

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2022.07.06

# CAC 关于兽药最大残留限量在不同动物间外推的方法及示例

孙雷, 张玉洁, 王亦琳, 叶妮, 郝利华, 马苏, 王鹤佳

(中国兽医药品监察所, 北京 100081)

[收稿日期] 2022-04-15 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2022) 07-0030-05 [中图分类号] S851.66

**[摘要]** 兽药最大残留限量(MRL)在不同动物间的外推最早是通过讨论不同有鳍鱼类间外推而提出的,后来延伸到反刍动物间、非反刍哺乳动物间、禽类间的外推等。2021年国际食品法典兽药残留委员会(CCRVDF)第25届会议讨论了兽药MRL在不同动物间的外推方法,国际食品法典委员会(CAC)第44届会议同意并采纳了这一方法。兽药MRL外推对世界各国尤其是发展中国家建立本国限量标准,保护公共健康和促进贸易有着十分重要的意义。本文就CAC关于兽药MRL在不同动物间外推的术语定义、方法和示例、限量标注等内容进行介绍,以期推动我国兽药MRL的科学制定。

**[关键词]** CAC; 兽药最大残留限量; 外推方法; 示例; 标注

## Extrapolation Approaches and Examples of Maximum Residue Limits for Veterinary Drugs to One or More Species by CAC

SUN Lei, ZHANG Yu-jie, WANG Yi-lin, YE Ni, HAO Li-hua, MA Su, WANG He-jia

(China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081, China)

**Abstract:** The proposal on extrapolation of MRL for veterinary drugs to one or more species was initiated by a discussion considering extrapolation of MRL for fish species, then for the ruminants, for the non-ruminant mammals and for the birds (poultry). The extrapolation approaches of MRL were discussed and proposed by CCRVDF25, then were agreed and adopted by CAC44 in 2021. The extrapolation of MRL was of great importance because of the extraordinary opportunity that it presented to countries, particularly developing countries, to develop their respective MRL standards through extrapolation to protect public health and enable trade. This paper outlines the main contents of the note on terminology, approaches, examples and appropriate symbol of extrapolation of MRL for veterinary drugs to one or more species.

**Key words:** CAC; MRL; extrapolation approaches; examples; symbol

兽药残留 (Veterinary Drug Residue) 是指食品动物用药后, 动物产品的任何可食用部分中所有与药物有关的物质的残留, 包括药物原形或/和其代谢产物<sup>[1]</sup>。兽药最大残留限量 (Maximum Residue Limit, MRL) 是指对食品动物用药后, 允许存在于食物表面或内部的该兽药残留的最高量/浓度 (以鲜重计, 表示为  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )<sup>[1]</sup>。国际上兽药最大残留限量标准主要以国际食品法典委员会 (CAC) 制定的标准为依据, CAC 下属的食品法典兽药残留委员会 (CCRVDF) 负责讨论兽药残留有关问题, 审议食品添加剂联合专家委员会 (JECFA) 提出的动物性食品中兽药最大残留限量标准, 然后提交 CAC 大会通过。

兽药 MRL 在不同动物间的外推最早是通过讨论不同有鳍鱼类间外推而提出的, 后来延伸到反刍动物间、非反刍哺乳动物间、禽类间的外推等。2021 年 CCRVDF 第 25 届会议上, CAC 限量外推电子工作组 (EWG) 介绍了兽药 MRL 在不同动物间外推的方法, 讨论了青霉素等 13 个兽药进行 MRL 外推的例子, 强调了兽药 MRL 外推工作的重要性, 指出 MRL 外推对世界各国尤其是发展中国家通过外推建立本国限量标准, 保护公共健康和促进贸易有着十分重要的意义<sup>[2]</sup>。会后, CCRVDF 将修改后的限量外推方法作为“CCRVDF 实施的风险分析原则”附件 C 提交 CAC 第 44 届会议审议并促使 CAC 秘书处对这一提案以通函的形式广泛征求意见。同年 11 月 CAC 第 44 届会议一致同意并采纳了这一提案<sup>[3]</sup>。

