

農藥代謝物之毒理評估新穎策略與歐盟取食風險評估殘留定義研析

廖俊麟^{1*}、鄭惠元¹、黃鴻棋¹、羅彥鈞¹

摘要

廖俊麟、鄭惠元、黃鴻棋、羅彥鈞。2025。農藥代謝物之毒理評估新穎策略與歐盟取食風險評估殘留定義研析。臺灣農藥科學 18 : 73-93。

農藥代謝物 (metabolites) 是主成分 (parent compound) 於植物或動物體經生物轉化 (biotransformation) 產生的物質，鑑於消費者可能暴露於殘留農藥，在農藥殘留的取食風險評估體系中，應同時考量主成分及代謝物的潛在毒性，以全面評估可能暴露的取食風險，一般會對於植物關注的主要代謝物，並且未在實驗動物毒物動力學試驗檢測到的物質進行評估。代謝物的風險評估及管理是當前國際新興關注的議題之一，但基於研究成本及實驗動物福祉的考量，代謝物難以完全比照有效成分 (active ingredients) 的長短期毒理試驗規模進行測試。因此國際間逐步發展出無需動物試驗的新穎替代方法 (new approach methodologies, NAMs)，在降低成本和加速評估的同時，亦可滿足健康風險評估預測性的需求。本文探討歐洲食品安全局 (European Food Safety Authority, EFSA) 如何透過基因毒性 (genotoxicity) 與一般毒性 (general toxicity) 等毒理學評估，結合代謝試驗數據計算毒性負擔 (toxicological burden)，作為取食風險評估殘留定義 (residue definition for dietary risk assessment) 的決策依據。此外也介紹適用於代謝物評估的電腦模擬 (*in silico*) 技術，包括定量結構活性關係 (quantitative structure-activity relationship, QSAR)、交叉參照 (read-across) 以及毒理關切閾值 (threshold of toxicological concern, TTC) 等工具。最後，本文綜整國際農藥代謝物毒理相關性評估策略，強調了代謝物評估在殘留定義決策中的重要性，提出導入新穎替代方法作為未來國內評估框架的建議，並提供判斷是否需進一步執行特定毒理試驗 (specific studies) 之依據。透過本文回顧了農藥代謝物的國際法規，並提出一個評估框架，以加強風險管理的穩健性、提升人體健康風險的預測能力，並符合國際上對於動物福祉的要求，進而促進我國農藥殘留取食風險評估體系接軌國際。

關鍵詞：農藥、代謝物、取食風險評估殘留定義、電腦模擬、毒理關切閾值

接受日期：2025年3月19日

* 通訊作者。E-mail: clliao@acri.gov.tw

¹ 臺中市 農業部農業藥物試驗所

前言

在作物栽培過程因病蟲草害的防治需求使用農藥，可能使農產品殘留農藥。農藥噴灑於作物上後，可能於植物或動物體內（畜牧動物攝食飼料作物後）代謝為其他物質，因此農藥殘留包含農藥有效成分 (active ingredient) 及其代謝物 (metabolites)、分解物 (degradates) 和其他轉化產物，針對化學農藥而言一般皆須進行取食風險評估，以確保人體攝食暴露相關農藥殘留物是否在可接受的風險範圍內 (8, 26, 28)。農藥的代謝過程可能使主成分的化學結構發生變化，產生的代謝物為主成分 (parent compound) 於動植物體內經生物轉化 (biotransformation) 或自然環境中降解形成 (3, 13)，在多數情況下，其代謝物的毒性通常會與主成分毒性相當或較低，但在少數情形下，也可能透過生物代謝活化 (metabolic activation) 形成毒性更高或者具有新毒性作用機制的代謝物 (2, 5, 8)，例如歐殺松 (acephate) 可代謝成急毒性更高的達馬松 (methamidophos) (24)，以及二硫代胺基甲酸鹽類 (dithiocarbamates) 的代謝物環亞乙基硫脲 (ethylenethiourea, ETU) 則與實驗動物產生致甲狀腺腫瘤反應機制相關 (25)。影響農藥殘留中所包含的代謝物含量或種類很多，包括農藥種類、施藥方式、作物或動物吸收分布、土壤移動性或其他環境因子等，有些農藥較不易代謝，即使施藥方式不同仍維持主成分，

