中华人民共和国农业行业标准

NY/T xxxx—xxxx

农药登记环境风险评估指南第9部分:混配制剂

Guidance on environmental risk assessment for pesticide registration—

Part 9: Mixtures

(征求意见稿)

在提交反馈意见时,请将您知道的相关专利连同支持性文件一并附上。

XXXX-XX-XX发布

XXXX-XX-XX实施

前言

本标准按照 GB/T 1.1-2009 给出的规则起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利,本文件的发布机构不承担识别这些专利的责任。

本标准由农业农村部种植业管理司提出并归口。

本标准负责起草单位:农业农村部农药检定所

本标准主要起草人:

农药登记环境风险评估指南

第9部分:混配制剂

1 范围

本部分规定了农药混配制剂对水生生态系统、鸟类、蜜蜂、家蚕、非靶标节肢动物和土壤生物的风险评估基本原则,评估程序和方法,以及风险降低措施。

本部分适用于农药混配制剂的环境风险评估。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件,仅注日期的版本适用于本文件。 凡是不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

NY/T 2882.2 农药登记环境风险评估指南 第 2 部分: 水生生态系统

NY/T 2882.3 农药登记环境风险评估指南 第 3 部分: 鸟类

NY/T 2882.4 农药登记环境风险评估指南 第 4 部分: 蜜蜂

NY/T 2882.5 农药登记环境风险评估指南 第 5 部分: 家蚕

NY/T 2882.7 农药登记环境风险评估指南 第7部分: 非靶标节肢动物

NY/T 2882.8 农药登记环境风险评估指南 第8部分: 土壤生物

3 基本原则

农药混配制剂的风险评估应遵循以下原则:

- ——保护目标与单一有效成分制剂相同;
- ——采用分级评估方法,用风险商值(RQ)表征风险。

4 评估程序和方法

4.1 问题阐述

4.1.1 风险估计

- 4.1.1.1 根据农药的使用方法确定其对不同类型非靶标生物暴露的可能性,进而确定需要进行评估的生物类型。当根据使用方法不能排除某类非靶标生物暴露于农药时,应对该类生物进行风险评估。当需要进行风险评估的非靶标生物不只一个类型时,应针对每类生物进行逐一评估。
- 4.1.1.2 用于多种作物或多种防治对象的农药,当针对每种作物或防治对象的施药方法、施药量或频率、施药时间等不同时,可对其使用方法分组评估:
 - ——分组时应考虑作物、施药剂量、施药次数和施药时间等因素;
 - ——根据分组确定对非靶标生物风险的最高情况,并对该分组开展风险评估;

- ——当风险最高的分组对非靶标生物的风险可接受时,认为该农药制剂对非靶标生物的风险可接受;
- ——当风险最高的分组对非靶标生物的风险不可接受时,还应对其他分组开展风险评估,从而明确何种条件下该农药制剂对非靶标生物的风险可接受。

4.1.2数据收集

针对保护目标收集尽可能多的数据,并对数据进行初步分析,以确保有充足的数据进行初级暴露分析和效应分析,包括:

- ——产品信息:有效成分名称及含量、使用方法等;
- ——有效成分生态毒理学、环境归趋、理化性质等;
- ——有效成分对保护目标的作用方式(MOA)信息及其剂量效应关系。

4.1.3计划简述

根据已获得的相关资料拟定风险评估方案,简要说明风险评估的内容、方法和步骤。

4.2 水生生态系统风险评估

4.2.1 概述

水生生态系统环境风险评估流程见附录 A 中的图 A.1、A.2, 进行逐级评估。

4.2.2 预评估

- 4.2.2.1 按照 NY/T 2882.2,对产品中的各有效成分分别进行评估。基于各有效成分的风险表征结果等,进行混配制剂对水生生态系统的风险预评估(见图 A.1)。
- 4.2.2.2 若混配制剂产品中任何一个有效成分风险不可接受,则无需进一步评估,该产品风险不可接受。
- 4.2.2.3 当没有证据表明各有效成分之间可能产生协同作用、混配制剂产品的毒性相对所有有效成分均未增加(例如,半数致死/效应浓度(LC_{50}/EC_{50})大于所有有效成分的 LC_{50}/EC_{50}),且任一有效成分的风险商值(RQ_i)均小于 1/n 时(n 为产品中有效成分的个数),评估可结束,该产品风险可接受。否则,执行 4.2.3"初级风险评估"。

