂质的测定	155
锰	155
砷	157
乙撑硫脲（ETU）	159
多菌灵中相关杂质的测定	161
2,3-二氨基吩嗪（DAP）	161
2-氨基-3-羟基吩嗪（AHP）	162
福美铁中相关杂质的测定	165
福美双	165
福美锌中相关杂质的测定	167
砷	167
甲基硫菌灵中相关杂质的测定	169
2-氨基-3-羟基吩嗪（AHP）	169
2,3-二氨基吩嗪（DAP）	169
甲霜灵中相关杂质的测定	172
2,6-二甲基苯胺	172
克菌丹中相关杂质的测定	174
全氯甲硫醇（PCMM）	174
氯化铜、碱式碳酸铜、硫酸铜和氧化亚铜中相关杂质的测定	177
水溶性铜	177
氢氧化铜中相关杂质的测定	180
铅	180
氢氧化铜水溶液样品中相关杂质的测定	183

砷	183
三唑醇和三唑酮中相关杂质的测定	186
4-氯苯酚	186
铜铵合剂、氯化铜、碱式碳酸铜、硫酸铜和氧化亚铜中相关杂质的测定	188
砷	188
五氯硝基苯中相关杂质的测定	190
六氯苯	190
第五章 其他农药中的相关杂质	193
1-甲基环丙烯中相关杂质的测定	193
1-氯-2-甲基丙烯 (1-CMP)	193
3-氯-2-甲基丙烯 (3-CMP)	193
矮壮素中相关杂质的测定	197
1,2-二氯乙烷	197
甲哌镆原药中相关杂质的测定	199
N-甲基哌啶盐酸盐	199
甲哌镆水剂中相关杂质的测定	201
有机氯化物及氯化钠	201
咪鲜胺中相关杂质的测定	204
2,4,6-三氯苯酚	204
乙烯利中相关杂质的测定	206
1,2-二氯乙烷	206
增效醚中相关杂质的测定	208
二氢黄樟素	208
附表 1 FAO/WHO 农药标准中相关杂质	211
附表 2 欧盟登记规定的相关杂质	235
附表 3 澳大利亚登记规定的相关杂质	246
参考文献	252

第一章 相关杂质介绍

相关杂质 (relevant impurity) 属于农药杂质 (impurity) 中的一种。因为其毒副作用普遍高于农药有效成分,可能会在原药或制剂配制或使用过程中增加风险,或对药效产生不利影响,而成为农药产品标准的重要控制项目与技术指标,也属于农药登记管理最受关注的项目之一。联合国粮食及农业组织/世界卫生组织 (FAO/WHO) 按新程序制定的农药国际标准对相关杂质的要求有所提高,我国也要求在制定农药国家或行业标准时列出其中存在的相关杂质,并对相关杂质限量进行规定。同时,要求建立一套具有可操作性、符合相关杂质限量检测要求的、与农药质量监测系统及生产相适应的杂质定性定量分析方法。

目前,我国及澳大利亚、FAO/WHO、欧盟 (EU) 等国家及相关国际组织已经对 130 多种农药有效成分的原药及制剂产品制定了相关杂质及限量标准,并规定了有关检测方法。

相关杂质已经成为影响农药产品质量与使用安全的重要控制指标。本章侧重介绍我国及相关国际组织对农药相关杂质的定义、确定程序、检测方法及验证要求。在介绍上述内容之前,有两点需特别说明。一是水分和不溶物也可能被视为相关杂质。当水分影响了农药稳定性或者加工产品的质量时,则被视为相关杂质;原药中的不溶物如果影响了其加工产品的正常使用 (如堵塞施药器械滤网或喷头),或者影响了加工产品技术指标 (如影响湿筛法测定细度) 控制,则不溶物也被视为相关杂质。本书中仅介绍有毒相关杂质,水分、不溶物等不列入其中。二是根据杂质与有效成分相比较而产生的危害。同一种杂质对一个农药产品被视为相关杂质,对另一个农药产品则可能被视为相关杂质,也可能不被视为相关杂质,或需制定不同的限量标准。本书以农药有效成分为单元,对其中所有相关杂质分别进行介绍。

一、相关杂质的定义

广义地讲,与农药有效成分相比,在农药生产或储存过程中含有的对人类和环境的毒理学危害更大,或对适用作物产生药害,或引起农产品污染,或影响农药产品质量稳定性,或引起其他不良影响的杂质皆称为相关杂质。