但也有農藥會隨施藥方式產生多種代謝物，例如在土壤處理時，農藥有效成分需經作物根部的吸收再向上運輸至其他部位，雖然經由植體代謝後殘留量較低，但也可能產生較多種類代謝物，因此在農藥風險評估及管理，需藉由農藥於作物、畜牧動物及實驗動物的代謝試驗，瞭解農藥於生物體的殘留分布與代謝途徑，在進行毒理學評估後可作為制定殘留定義 (residue definition) 最主要的科學佐證 (3, 8, 26)。國際上對於殘留定義依不同目的分為兩種，分別為「取食風險評估殘留定義 (residue definition for dietary risk assessment)」及「容許量管制殘留定義 (residue definition for MRL enforcement)」，前者關注殘留物的毒性及暴露量對人體健康產生的潛在攝食風險，而後者則是著重在可確認作物符合農藥使用方法生產的法制管制值 (即容許量)，因此多以指標成分為主且需確認檢驗方法可行性，無論是評估何種殘留定義，都需要詳細了解農藥於作物及畜牧動物體可食用部位的殘留主成分及/或代謝物定性及定量的背景資料 (26)，另外也需考量個別農藥代謝物可能是其他農藥之有效成分，例如貝芬替 (carbendazim) 除本身為有效成分外，也是免賴得 (benomyl) 與甲基多保淨 (thiophanate-methyl) 於作物施用後產生的代謝物 (4)。進行取食風險評估殘留定義的關鍵是掌握相關代謝物的毒理特性 (14)，然而在考量執行成本及實驗動物福祉前提下，代謝物的毒理試驗資料通常不如有效