4.2.3 初级风险评估

4.2.3.1 暴露分析

采用式(1)计算总体预测暴露浓度(PEC_{mix}),采用式(2)计算第 i 个有效成分的预测暴露浓度 (PEC_i) 占 PEC_{mix} 的比例(P_i)。

式中:

PECmix——总体预测暴露浓度;

PEC;——第 i 个有效成分的预测暴露浓度;

n——产品中有效成分的个数。

4.2.3.2 效应分析

4.2.3.1 计算混配制剂毒性的 CA 模型理论值

4.2.3.1.1 按式(3) 采用浓度加和模型(CA 模型)计算混配制剂的 EC50 理论值(EC50-mix-CA-PPP)。

式中:

n——产品中有效成分的个数;

i——第i个有效成分;

 C_i ——第 i 个有效成分的含量占比, C_i 之和应为 1;

 EC_{50i} ——第 i 个有效成分的 EC_{50i} ,也适用于 LC_{50i} ,以及无可见作用浓度(NOEC)。

4.2.3.1.2 计算 $EC_{50-mix-CA-PPP}$ 或 $LC_{50-mix-CA-PPP}$ 时,各有效成分的 EC_{50} 或 LC_{50} 应为相同测试条件相同物种的相同测试端点;当测试条件、物种及测试端点不同时,可用各有效成分的 NOEC 代替 EC_{50} ,计算混配制剂的 $NOEC_{mix-CA-PPP}$ 。

4.2.3.2 计算模型偏差率

4.2.3.2.1 模型偏差率 (MDR) 按式 (4) 计算。

式中:

 $EC_{50-mix-CA-PPP}$ ——混配制剂 EC_{50} 的 CA 模型理论值,基于各有效成分在产品中的原始含量配比计算而来,见式(3);

 $EC_{50-mix-ppp}$ ——混配制剂 EC_{50} 实测值,基于各有效成分在产品中的原始含量配比通过试验获得。

- 4.2.3.2.2 计算MDR时,若试验中各有效成分的实测浓度比例相对于产品中的原始含量配比发生了变化,则 $EC_{50-mix-CA-PPP}$ 的计算应基于各有效成分的实测浓度比例进行计算。
- 4.2.3.2.3 当 $0.2 \le MDR \le 5$ 时,说明各有效成分之间表现为加和作用,符合 CA 模型运算条件。
- 4.2.3.2.4 当 *MDR*>5 时,说明各有效成分之间具有发生协同作用的潜在可能性,如不能排除协同作用 (例如,有证据表明毒性增加是助剂所产生的影响等),则应在采用毒性计算值进行风险评估的过程中 采取相应措施(见 4.2.4.2)。

4.2.3.2.5 当 MDR>10 时,应补充混配制剂的相关慢性毒性资料。

4.2.3.2.6 当 MDR<0.2 时,说明各有效成分之间具有发生拮抗作用的潜在可能性,除非有充分的毒理学数据确认拮抗作用,应直接采用毒性计算值($EC_{50-mix-CA}$)进行评估(即无需经过 4.2.3.3 部分的毒性相似度计算,直接进入 4.2.4.2 评估步骤)。

4.2.3.3 计算毒性相似度(TS)

毒性相似度(TS)按式(5)计算。

$$TS = \frac{EC_{50-mix-CA-ppp}}{EC_{50-mix-CA-pEC}}....(5)$$

式中:

 $EC_{50-mix-CA-ppp}$ ——基于各有效成分在产品中的原始配比计算而来的 EC_{50} 的 CA 模型理论值,见式(3); $EC_{50-mix-CA-PEC}$ ——基于各有效成分在 PEC_{mix} 中的占比计算而来的 EC_{50} 的 CA 模型理论值,见式(6)。

式中:

n——产品中有效成分的个数;

i---第 i 个有效成分;

 P_i ——第 i 个有效成分 PEC_i 占 PEC_{mix} 的比例,所有有效成分的 P_i 之和应为 1;