## 1 术语定义

参考动物 (reference species): 根据 JECFA 的科学评估, CAC 确定了 MRL 的物种。

关注动物 (concerned species): 考虑要获得外推限量的物种。

相近动物 (related species): 分类属于同一类的食品动物, 如同为反刍动物、非反刍哺乳动物、禽类或有鳍鱼类 (fin fish)。这里指的非反刍哺乳动物包括猪、马和兔等。鱼通常分为三个种类: 无颌鱼、软骨鱼和有鳍鱼, 目前给出 MRL 的鱼类仅限于人

工养殖供人食用的有鳍鱼, 因此 MRL 外推只适用于有鳍鱼类之间。

M: T (marker: total): 残留标志物: 总残留

## 2 兽药 MRL 外推方法

MRL 在不同动物间进行外推的基础是药物在参考动物体内的代谢与关注动物体内的代谢相似, 主要代谢途径和主要代谢产物的产生比例相似。参考动物的残留标志物和关注动物的残留标志物一致, 如果残留标志物仅为原形药物则更加适用。当两种动物的残留标志物或残留标志物占总残留比例不一致时, 采用统一的 MRL 可能会导致估计日摄入量 (EDI) 超过日允许摄入量 (ADI) 的情况, 此时不适用于该外推方法。

2.1 兽药 MRL 外推的一般原则 MRL 在不同动物间外推, 应满足以下两个一般原则: (1) 只能在参考动物和关注动物的相同可食组织 (肉、脂、肝和肾) 之间或产品 (蛋、奶和蜂蜜) 之间进行外推, 如肌肉推肌肉、脂肪推脂肪。(2) 仅当满足以下所有条件时, 才考虑将参考动物 MRL 外推到关注动物: ①参考动物与关注动物属于相近动物 (related species)。②参考动物的残留标志物仅为原形药物, 或者毒理学关注的总残留相同, 或者对于参考动物 CAC 规定为无需制定 MRL, 并且两种动物用药方式相同 (即相同的给药途径和相似的给药剂量)。③参考动物的 M: T 可应用于关注动物。

2.2 兽药 MRL 外推的特定原则 为了确保上述第二个一般原则的第三条得到满足, 又提出了 MRL 外推的三个特定原则:

(1) 在 JECFA 的推荐基础上, 至少在两个相近动物中建立了相同的 MRL, 或者有充分的理由认为可以仅从一个相近动物外推, 这些 MRL 才可以外推到其它相近动物 (例如, 从牛和绵羊外推到所有反刍动物)。两个相近动物具有相同的 MRL, 这为相近动物间的代谢没有显著差异的假设提供了依据, 即参考动物建立的 M: T 可以应用于关注动物。

(2) JECFA 在计算时两个相近动物使用了相同的 M: T 值, 但 JECFA 对这两个相近动物推荐的 MRL 不同, 这时, 选择最保守的 MRL (即最低消费

者暴露量的动物 MRL) 外推至其他相近动物(例如,已知牛和绵羊确定了不同的 MRL,在外推至山羊时,应使用牛和绵羊中较低的 MRL 进行外推)。

(3) JECFA 仅确定了一种参考动物所有可食组织/产品中的 M: T 均为 1, 则 MRL 可外推至相近动物。所有可食组织/产品中的 M: T 为 1 这一事实,说明残留标志物包括了所有相关化合物。因此,认为相近动物也存在这种情况的假设也是合理的。

上述原则适用于所有情况下的 MRL 外推,但对于有鳍鱼类、奶和蛋,还有下面的附加原则。也就是说,对于有鳍鱼类、奶和蛋的 MRL 外推可以参

考上面的原则,也可以参考下面的附加原则。

(4) 对于有鳍鱼类,如果 JECFA 推荐的鱼皮 + 肉/鱼片中的 MRL 是基于检测方法定量限(LOQ)确定的(例如 2 倍 LOQ),那么 MRL 可外推至所有的有鳍鱼类。

(5) 对于奶和蛋,如果 JECFA 确定参考动物的奶或蛋中的 M: T 为 1,那么参考动物的奶或蛋的 MRL 可分别外推至其它反刍动物的奶和其他家禽的蛋,即使可食组织中 M: T 不为 1。