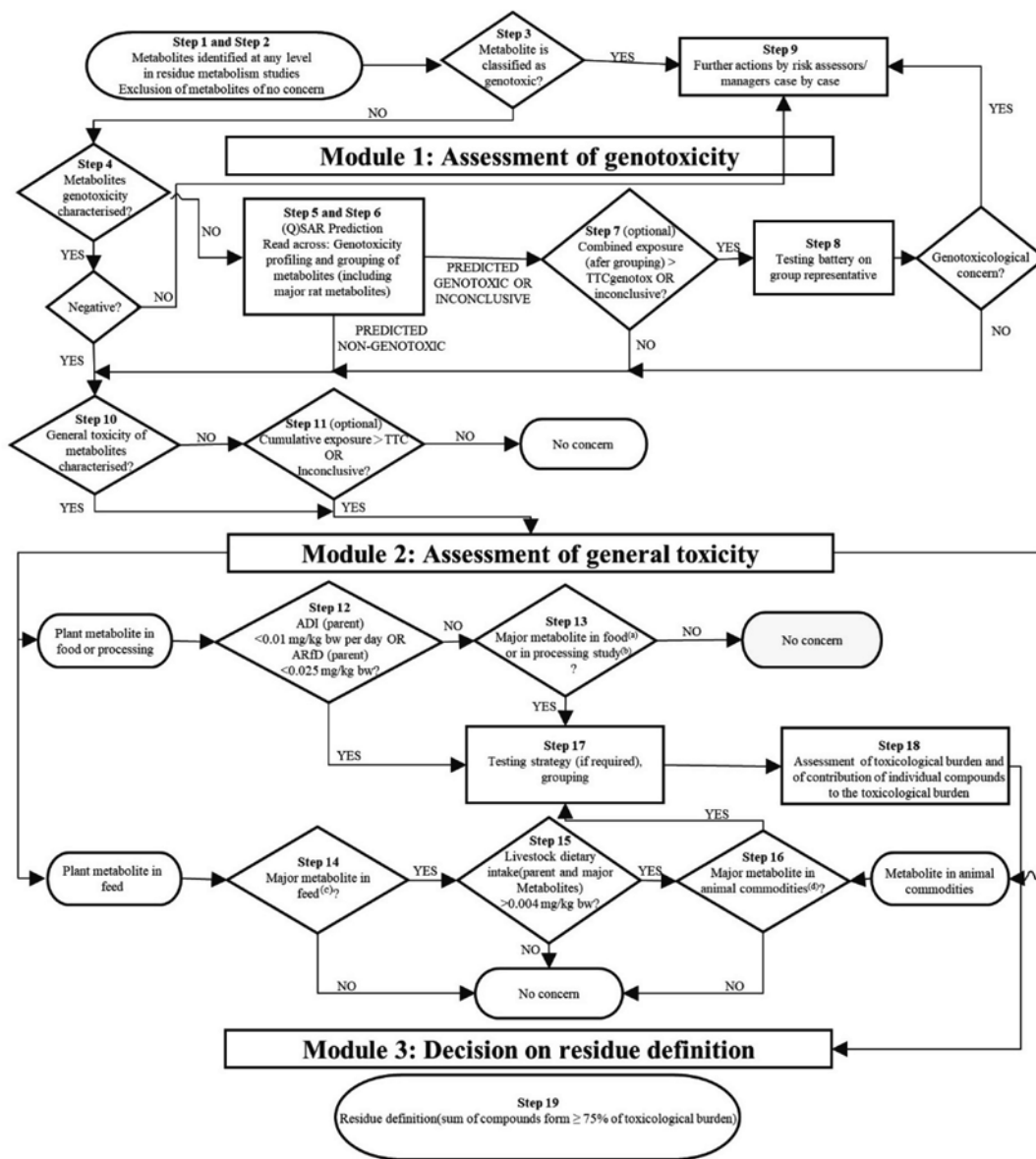
成分完整。隨著化學品毒理學的研究進展，國際開發了越來越多不須使用實驗動物的新穎替代方法 (new approach methodologies, NAMs)，且已陸續被國際相關農藥主管機關接受⁽⁸⁾，例如目前國際已可接受使用定量結構活性關係 (quantitative structure-activity relationship, QSAR) 進行代謝物基因毒性評估^(10, 32)。過去國內農藥毒理評估體系主要著重於農藥有效成分，對代謝物的研究及管理相對不足，鑑於國際間日益重視代謝物對人體的潛在風險，因此本文將介紹歐盟取食風險評估殘留定義的詳細流程，並探討代謝物評估的新穎策略，包括使用電腦模擬工具評估基因毒性及應用毒理關切閾值 (threshold of toxicological concern, TTC) 來設定管限制值，以應用於後續風險管理策略研擬，最後本文將綜合討論代謝物毒理的相關性評估，期望未來可於本國建立更完善的代謝物毒理評估階層式策略，精進國內農藥殘留取食風險評估體系與國際接軌並符合動物福祉的精神。

歐盟取食風險評估殘留定義流程簡介

依據歐盟對於植物保護產品上市規範 (EC No 1107/2009)，當農藥有效成分登記時，申請者應提交完整的取食風險評估殘留定義相關科學資料⁽⁹⁾。歐洲食品安全局 (European Food Safety Authority, EFSA) 發布的取食風險評估殘留定義指引提供了詳

細的評估流程，幫助風險評估者依據證據權重法則 (Weight of Evidence, WoE) 做出評估的關鍵決策，流程分為 3 個主要模組共 19 個步驟⁽¹⁴⁾。模組 1：建立代謝物清單並評估基因毒性 (genotoxicity) 測試終點；模組 2：評估一般毒性 (general toxicity) 測試終點，以及計算每種代謝物對消費者毒性負擔 (toxicological burden) 的貢獻 (contribution)；模組 3：作出取食風險評估殘留定義的最終建議，完整評估流程如圖一，並針對個別模組摘述如下：