 EC_{50i} ——第 i 个有效成分的 EC_{50} , 实际应用中, 也可用 $NOEC_i$ 替代。

4.2.4 风险表征

当毒性相似度(TS)在 0.8 至 1.2 之间时,混配制剂的预测无效应浓度($PNEC_{mix}$)可直接使用 $EC_{50-mix-ppp}$ (混配制剂的毒性效应实测值)进行计算,以 $PNEC_{mix-ppp}$ 表示(见 4.2.4.1 部分);否则,应 使用 CA 模型计算 $EC_{50-mix-CA-PEC}$ 进行推导,以 $PNEC_{mix-CA}$ 表示(见 4.2.4.2 部分)。

4.2.4.1 采用实测值进行评估

基于混配制剂毒性效应实测值,采用式(7)、式(8)分别计算预测无效应浓度($PNEC_{mix-ppp}$)和风险商值($RQ_{mix-ppp}$):

$$PNEC_{mix-ppp} = \frac{EC_{50-mix-ppp}}{UF}$$

$$RQ_{mix-ppp} = \frac{PEC_{mix}}{PNEC_{mix-ppp}}$$
(8)

式中:

EC50-mix-ppp——混配制剂 EC50 实测值;

UF——不确定性因子,取值方法见 NY/T 2882.2 附录 F。

PECmix——混配制剂的总体环境预测暴露浓度。

当 $RQ \leq 1$,风险可接受; 当 RQ > 1,则表明风险不可接受,应进行高级风险评估。

4.2.4.2 采用计算值进行评估

4.2.4.2.1 基于各有效成分在 PEC_{mix} 中的比例,采用混配制剂毒性效应的 CA 模型理论值进行评估。预测无效应浓度(以 $PNEC_{mix-CA}$ 表示)和风险商值(以 RQ_{mix-CA} 表示)的计算按式(9)、式(10):

式中:

 $EC_{50-mix-CA-PEC}$ ——混配制剂 EC_{50} 的 CA 模型理论值,基于各有效成分在 PEC_{mix} 中的占比计算而来,见式 (6);

UF——不确定性因子,取值方法见 NY/T 2882.2 附录 F;

PECmix——混配制剂的总体环境预测浓度。

- 4.2.4.2.2 若 $MDR \le 5$, 当 $RQ \le 1$ 时,风险可接受;RQ > 1,风险不可接受,可进行高级风险评估。
- 4.2.4.2.3 若 MDR > 5,且不能排除协同作用时,当 $RQ \le (1/MDR)$ 时,风险可接受;否则,风险不可接受,可进行高级风险评估。
- 4.2.5 高级风险评估
- 4.2.5.1 高级暴露评估的一般方法
- 4.2.5.1.1 单一有效成分的预测暴露浓度(PEC_i)

各有效成分的高级暴露评估方法与 NY/T 2882.2 中规定的方法相同。使用高级暴露评估中获得的 PEC_i 重新计算 PEC_{mix} 。

4.2.5.1.2 混配制剂的预测暴露浓度(PECmix)

初级风险评估过程中,通常将各有效成分的多年最大环境预测浓度(\max - PEC_i)之和作为 PEC_{mix} 。高级评估阶段则可从时间尺度对混配制剂的暴露浓度进行进一步精确化评估。例如,逐日计算各有效成分的 PEC_i 和 PEC_{mix} ,然后对混配制剂在不同暴露场景下的风险进行逐年评估。风险可接受的标准为:某一暴露场景下,风险不可接受的年份不超过 60%,且不超过总体(总年份×暴露场景总数)的 10%。

4.2.5.2 高级效应分析的一般方法

4.2.5.2.1 单一有效成分的高级效应评估

可对其中某个有效成分进行高级风险评估试验,如增加测试物种获得毒性几何平均值或进行物种

敏感度分布(SSD)分析、中宇宙试验等。此时,各有效成分因毒性数据类型不同而需采用不同的不确定性因子(UF),应分别计算各个有效成分的 *PNEC*,按式(11)进行风险表征。

式中:

ROmix——混配制剂的风险商值;

 PEC_{i} ——有效成分 i 的预测暴露浓度;

 $PNEC_i$ ——有效成分 i 的预测无效应浓度,其值等于有效成分 i 的毒性数据端点值除以相应的 UF。 当 $RQ_{mix} \leq 1$ 时,风险可接受。