本书所指相关杂质主要是农药生产与储存过程中产生的,与农药有效成分相比具有明显毒理学危害或风险的反应副产物、分解代谢产物或原料及其携带物。农药原药中的相关杂质主要是合成过程中由于原料质量、合成路线、合成工艺、控制水平等的不同或储存过程中储存条件不当而形成的;农药制剂中的相关杂质则主要来源于加工使用的原药和助剂或者加工、储存过程中产生的有害杂质。

二、相关杂质的确定程序

《FAO/WHO 农药标准制定和使用手册》（2010 年 11 月，第二次修订版）中第 3.1 节 D 部分介绍了农药相关杂质的确定程序。

1 确定原则

农药中的杂质是否是相关杂质，首要考虑的是与有效成分相比所具有的毒副作用，其次考虑杂质含量对产品所有危害的贡献率。一旦确定为相关杂质，则必须在产品标准中加以控制。

这里所指的毒副作用可以是毒性危害也可以是非毒性危害。毒副作用可以是杂质已经表现出来的，也可以是有有效的证据证明，在实际使用中没有表现出来，但是值得关注的危害。尽管杂质的危害风险与其含量相关，但风险主要还是依赖于实际应用中所造成的结果。因此，FAO/WHO 农药标准联席会议（JMPS）在确定杂质的相关性时，综合考虑了杂质浓度对产品所有危害的贡献率。在这方面，JMPS 对农药相关杂质的确定程序与全球化学品协调系统（GHS）对混合物的确定规范类似。但是 JMPS 在采用 GHS 准则确定程序的同时，也有一些差异。

GHS 准则的限量标准既适用于单一物质，也适用于混合物质（相当于制剂和用原药稀释后的母液）。与之相反，FAO/WHO 关于相关杂质的限量要求通常是基于有效成分的含量，以确保制剂加工所需原药或母液的质量。

是否是相关杂质取决于其与有效成分相比产生的危害。因此，同一种杂质对不同有效成分可能得到不同的确定结果，对一个农药或其产品被视为相关杂质，对另一个农药产品则可能被视为相关杂质，也可能不被视为相关杂质，或者针对不同有效成分制定不同的限量标准。

2 确定程序

按照下列程序，分别对杂质的每种危害（毒理的或非毒理的）进行评估。

2.1 已有的危害信息

(a) 杂质和有效成分属于相同类型危害物（毒性被认为具有相加作用），继续进行下述 2.2 步骤评估。

(b) 杂质和有效成分属于不同类型危害物，继续进行下述 2.2 步骤评估。

(c) 从化学结构或其他方面可提供强有力的证据证明杂质的危害属于上述 (a)、(b) 两种类型，继续进行下述 2.2 步骤评估。

(d) 如杂质危害未知，并且没有证据证明它可能属于类别 (a) 或 (b)，则可判定为非相关杂质。

2.2 杂质出现的概率

(e) 在实际生产的原药批次产品存储前后，杂质至少有一次达到了检出水平，继续进行下述 2.3 步骤评估。

(f) 在实际生产的原药批次产品存储后, 杂质至少有一次达到了定量水平, 继续进行下述 2.3 步骤评估。

(g) 如杂质仅在实际生产的制剂批次产品存储前后被检出, 则该杂质可视为原药中的非相关杂质, 制剂继续进行下述 2.3 步骤评估。

(h) 如杂质在原药或制剂中没有达到定量水平, 则继续进行下述 2.4 步骤评估。

2.3 危害程度

杂质危害程度可以通过计算有效成分中的杂质在毒性危害中的最坏可能性进行评价 (《FAO/WHO 农药标准制定和使用手册》, 2010 年第二次修订版, 附件 J), 通过计算有效成分/杂质混合物的最大理论危害增加值进行杂质危害程度识别, 并由此计算得出杂质最大可接受浓度。

计算所用公式是 WHO/PCS 向 JMPS 提出建议时使用的。通常在以下情况下可计算: ①有效成分和杂质具有相似的毒性等级; ②或者二者的毒性等级被认为是相加的; ③杂质的毒性经过测定或者杂质的毒性可以由相似化合物评估得出。如果符合①和③的条件, 毒性的效果不是相加的, 但如果本身的交互作用是已知的, 那么也可以进行计算, 但不含在下述公式中。