模組 1 (基因毒性評估)： [步驟 1]：將作物及畜牧動物代謝試驗中所有已鑑定的代謝物彙整成清單後 (包括初級作物 (primary crop)、輪作作物、畜產品及加工產品等)，無論殘留量高低皆須評估潛在基因毒性。[步驟 2]：排除無明顯毒性影響的化合物，例如糖或生物聚合物 (biopolymer) 等。[步驟 3]：確認於歐盟化學物質毒性分類資料庫中基因毒性分類，若確認為基因毒性物質，則直接進到 [步驟 9]，表示該物質不適合納入殘留定義中，且風險管理者需進一步採取管理措施，以排除消費者無法接受的任何潛在風險。[步驟 4]：依據可取得的毒性試驗資料以辨識代謝物基因毒性特徵，若無代謝物的特定試驗 (specific studies)，則會考慮主成分之毒性試驗是否適用，一般以實驗動物大鼠的毒物動力學試驗 (toxicokinetics) 結果作為推估依據⁽²⁷⁾，當目標代謝物在毒物動力學的代謝物分析



- (a) Major metabolites in food of plant origin: TRR $\geq 10\%$ and amount ≥ 0.01 mg/kg OR (if TRR < 10%) amount ≥ 0.05 mg/kg.
- (b) Major metabolite in nature of processing studies: TRR $\geq 10\%$.
- (c) Major metabolites in feed: TRR $\geq 10\%$ and amount ≥ 0.01 mg/kg.
- (d) Major metabolites in animal commodities: TRR $\geq 10\%$ for non-potent substances; TRR $\geq 10\%$ OR amount ≥ 0.01 mg/kg for potent substances at 1N.

圖一、歐洲食品安全局決策取食風險評估殘留定義方案 (14)。

Fig. 1. Decision scheme for residue definition for dietary risk assessment from EFSA (14).

上同樣出現殘留，並且於尿液、膽汁或組織殘留等吸收指標的回收率達到 10% 以上，則可推測該代謝物的毒性反應在動物毒性試驗中已表現，故主成分的基因毒性試驗結果可涵蓋代謝物，因目前國際農藥主管機關普遍共識為不允許具明顯基因毒性新有效成分登記申請，故可推論到相關代謝物應亦不具基因毒性疑慮。[步驟 5-6]：若無法以主成分毒理試驗結果推估時，可使用 QSAR 以及交叉參照方式 (read-across) 等電腦模擬工具預測基因毒性。[步驟 7-8]：當電腦模擬工具預測具基因毒性疑慮時，可選擇性 (optional) 採取 TTC 方式經由計算取食代謝物暴露量評估風險，判定是否符合具基因毒性疑慮之 TTC 管制閾值，或者直接執行體外 (*in vitro*) 或體內 (*in vivo*) 基因毒性試驗。在執行試驗前，建議可將代謝物進行群組分類，針對每組選擇至少 1 種代表代謝物進行試驗，以減少不必要研究成本並仍能維持對人體風險預測能力，分組方式應考量 (1) 進行交叉參照的主成分或代表代謝物 (lead metabolite) 之關鍵毒性反應 (critical effect) 與測試終點、(2) 結構相似性 (structural similarity)、(3) 化學類似物 (analogous chemicals) 毒性資料的彙整及 (4) 比較作用機制的相關資料，測試組合應至少包括 2 項體外試驗含檢測常規的基因毒性終點，例如基因突變 (gene mutations)、染色體結構異常 (structural and chromosomal aberrations)，再視體外試驗結果決定是否進行進一步基因毒性體內