4.2.5.2.2 采用 IA 模型或 MM 模型进行评估

4.2.5.2.2.1 收集各有效成分对保护目标的作用方式(MOA)及其剂量效应关系。当各有效成分具有明确的 MOA 且有充足的证据证明作用方式具有相对独立性时,可采用独立作用模型(Independent Action model,IA 模型)或混合作用模型(mixed model,MM 模型)进行风险评估。

4.2.5.2.2.2 评估前,可通过式(12)判断采用 IA 模型或 MM 模型进行评估的可行性:

式中,

 RO_{mix-CA} ——风险商值(基于 CA 模型计算的毒性效应值);

 PEC_{i} ——有效成分 i 的预测暴露浓度;

 $PNEC_{i}$ ——有效成分 i 的预测无效应浓度。

当上述公式成立,且有充足的数据证明各有效成分的作用方式都是相互独立的,则可进行下一阶段的风险评估,当上述公式不成立或者作用方式不明确时,则表明风险不可接受。

4.2.5.2.2.3 按式(13)、式(14)进行 IA 模型计算。其中,式(13)适用于效应随浓度增加而增大的数据类型(例如死亡率);式(14)适用于效应随浓度增加而减小的数据类型(例如存活率)。

式中,

n——产品中有效成分的个数;

i----第 i 个有效成分;

 $E(C_{mix})$ ——浓度为 C_{mix} 时的联合毒性效应(0% \leq E \leq 100%);

 $E(C_i)$ ——有效成分 i 浓度为 C_i 时产生的毒性效应(0% \leq E \leq 100%)。

4.2.5.2.2.4 MM 模型适用于部分有效成分间作用方式相似而部分有效成分间作用方式不同的情况,从而结合 IA 模型和 CA 模型进行毒性预测,即:将作用方式相同的有效成分作为一个子组分并采用 CA 模型计算其毒性,然后将该子组分与其他组分一起,采用 IA 模型进行整体评估。

4.3 鸟类风险评估

4.3.1 初级评估

4.3.1.1 暴露分析

将农药混配制剂作为一个整体,采用默认的残留量、MAF 值等计算预测暴露剂量(PED_{mix})。暴露分析按照 NY/T 2882.3 进行。

4.3.1.2 效应分析与风险表征

4.3.1.2.1 鸟类急性风险

式中,

n——产品中的有效成分个数;

i——第 i 个有效成分;

 X_i ——第i个有效成分的含量占比, X_i 之和应为1;

 LD_{50i} ——第 i 个有效成分的急性经口 LD_{50} 。

4.3.1.2.2 鸟类短期及长期风险

4.3.1.2.2.1 按式(16)计算急性毒性模型偏差率(MDR)。

式中:

 $LD_{50-mix-CA-PPP}$ ——混配制剂 LD_{50} 的 CA 模型理论值,基于各有效成分在产品中的原始含量配比计算而来,见式(3);

*LD*_{50-mix-ppp}——混配制剂 *LD*₅₀ 实测值,基于各有效成分在产品中的原始含量配比通过试验获得。 4.3.1.2.2.2 当急性毒性 *MDR*<10 时,按照 NY/T 2882.3 分别对各个有效成分对鸟类的短期及长期风险进 行评估。最后,将所有有效成分的 RQ_i 相加,得到总的风险商值 RQ。 当 $RQ \leq 1$,风险可接受;当 $RQ \leq 1$,风险不可接受,可进行高级风险评估。

4.3.1.2.2.3 当急性毒性 *MDR*>10 时,如不能排除有效成分之间存在协同作用,则应补充混配制剂的短期饲喂毒性试验,并参考 4.3.1.2.1 的效应评估方法,选择混配制剂鸟类短期饲喂毒性实测值或 CA 模型理论值中的毒性较高者进行鸟类短期风险评估;当短期毒性 *MDR*≤10 时,按照 NY/T 2882.3 分别对各个有效成分对鸟类的长期风险进行评估。参考 4.3.1.2.2.2 部分进行风险表征。

4.3.1.2.2.4 若短期饲喂毒性 *MDR* 仍然大于 10,还应补充混配制剂的慢性繁殖试验,并选择混配制剂鸟类繁殖毒性实测值或 CA 模型理论值中的毒性较高者进行鸟类长期风险评估。