反刍动物、非反刍哺乳动物、禽类和有鳍鱼类的推荐 MRL 外推方法汇总见表 1。

表 1 推荐的 MRL 外推方法汇总

Tab 1 Summarizing proposed MRL extrapolations approaches

参考动物	关注动物
反刍动物(如牛、绵羊、山羊)可食组织	如果残留标志物仅为原型药物*,且满足下面中的一条,即可外推至所有反刍动物可食组织: (1) 两种反刍动物已有相同的 MRL; (2) 两种反刍动物已有相同的 M: T; (3) 仅有一种反刍动物已确定 MRL,但所有可食组织中的 M: T = 1。
反刍动物(如牛、山羊)奶	如果残留标志物仅为原型药物*,且满足下面中的一条,即可外推至所有反刍动物奶: (1) 两种反刍动物奶已有相同的 MRL; (2) 两种反刍动物奶已有相同的 M: T; (3) 仅有一种反刍动物奶已确定 MRL,但奶中的 M: T = 1。
非反刍哺乳动物(如猪)可食组织	如果残留标志物仅为原型药物*,且满足下面中的一条,即可外推至所有非反刍哺乳动物可食组织: (1) 两种非反刍哺乳动物已有相同的 MRL; (2) 两种非反刍哺乳动物已有相同的 M: T; (3) 仅有一种非反刍哺乳动物已确定 MRL,但所有可食组织中的 M: T = 1。
禽类(如鸡)可食组织	如果残留标志物仅为原型药物*,且满足下面中的一条,即可外推至所有禽类可食组织: (1) 两种禽类已有相同的 MRL; (2) 两种禽类已有相同的 M: T; (3) 仅有一种禽类已确定 MRL,但所有可食组织中的 M: T = 1。
禽(如鸡)蛋	如果残留标志物仅为原型药物*,且满足下面中的一条,即可外推至所有禽蛋: (1) 两种禽蛋已有相同的 MRL; (2) 两种禽蛋已有相同的 M: T; (3) 仅有一种禽蛋已确定 MRL,但蛋中的 M: T = 1。
有鳍鱼(如三文鱼)皮 + 肉/鱼片	如果残留标志物仅为原型药物*,且满足下面中的一条,即可外推至所有的有鳍鱼皮 + 肉/鱼片: (1) 两种有鳍鱼已有相同的 MRL; (2) 两种有鳍鱼已有相同的 M: T; (3) 仅有一种有鳍鱼已确定 MRL,但鱼皮 + 肉中的 M: T = 1; (4) 参考动物的 MRL 是基于 2 倍 LOQ 确定的。

注: \* 残留标志物仅为原形药物的要求,不适用于 MRL 分类属于“无需制定”的情况,因为无需制定时没有残留标志物。

### 3 兽药 MRL 外推示例

CCRVDF 第 25 届会议上提交了 JECFA 兽药优先评价清单附录 D 中的 13 个药物按照上述方法进

行 MRL 外推的示例,表 2 和表 3 是其中两个药物的 MRL 外推例子。表 2 给出了青霉素在反刍动物间 MRL 的外推方法,表 3 给出了氟甲喹在有鳍鱼

类间 MRL 的外推方法。

基于表 2 中青霉素在已有动物的 MRL 信息，  
可以将青霉素在牛和绵羊肌肉、脂肪、肝脏、肾脏和

牛奶中的 MRL 外推至所有反刍动物的肌肉、脂肪、  
肝脏、肾脏和奶，分别为 50、-、50、50 和 4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。

表 2 青霉素 MRL 外推例子

Tab 2 Extrapolation example of MRL for Benzylpenicillin

药物	已确定 MRL 的动物			
	牛/ $(\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1})$	绵羊/ $(\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1})$	猪/ $(\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1})$	
青霉素 (Benzylpenicillin)	肉	50	50	50
	脂	-	-	-
	肝	50	50	50
	肾	50	50	50
	奶	4	-	-
MRL 是否经过 JECFA 完整的评估确定?	是的。			
残留标志物是否为原型药物?	是的。			
M: T 是多少?	JECFA 报告 (WHO TRS 799(10)) 所有动物的所有可食组织和奶中 M: T = 1			
MRL 是否可以外推至所有反刍动物	可以, 因为所有可食组织和奶中 M: T = 1, 并且已经有两种反刍动物有相同的 MRL。			