試驗，當使用上述工具皆無法排除基因毒性疑慮時，則同樣進入[步驟 9]由風險評估者/管理者依個案考量需採取進一步措施。

模組 2 (一般毒性評估)：[步驟 10]：依據可取得的毒性試驗資料辨識代謝物一般毒性特徵，此步驟考量原則類似模組 1 [步驟 4]，除現有試驗資料外，還可利用毒物動力學試驗結果，評估主成分之動物毒理試驗結果是否可推估到代謝物。[步驟 11]：當無法以主成分毒理試驗結果推估到代謝物時，則可將所有已鑑定但未完全確認毒理特性的代謝物之累積暴露量，與對應 TTC 值的 Cramer 分類進行評估 (選擇性)，如符合 TTC 管制基準則表示其代謝物暴露量不會產生明顯關注風險，因此不須進行進一步毒性特徵分析。[步驟 12]：當主成分的毒性越大，一般越有必要針對其代謝物進行更完整的毒理學分析，因此先經由主成分的每日可接受攝取量 (acceptable daily intake, ADI) 或急性參考劑量 (acute reference dose, ARfD) 去定義是否為「具有效價 (potency) 成分」，評估基準為 EFSA 根據其農藥資料庫 270 種有效成分的 ADI 值和 195 種有效成分的 ARfD 值，依參考劑量由低至高第 25 百分位數作為界線，當 ADI 值小於 0.01 mg/kg bw/day 或 ARfD 值小於 0.025 mg/kg bw 時，定義為具有效價成分，表示毒性疑慮較高。[步驟 13] 及 [步驟 14]：對於食用作物或飼料作物產品符合代謝試驗中「總放射殘留量 (total radioactive residue,

TRR) 佔比 $\geq 10\%$ 且含量 ≥ 0.01 ppm」或食用作物「含量 ≥ 0.05 ppm」之殘留代謝物皆視為主要代謝物 (major metabolites)，未符合上述條件則視為次要代謝物 (minor metabolites)。主要代謝物因對於取食暴露的貢獻較高，需進行毒理學危害特性辨識，如果無法經由 [步驟 10] 辨識代謝物一般毒性特徵，則需要進到 [步驟 17] 執行額外毒理試驗測試；次要代謝物則因暴露量較低，被認為不太可能對取食風險有顯著貢獻，因此不需要進行額外毒理學評估，惟當次要代謝物之主成分符合 [步驟 12] 被定義為具有有效價成分，則需要進一步評估，以作物而言如主要代謝物倘於殘留試驗 4 場次以上皆小於 0.01 ppm 時，亦可視為對取食風險不具顯著貢獻。[步驟 15] 及 [步驟 16]：當有效成分施用於飼料作物而導致動物性農產品殘留時，則針對畜牧動物代謝試驗中 TRR 佔比 $\geq 10\%$ 的代謝物視為主要代謝物並需要進行毒理學危害特性辨識，倘主成分屬具有有效價成分時，則針對含量 ≥ 0.01 ppm 的代謝物即應進行毒理評估。[步驟 17]：額外進行代謝物的毒理測試來鑑別代謝物的毒理特徵，其方法應考慮主成分的毒理特徵和評估產生特殊危害反應的可能性，一般建議執行每群組至少 1 種代表代謝物的大鼠 28 天亞急性餵飼試驗或大鼠 90 天亞慢性餵飼試驗。如果目標代謝物的毒理特徵與主成分或分群中的代表代謝物於質性 (qualitatively) 上相似，則應提出相對效價因子 (relative potency factor, RPF)。

RPF 將用於定量目標代謝物與主成分或代表代謝物之間的毒性效力差異，主成分及代表代謝物的 RPF 應設定為 1，目標代謝物 RPF 計算基準為根據與主成分或代表代謝物的推估起點劑量的比值，可採用推估起點如無可見毒害劑量 (no observed adverse effect level, NOAEL)、最低可見毒害劑量 (lowest observed adverse effect level, LOAEL) 或基準劑量 (benchmark dose, BMD) 等。以附表一為例，在主成分代表的 A 群組中，M01 的 RPF 為其毒性試驗產生 NOAEL 與主成分 NOAEL 之比值。一般來說，代謝物亞急性和亞慢性毒性試驗缺乏完整的致癌性 (carcinogenicity) 及生殖與發育毒性 (developmental and reproductive Toxicity, DART) 測試終點研究，故對於具致癌性或生殖與發育毒性的主成分，在保守前提下通常假設其代謝物也可能存在相同的危害，除非有進一步機制或試驗等科學佐證排除。[步驟 18]：針對可能納入取食風險評估殘留定義的代謝物進行篩選，計算個別代謝物對攝食暴露的貢獻程度，經累加後即為對於消費者的毒性負擔。毒性負擔計算公式為：
$$\text{Toxicological burden} = (\sum RPF_i \times \%TRR_i \times RRV_i)$$
。其中 RRV 指其他代謝物分群代表物質相對主成分群組之間的參考劑量比 (ratios of reference values, RRV)，以表一為例，A 群組以主成分為代表，主成分的參考劑量為 0.1 mg/kg bw/day， RRV_A 設定為 1；B 群組以代謝物 M03 為代表，M03 的參考劑量為 0.2 mg/kg bw/day，因此 RRV_B