4.3.2 高级评估

4.3.2.1 实测环境归趋数据的应用

当效应分析中 LD_{50-mix} 采用计算值时,可采用各有效成分的实测环境归趋数据进行暴露分析。例如,当具有实测残留量和MAF时,可按式(17)计算混配制剂多次施用后的残留水平 $C_{(mix)}$,并应用于有效成分预测暴露剂量 PED_i 以及总体预测暴露剂量(PED_{mix})的计算。

式中,

 $C0_i$ — 第一次施用后有效成分 i 的残留水平,单位为 mg a.i./kg $_{\text{$\mathbb{R}$}}$,用于替代 NY/T 2882.3 标准中的"农药单位剂量土壤农药残留量(RUD)"ד最高施药剂量(AR)"计算值;

 MAF_i ——有效成分 i 的多次施药因子。

此时,应重新计算各有效成分 PED_i 在 PED_{mix} 中的占比,并应用CA模型重新按式(18)计算 LD_{50-mix} :

式中:

 X_i ——第 i 个有效成分的含量占比, X_i 之和应为 1;

 MAF_i ——第 i 个有效成分。

4.3.2.2 其它高级评估方法

当风险评估结果显示风险仍然不可接受时,还可考虑采用 CA 模型以外的其它模型进行 *LD*_{50-mix} 的计算(参考 4.2.5.2.2 部分)。或者,开展半田间、田间试验与监测等。

4.4 蜜蜂风险评估

4.4.1 喷施场景初级评估

按照 NY/T 2882.4 进行。

- 4.4.2 土壤或种子处理场景初级评估
- 4.4.2.1 按照 NY/T 2882.4 中规定的程序计算内吸性有效成分 i 的预测无效应剂量 ($PNED_{sysi}$)、预测暴露剂量 (PED_{sysi}) 和风险商值 (RQ_{sysi})。最后,将所有内吸性有效成分的 RQ_{sysi} 相加,得到总的风险商值 RQ_{syss} 。
- 4.4.2.2 当 RQ_{sys} 值 \leq 1,风险可接受;当 RQ_{sys} 值>1,风险不可接受,可进行高级风险评估。
- 4.4.2.3 当农药为昆虫生长调节剂时,应按照 4.4.4 的内容进行评估。

4.4.3 高级风险评估

高级风险评估采用更接近实际情况的半田间或田间试验,按照 NY/T 2882.4 规定的方法进行。

4.4.4 昆虫生长调节剂

通过实验室蜜蜂幼虫饲喂试验对昆虫生长调节剂进行初级风险评估。当昆虫生长调节剂在花粉或花蜜中的预测暴露浓度大于幼虫饲喂试验的无可见作用浓度(NOEC)时,须进行半田间和/或田间试验。 当直接拥有与幼虫效应相关的半田间或田间试验数据时,可不必进行蜜蜂幼虫饲喂试验。

4.5 家蚕风险评估

4.5.1 初级风险评估

假定各有效成分在环境中的暴露比例与其在混配制剂中的含量配比一致。将混配制剂看作一个整体,采用默认参数进行暴露分析。以混配制剂产品毒性效应的实测值或 CA 模型理论值(参考式 15)进行效应分析(二者取毒性较高值)。评估程序按照 NY/T 2882.5 进行。

4.5.3 高级风险评估

4.5.3.1 直接施药场景高级暴露分析

可根据 NY/T 2882.5 的规定,采用各种可行的方法对相关因子进行优化。仅当效应分析中采用毒性 计算值时,暴露分析中才能使用实测数据。

4.5.3.2 漂移场景高级暴露分析

应首先考虑采用有效可行的风险降低措施,如采用最外围桑树作为隔离带等。当缺乏有效可行的风 险降低措施时,也可参照直接施药场景的有关方法开展高级暴露分析。

4.5.3.3 高级效应分析

可按照 NY/T 2882.5,采用有效成分 i 的慢性试验结果计算预测无效应浓度(PNEC)。此时,各有效成分因毒性数据类型不同而需采用不同的不确定性因子(UF),应分别计算各个有效成分的 PNEC,按式(11)进行风险表征。