表 3 氟甲喹 MRL 外推例子

Tab 3 Extrapolation example of MRL for Flumequine

药物	已确定 MRL 的动物					
	牛/ $(\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1})$	绵羊/ $(\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1})$	猪/ $(\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1})$	鸡/ $(\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1})$	鲑鱼/ $(\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1})$	
氟甲喹 (Flumequine)	肉	500	500	500	500	500 (皮 + 肉)
	脂	1000	1000	1000	1000	-
	肝	500	500	500	500	-
	肾	3000	3000	3000	3000	-
MRL 是否经过 JECFA 完整的评估确定?	是的。					
残留标志物是否为原型药物?	是的。					
M: T 是多少?	JECFA 报告 (WHO TRS 799(10)) 采用下面的数值: 牛: 肉、肾和脂: 0.79; 肝: 0.17 绵羊: 肉、肾和脂: 0.4; 肝: 0.06 猪: 肉、肾和脂: 0.59; 肝: 0.07 鸡: 所有组织: 0.82 鲑鱼: 没有检测到氟甲喹的代谢物残留, 因此极大可能 M: T = 1					
MRL 是否可以外推至所有的有鳍鱼	可以, 因为在鲑鱼中极大可能 M: T = 1, 并且多个非相近动物中有相同的 MRL。					

基于表 3 中氟甲喹在已有动物的 MRL 信息，  
可以将氟甲喹在鲑鱼 (皮 + 肉) 中的 MRL 外推至所  
有的有鳍鱼 (皮 + 肉)。

#### 4 兽药外推 MRL 的标注

如果是 CCRVDF 和 CAC 同意外推的 MRL, 则应

明确这些 MRL 是通过外推得到而不是基于 JECFA  
对药物和动物的实际评估得到的。因此, 在 CAC  
的 MRL 数据库中, 这些外推限量值会用适当的符  
号进行标注。如果参考动物的 MRL 有所更新, 也  
会重新考虑外推 MRL。

## 5 结 语

通过 MRL 外推,可以将 JECFA 科学评价过的兽药 MRL 外推至缺乏科学评价数据的其他相近动物,既降低了 MRL 的制定成本,又为保护消费者健康和正常国际贸易提供了技术支持。针对上述的 MRL 外推方法,也存在一些争议问题,如动物的分类分组、兽药在动物上的批准使用和良好兽医规范(GVP)实施情况,以及外推后残留监控所用的检测方法等<sup>[3]</sup>。因此,电子工作组也会根据征求的意见对 MRL 外推方法继续进行修改完善,提交下一届会议审议。目前,包括我国在内的世界多国也在进行兽药 MRL 在不同动物间外推工作的探索,CAC 关于兽药 MRL 外推方法的制定和实施,对我国正在进行的兽药 MRL 外推工作有重要的借鉴意义。

## 参考文献:

- [1] 食品安全国家标准《食品中兽药最大残留限量》(GB 31650—2019).  
National food safety standard – Maximum residue limits for veterinary drugs in foods(GB 31650 – 2019)
- [2] REPORT OF THE 25th SESSION OF THE CODEX COMMITTEE ON RESIDUES OF VETERINARY DRUGS IN FOODS. [https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252Fmeetings%252FCX-730-25%252FREPORT%252FFinals%252FREP21\\_RVDFe.pdf](https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252Fmeetings%252FCX-730-25%252FREPORT%252FFinals%252FREP21_RVDFe.pdf)
- [3] REPORT OF JOINT FAO/WHO FOOD STANDARDS PROGRAMME CODEX ALIMENTARIUS COMMISSION Forty – fourth Session. [https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252Fmeetings%252FCX-701-44%252FFINAL%252520REPORT%252FRep21\\_CACe.pdf](https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252Fmeetings%252FCX-701-44%252FFINAL%252520REPORT%252FRep21_CACe.pdf).

(编辑:陈希)