為 $0.1 \div 0.2=0.5$ 。最後將累計的毒性負擔調整為 100% 後，即可分別計算出個別代謝物於毒性負擔的相對貢獻，作為取食風險殘留定義決策的主要依據。

模組 3 (取食風險評估殘留定義決策)：[步驟 19]：對作物和動物性農產品分別評估殘留定義，不同作物類別或動物產品類別倘殘留物組成差異較大，可能會制

定不同的殘留定義，此外歐盟亦會針對環境飲用水另評估適用之殘留定義。原則上，殘留定義應依個別化合物對毒性負擔的相對貢獻，由大至小納入至少 75% 毒性負擔的化合物，一般情況下，主成分只要於任何可能被人類食用的作物或動物性農產品檢出，皆應納入殘留定義中。以表一案例說明，最終建議的取食風險評估殘

表一、代謝物之相對效價因子與毒性負擔計算及取食風險殘留定義評估決策範例⁽¹⁴⁾

Table 1. Example calculation of relative potency factors (RPFs) and toxicological burden to establish residue definitions for dietary risk assessments⁽¹⁴⁾

Group A: Metabolites qualitatively similar to the parent compound			Group B: Metabolites qualitatively different to the parent compound		
Parent compound/ M01/ M02			M03 (lead metabolite)/ M04/ M05		
Endpoint: liver effects			Endpoint: kidney effects		
	RPFs	%TRR		RPFs	%TRR
Parent compound	RPF _A =1 NOAEL: 10 mg/kg bw/day	10%	M03	RPF _B =1 NOAEL: 20 mg/kg bw/day	18%
M01	RPF _A =0.5 NOAEL: 20 mg/kg bw/day	15%	M04	RPF _B =1 NOAEL: 20 mg/kg bw/day	15%
M02	RPF _A =2 NOAEL: 5 mg/kg bw/day	10%	M05	RPF _B =1 NOAEL: 20 mg/kg bw/day	12%
RRV					
RRV group A/group A = 1 (NOAEL: parent compound/ parent compound)			RRV group A/group B = 0.5 (NOAEL: parent compound/ M03)		
Toxicological burden = ($\sum RPF_i \times \%TRR_i \times RRV_i$)					
Parent +	M01 +	M02 +	M03 +	M04 +	M05
$(1 \times 10 \times 1) + (0.5 \times 15 \times 1) + (2 \times 10 \times 1) + (1 \times 18 \times 0.5) + (1 \times 15 \times 0.5) + (1 \times 12 \times 0.5) = 60$ set to 100% (1.66x)					
Relative toxicological burden of potentially relevant compounds (%)					
Parent: 17% ($\times 1.66$)					
M01: 12% ($\times 1.66$)					
M02: 33% ($\times 1.66$)					
M03: 15% ($\times 1.66$)					
M04: 12% ($\times 1.66$)					
M05: 10% ($\times 1.66$)					
Residue definition					
Parent + M01+M02+M03 (representing 77% of the toxicological burden)					

留定義為主成分、M01、M02 及 M03，上述四項化合物涵蓋了 77% 毒性負擔。值得注意的是，有關 75% 的閾值不應視為必要條件，仍需考量實際情況進行個案評估，例如當代謝物鑑定及分析技術受到障礙，或是該藥劑大多已被植體代謝為醣類或胺基酸等極性物質⁽³⁾，可能導致最終評估結果無法達到 75%。彙整歐盟與經濟合作暨發展組織 (Organization for Economic Cooperation and Development, OECD) 對於將代謝物納入取食風險評估殘留定義決策的關鍵考量如表二，重點包括評估「暴