4.5.3.4 田间试验

当采用田间试验等方法进行高级风险评估时,4.5 部分风险表征方法不适用,应选择其他有效的风险表征方法。

4.6 非靶标节肢动物风险评估

4.6.1 初级风险评估

假定各有效成分在环境中的暴露比例与混配制剂中的配比一致。将混配制剂看作一个整体,采用默认参数进行暴露分析。以制剂毒性效应实测值或 CA 模型理论值(参考式 15)进行效应分析(二者取毒性较高值)。评估程序按照 NY/T 2882.7 进行。

4.6.2 高级风险评估

可采用实验室扩展试验、叶片残毒试验、半田间试验及田间试验等高级效应分析方法,也可根据农药的理化性质、使用方式、植被情况、环境条件等,选择更接近环境实际的数据(仅当效应评估中选用毒性计算值时可采用农田内、农田外的实际监测数据),使 *PER_{mix}* 的估算结果更为精确。

4.7 土壤生物风险评估

4.7.1 蚯蚓风险评估

农药混配制剂对蚯蚓的风险评估程序参照"4.2 水生生态系统风险评估"部分进行。评估过程中,各有效成分的 *PNEC、PEC* 的计算参照 NY/T 2882.8 进行。

4.7.2 土壤微生物风险评估

农药混配制剂对土壤微生物的风险评估仅需针对各有效成分单独进行评估。

5 风险降低措施

当风险评估结果表明农药混配制剂对上述不同生物类型的风险不可接受时,应采取适当的风险降低措施以使风险可接受,且应在农药标签上注明相应的风险降低措施。通常所采取的风险降低措施不应显著降低农药的使用效果,且应具有可行性。

附录 A

(规范性附录)

水生生态系统评估流程图

水生生态系统环境风险评估流程见图 A.1、图 A.2。

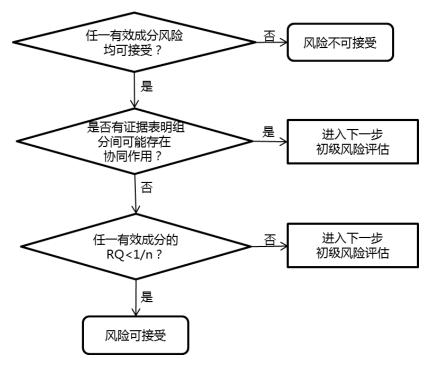


图 A.1 对水生生态系统的环境风险预评估流程

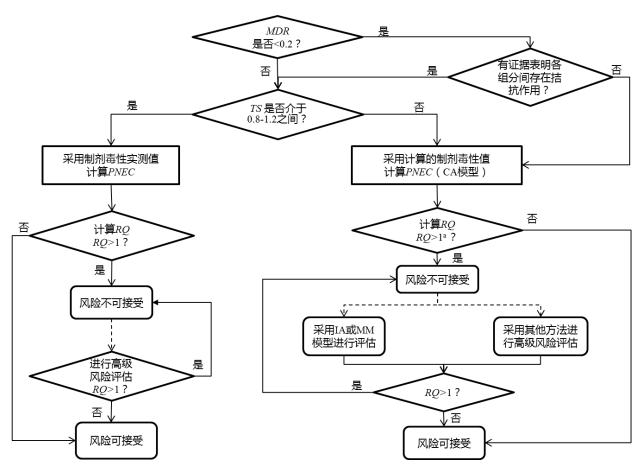


图 A.2 水生生态系统 1 级环境风险评估流程

 $^{^{}a}$: 当 MDR>5,无法排除各有效成分间存在协同作用时,应适当修正触发值,例如,除以 MDR 值。

参考文献

- [1] EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues. Guidance on tiered risk assessment for plant protection products for aquatic organisms in edge-of-field surface waters. EFSA Journal 2013;11(7):3290
- [2] EFSA (2010) Risk assessment for birds and mammals. Guidance of EFSA, first published 17 December 2009, revised April 2010. European Food Safety Authority, Parma. EFSA Journal 7(12) 1438.
- [3] European Food Safety Authority, 2013. Guidance on the risk assessment of plant protection products on bees (*Apis mellifera*, *Bombus spp.* and solitary bees). EFSA Journal 2013 11(7):3295, 266.
- [4] EFSA, PPR Panel (EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues) (2014) Scientific opinion addressing the state of the science on risk assessment of plant protection products for non-target terrestrial plants. EFSA J 12(7): 3800, 163
- [5] NY/T 2882.1 农药登记环境风险评估指南 第 1 部分: 总则