具体计算公式如下:

杂质的相对危害 ($RelHaz_{imp}$):

$$RelHaz_{imp} = \frac{Haz_{ai}}{Haz_{imp}} \quad (1-1)$$

有效成分/杂质混合物的最大理论危害增加值 ($MTIHaz$):

$$MTIHaz = \frac{\%ai_{min} \times RelHaz_{ai} + \%imp_{max} \times RelHaz_{imp}}{\%ai_{min} \times RelHaz_{ai}} \quad (1-2)$$

由于 $RelHaz_{ai} = 1$, 上式可简化为:

$$MTIHaz = \frac{\%ai_{min} + \%imp_{max} \times RelHaz_{imp}}{\%ai_{min}} \quad (1-3)$$

杂质最大可接受浓度 ($\%imp_{maxaccept}$):

把式 (1-2) 中 $MTIHaz$ 的界限值设为 1.1 (相当于有效成分/杂质混合物的最大理论危害增加值+10%), 用 $\%imp_{maxaccept}$ 代替 $\%imp_{max}$, 得到下式:

$$1.1 = \frac{\%ai_{min} + \%imp_{maxaccept} \times RelHaz_{imp}}{\%ai_{min}} \quad (1-4)$$

把式 (1-4) 重新整理, 得到下式:

$$\%imp_{maxaccept} = \frac{0.1 \times \%ai_{min}}{RelHaz_{imp}} \quad (1-5)$$

上述式中:

Haz_{ai} ——有效成分的危害数据;

Haz_{imp} ——杂质的危害数据;

$RelHaz_{imp}$ ——杂质的相对危害数据;

$RelHaz_{ai}$ ——有效成分的相对危害值 (=1);

$\%ai_{min}$ ——有效成分的最小含量;

$\% \text{imp}_{\text{max}}$ ——杂质的最大理论含量；

MTIHaz——有效成分/杂质混合物的最大理论危害增加值；

$\% \text{imp}_{\text{maxaccept}}$ ——杂质最大可接受浓度。

注：Haz 通常以其毒理学相关的数据表示，如致死中量 (LD_{50})、无毒性反应剂量 (NOAEL)、基准剂量 (BMD) 或其下限 (BMDL) 等。

为了便于理解，举例如下：

例 1：杂质的急性经口毒性 LD_{50} 是 100mg/kg，有效成分的急性经口毒性 LD_{50} 是 1 000mg/kg，有效成分最小含量是 92%。则杂质的相对危害数据 $\text{RelHaz}_{\text{imp}} = 1000/100 = 10$ 。有效成分/杂质混合物的最大理论危害增加值 $\text{MTIHaz} = [92 + (8 \times 10)] / 92 = 1.87$ ($87\% > 10\%$ ，则杂质是相关杂质)。杂质最大可接受浓度 $\% \text{imp}_{\text{maxaccept}} = (0.1 \times 92) / 10 = 0.92\%$ 。保留一位有效数字，则有效成分/杂质混合物的最大理论危害增加值是 1%。

例 2：生物农药的最小纯度为 20%。杂质的急性经口毒性 LD_{50} 为 2 000mg/kg，有效成分的急性经口毒性 LD_{50} 为 1 000mg/kg。这时，杂质的危害小于有效成分的危害。杂质的相对危害数据 $\text{RelHaz}_{\text{imp}} = 1000/2000 = 0.5$ 。有效成分/杂质混合物的最大理论危害增加值 $\text{MTIHaz} = [20 + (80 \times 0.5)] / 20 = 3.0$ ($200\% > 10\%$ ，则杂质是相关杂质)。杂质最大可接受浓度 $\% \text{imp}_{\text{maxaccept}} = (0.1 \times 20) / 0.5 = 4\%$ 。

例 3：杂质和有效成分的急性经口毒性 LD_{50} 分别为 400mg/kg 和 600mg/kg，有效成分的最小纯度为 98%。杂质的相对危害数据 $\text{RelHaz}_{\text{imp}} = 600/400 = 1.5$ 。有效成分/杂质混合物的最大理论危害增加值 $\text{MTIHaz} = [98 + (2 \times 1.5)] / 98 = 1.03$ ($3\% < 10\%$ ，则杂质是非相关杂质)。