露」及「毒理」兩大面向，納入決策的相關性指標以暴露面向包括是否為主要代謝物；代謝物出現在食用作物的可食用部位及飼料作物；殘留組成以代謝物為主，主成分可能佔比很少或幾乎沒有。以毒理面向包括主成分是否為具效價特性；代謝物只在作物代謝試驗出現，未出現在供毒理測試實驗動物代謝試驗；是否滿足 EFSA 的毒性負擔基準；另外如果代謝物相較主成分具高水溶性或結構相似於已知無明顯毒性化合物 (innocuous chemicals) 會被認為低毒理相關性而可不用納入決策中^(14, 26)。

表二、代謝物納入取食風險評估殘留定義評估關鍵^(14, 26)

Table 2. Key to determine whether a metabolite should be included in the residue definition for dietary risk assessment^(14, 26)

	High relevant	Low relevant
Potential for Exposure	Major metabolite ($\geq 10\%$ TRR and ≥ 0.01 ppm) ($< 10\%$ TRR and ≥ 0.05 ppm)	Minor metabolite ($< 10\%$ TRR and < 0.05 ppm)
	Found in which are edible commodities and/or animal feeds	Found in non-edible parts of commodities, predominantly in animal feeds rather than commodities that are human foods
	Parent compound was non-detectable, but metabolites were found in high levels in metabolism studies	
Toxicity Considerations	High Potency of parent compound	Low Potency of parent compound
	Found only in metabolism studies of crops	Found both in crops and toxicokinetic studies of lab animals in significant quantities
	Sum of compounds comprising $\geq 75\%$ of the toxicological burden should be considered relevant for inclusion into the residue definition	More hydrophilic and likely to be more rapidly excreted than the parent
	Metabolite/degradate structure is similar to innocuous chemicals	

以電腦模擬工具評估代謝物基因毒性

QSAR 以及交叉參照方式皆為評估農藥代謝物毒性常見的電腦模擬工具，目前已知包括 EFSA 及聯合國世界衛生組織農藥殘留核心評估小組 (WHO core assessment group on pesticide residues) 皆已接受採用電腦模擬工具進行農藥代謝物的基因毒性評估^(10, 32)。QSAR 是多個參數組成的數學模型，應用的假設是化學物質的活性取決於其內在性質，因此根據其分子化學結構訊息即可預測相關毒理學特性⁽³¹⁾。交叉參照方式是一種根據具有已知毒性訊息的結構或功能相似物質來估計待評估物質潛在毒性的方法，其技術的原理是類似物的毒理學特性可能遵循相同模式，因此可以執行交叉讀取以填補待評估物的數據空缺^(16, 31)。

雖然 QSAR 等電腦模擬工具目前已可進行多項毒性終點的預測，但以對致突變性及基因毒性的評估最為成熟也較被各化學品主管機關所接受^(6, 16)。基因毒性已知與動物體致癌性機制緊密相關，一般化學品的致癌性機制可簡要區分為 2 大類，基因毒性致癌物 (genotoxic carcinogens) 與非基因毒性致癌物 (nongenotoxic carcinogens)，基因毒性致癌物透過直接與細胞 DNA 相互作用造成損害再引起後續腫瘤發生，許多已知的人體確定致癌物都屬於此類；而非基因毒性致癌物通常導致

表觀遺傳學 (epigenetic) 的變化，也就是不涉及 DNA 改變但可能影響致癌物質的促進過程 (promotion)，例如持續引起細胞毒性 (cytotoxicity) 導致細胞反覆增生異常，再誘發腫瘤發生⁽²²⁾。以農藥新有效成份的致變異毒性評估而言，傳統上須提供細菌基因逆向變異試驗 (bacterial reverse mutation test) (又稱為 Ames test)、哺乳動物細胞染色體體外試驗 (*in vitro* mammalian cell assays) 及哺乳動物細胞遺傳學體內試驗 (*in vivo* cytogenetic assays) 等 3 項毒性終點之試驗報告⁽¹⁾，執行相關試驗除須大量投入人力、物力及時間等資源外，並可能需要使用實驗動物。迄今為止，文獻中已發表了數百個可用於預測基因毒性的 QSAR 模型，最常見的建模是預測 Ames test 的結果，雖然 QSAR 模型也適用於其他傳統體外或體內等基因毒性試驗的預測，但仍以預測 Ames test 的可靠性最高^(16, 29, 31)。

