

中华人民共和国农业部公告

第 2586 号

为规范农药残留标准制定工作,科学评价农药对人类健康的安全风险,农业部制定了《农药急性参考剂量制定指南》,经第二届国家农药残留标准审评委员会第三次全体会议审议通过,现予公布施行。

农 业 部

2017 年 9 月 30 日

农药急性参考剂量制定指南

一、目的和范围

为规范农药残留标准制定工作,科学评价农药对人类健康的安全风险,制定本指南。

本指南适用于有阈值效应农药的急性参考剂量制定。

二、术语和定义

(一)急性参考剂量(acute reference dose, ARfD)

人类在 24 小时或更短时间内,通过膳食或饮水摄入某物质,而不产生可检测到的危害健康的估计量,以每千克体重可摄入的量表示,单位为 **mg/kg bw**。

(二)未观察到有害作用剂量水平(no-observed-adverse-effect level, NOAEL)

在规定的试验条件下,用现有技术手段或检测指标,未能观察到与染毒有关的有害效应的受试物最高剂量或浓度。

(三)观察到有害作用最低剂量水平(lowest-observed-adverse-effect level, LOAEL)

在规定的试验条件下,用现有技术手段或检测指标,观察到与

染毒有关的有害效应的受试物最低剂量或浓度。

(四) 基准剂量(benchmark dose, BMD)

通过剂量-反应曲线获得的,与背景值相比,达到预先确定的有害效应发生率(通常为 1% ~ 10%)所对应的剂量。一般用 95% 可信限区间的下限值,即基准剂量可信下限(**benchmark dose lower confidence limit, BMDL**)。

(五) 不确定系数(uncertainty factor, UF)

在制定农药急性参考剂量(ARfD)时,存在实验动物数据外推和数据质量等因素引起的不确定性,为了减少上述不确定性,一般将从实验动物毒性试验中得到的数据缩小一定的倍数得出 ARfD,这种缩小的倍数即为不确定系数。

三、农药急性参考剂量制定程序

(一) 全面评价农药毒性

制定 ARfD 应首先全面评价农药的毒性。一般根据提交的农药登记毒理学报告等资料,对农药的毒理学特征进行全面分析和评估,掌握农药的全部毒性信息。

(二) 判定是否需要制定 ARfD

符合以下条件之一的可以不制定 ARfD:

——剂量达 500mg/kg 时,没有出现急性染毒相关的毒性

作用；

——单次经口染毒试验中，剂量达 1000 mg/kg 时，没有出现染毒相关的死亡；

——急性染毒试验中，动物仅发生死亡，但是死亡的原因与人类暴露不相关。

(三) 制定 ARfD

在全面评价和分析农药的毒性特征后，如果认为应制定 ARfD，可按以下步骤进行：

1. 确定 NOAEL 或 BMDL

(1) 选择与急性暴露相关的终点。在全面评价毒性资料的基础上，选择与一次(或一天)染毒最相关的毒理学终点。常见的可能与制定 ARfD 有关的毒理学终点包括：临床体征变化、体重变化、摄食和饮水量变化、死亡、高铁血红蛋白症、神经毒性、致畸作用和发育毒性等。应尽量利用现有毒理学数据提供的相关信息，如在短期重复染毒试验中观察到的急性毒性作用，特别是试验开始阶段观察到的有关变化。

(2) 判定敏感终点。根据相关终点选择合适的试验，该试验中相关终点应进行充分的检查和评价，以判定与人最相关的最敏感终点。

(3)确定 NOAEL。根据最敏感终点,确定相应的 NOAEL,作为制订 ARfD 的基础。

(4)用 BMDL 代替 NOAEL。如有合适的剂量-反应模型、或无法确定 NOAEL、或农药短期膳食暴露量与 ARfD 接近时,可用 BMD 方法来推导 ARfD。一般用 BMDL 代替 NOAEL。

2. 选择不确定系数

在推导 ARfD 时,存在实验动物数据外推和数据质量等因素引起的不确定性,可采用不确定系数来减少上述不确定性。

不确定系数一般为 100,即将实验动物的数据外推到一般人群(种间差异)以及从一般人群推导到敏感人群(种内差异)时所采用的系数。种间差异系数和种内差异的系数分别为 10。

选择不确定系数时,除种间差异和种内差异外,还要考虑毒性资料的质量和可靠性以及有害效应的性质等因素,再结合具体情况和有关资料,对不确定系数进行适当的放大或缩小。如:当实验动物在不产生母体毒性的剂量而出现致畸作用时,通常增加 10 倍不确定系数;当有可靠资料,如可靠的人群资料时,可以根据实际情况对种间差异的不确定系数进行调整。

选择不确定系数时,应针对每种农药的具体情况进行分析 and 评估,并充分利用专家的经验。虽然存在多个不确定性因素,甚至

在数据严重不足的情况下,不确定系数最大一般也不超过 10000。

推导 ARfD 过程中的不确定性来源及系数见表 1。

表 1 推导 ARfD 过程中的不确定性来源及系数

不确定性来源	系数
从实验动物外推到一般人群, 包括:毒代动力学差异 毒效动力学差异	10(总计) 4 2.5
从一般人群外推到敏感人群, 包括:毒代动力学差异 毒效动力学差异	10(总计) 3.16 3.16
从 LOAEL 到 NOAEL	10
出现严重毒性	10
试验数据不完整等	10

3. 计算 ARfD

确定 NOAEL 或 BMDL 后,再除以适当的不确定系数,即可得到 ARfD。ARfD 计算公式如下:

$$\text{ARfD} = \text{NOAEL}/\text{UF} \text{ 或 } \text{ARfD} = \text{BMDL}/\text{UF}$$

四、制定农药急性参考剂量应注意的有关问题

(一)一般情况下,一种农药制定一个 ARfD。在有些情况下,可能需要针对不同人群制定相应的 ARfD,如一个针对普通人群,

其他针对特殊人群(如儿童等敏感人群)。

(二)某些情况下,可能还要针对作物中出现并且被包含在残留定义中,或在人体中出现但在毒理学动物试验中没有检测到的主要代谢物(如这些代谢物可能出现急性毒性,且与母体化合物的毒性特性不一致)制定相应的 ARfD。

(三)若按本指南推导出的 ARfD 低于已经制定的 ADI,则应该考虑是否需要修订 ADI。如果经过评价后认为没有理由修订 ADI,则取 ADI 值作为 ARfD 值。

(四)当所制定的 ARfD 比较保守,且经过短期膳食风险评估后认为存在健康风险,可考虑对 ARfD 进行精确化,如补充特定的急性染毒毒性试验等。