(i) 在最坏可能情形下，计算得出的杂质的危害超过了可以忽略的阈值，即可确定为相关杂质。

(j) 在最坏可能情形下，杂质的危害无法计算，即可确定为相关杂质。

(k) 在最坏可能情形下，计算得出的杂质的危害没有超过可以忽略的阈值，即可确定为非相关杂质。

2.4 未达定量水平杂质相关性的评估

(l) 杂质偶尔出现在实际生产批次产品中，但混合批次产品中未达定量水平，则采用混合前量值按照上述 2.3 步骤评估杂质危害程度。

(m) 有证据或经验表明，在有效成分生产中可能产生杂质：

——但在评估产品中从未达到检出水平，或者

——采用的工艺不可能产生该杂质，或者

——杂质可能来源于生产的起始原料，但经评估，申请产品的生产商实际使用的原料中不会出现。则可认定为非相关杂质，但应在产品标准中注明注意事项。

3 相关杂质的限量值

杂质限量的制定是依据具体情况得出的科学判断。相关杂质限量值的制定通常要考虑 WHO 或其他权威机构专家的意见。

3.1 最大可接受限量

在没有数据或其他信息提供更准确的支持时，JMPS 通常会采取 GHS 准则规定的值作为相关杂质最大可接受限量的默认值（GHS 准则中规定具有致癌、致畸 I 类，生殖毒性的杂质限量为 1g/kg，而除此之外的其他有毒杂质限量皆为 10g/kg）。当杂质与有效成分表现出不同的毒副作用时，通常采用这种方式。当然，只要必要和有依据，GHS 接受一些情形下限量值对准则的偏离。一旦 JMPS 有足够有效的数据来制定杂质的最大可接受限量，其对应的对产品整体危害贡献值可忽略，JMPS 将对其作出评估，并可比 GHS 准则规定的限量优先使用。

对于与有效成分具有类似毒理机制的杂质（二者产生的毒性危害属于相加作用），JMPS 通常会以能够增加有效成分 10%毒性对应的杂质含量作为其最大可接受限量。尽管 10%的增加值是人为制定的，但被认为其对危害的增加可以忽略不计。《FAO/WHO 农药标准制定和使用手册》（2010 年第二次修订版）附录 J 中给出了计算的示例，但那仅仅针对与有效成分具有类似毒理机制的杂质。否则，需要基于实际情况具体分析和计算。

3.2 相关杂质的限量标准

如果申请者根据生产实际提出的相关杂质限量值低于其最大可接受限量 [参考《FAO/WHO 农药标准制定和使用手册》（2010 年第二次修订版）第 3.1 节第 A.5 或 A.6 段]，JMPS 通常会优先采用前者。

标准中相关杂质限量标准的最大值采用有效成分含量的 g/kg 来表示。个别情况下，当有证据表明相关杂质的浓度与有效成分加工、稀释等影响相关时，该最大值可采用制剂产品的 g/kg 来表示。规格标准中要分别对每种相关杂质规定不同的条款。相关杂质的检测平均值不能超出限量规定的最大值。

①大于等于 1g/kg 的相关杂质，限量标准参照全组分分析报告（至少 5 个有代表性的批次）中研究确定的结果（目前要求提供 5 批次 GLP 全组分分析报告）制定，申请者要对制定依据给出明确解释（例如，在实际生产中发现的最高剂量；实际生产中所测平均值加 3 倍标准偏差等）。相关杂质的限量标准一般用 5 批次全组分分析报告研究结果的平均值加上 3 倍标准偏差表示。

如使用同一工艺在一个以上地方生产，应提供至少两个生产点的 5 批次全分析报告，且反映典型极端情况下的杂质数据。

②含量低于 1g/kg 的相关杂质，限量标准同样参照全组分分析报告（至少 5 个有代表性的批次）中研究确定的结果（目前要求提供 GLP5 批次全组分分析报告）制定，申请者也需给出制定依据。

③对观察到的相关杂质的毒副作用给出解释，如毒理学效应、对有效成分稳定性的影响等。JMPR 或登记注册机构制定的限量标准应该附有上述解释，以示限量标准制定的权威性。

三、相关杂质分析与方法验证

我国及 FAO/WHO 等国家和国际组织要求，在制定农药产品相关杂质限量标准时，