當使用 QSAR 模型預測農藥的代謝物毒性時，為了強化預測的敏感度 (sensitivity) 及特異性 (specificity)，針對單一毒性終點應使用 2 種以上通過驗證之運算模型^(10, 14, 16)。使用 QSAR 模型進行評估時，需要瞭解定義的毒性終點、明確的計算方式 (unambiguous algorithm)、定義的適用域 (defined applicability domain)、適當的擬合度 (measures of goodness-of-fit) 和預測性 (predictivity)，另外如果能提供機制訊息的佐證可增加預測的信賴程度。作為評估模型是否可用的

關鍵為確認目標化學品是否在模型的適用域內，在適用域內的化學品一般可以實現可靠的結果；未在適用域內的結果則存在較高不確定性^(10, 14, 16)。

交叉參照方式可以作為判讀 QSAR 模型評估結果的輔助驗證工具，使用交叉參照必須有科學依據並將相關資料完整記錄，並盡可能使用高品質且被多數農藥法規管理單位接受的數據庫資料，例如歐洲食品安全局基因毒性資料庫 (EFSA genotoxicity database)⁽¹⁶⁾，關鍵評估步驟包括瞭解定義的毒性終點、明確的交叉參照假說 (hypothesis) 和鑑定 (justification)、提供分析中所有物質的辨識 (substance identity) 資料、列出物質間的結構相似性數據以及完成交叉參照分析以得出的結論^(10, 14, 16)。

以毒理關切閾值方法進行代謝物殘留風險評估

隨著環境及食品殘留檢驗技術的進步，靈敏度不斷提升，許多微量殘留物質更容易被檢出，然而這些物質常缺乏充分的毒理學數據，難以透過傳統的評估方法推估其對人體潛在健康風險，因此，國際間針對這些缺乏毒理數據的微量化學物質開發了 TTC 方法來評估取食暴露風險。TTC 方法的核心概念在於為待評估化學品建立一個暴露管限制值，若經評估人體暴露量低於該限值，則判定不會對人類健康造成明顯風險^(11, 12, 17)。目前，TTC 方法

已被 EFSA、世界糧農組織及衛生組織農藥殘留專家聯合會議 (Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues, JMPR) 及世界糧農組織及衛生組織食品添加物專家委員會 (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA) 等國際化學品監管及評估組織廣泛採用^(17, 18, 30)，可用於對化學物質進行快速且低成本的篩選評估，主管單位可根據其篩選評估結果決定風險管理措施或者是否需要投入資源進行更完整的風險評估，此方法已應用於多種化學品的初步篩選評估，包括醫藥品的不純物 (impurities)、農產品殘留的代謝物、食品添加物的代謝物／不純物、食品香料物質、飼料添加物的代謝物等低暴露的微量物質，前提為該化學物質缺乏毒性試驗資料、具有已知化學結構及可估算暴露量⁽¹⁷⁾。

TTC 的概念最早由 Cramer 等人於 1978 年提出，基於長期在食品添加物、農藥及工業用化學品的風險評估經驗，只要已知某種物質的化學結構，則可根據既有的暴露閾值來評估健康風險，閾值之評估為基於過去至今長期累積的公開毒理學數據，一般會依結構將待評估化學品區分為三大類，各類別代表物質如表三⁽⁷⁾。

- 第一類化學品 (Class I)：化學結構簡單，具有高效的代謝模式，因此具較低口服毒性疑慮；
- 第二類化學品 (Class II)：其結構不如 Class I 類物質無害，但未含具 Class III 明顯潛在毒性的結構特徵；

表三、Cramer 方案中提出的化學品結構類別^(7, 17)Table 3. Structural classes for chemicals proposed in the Cramer scheme^(7, 17)

class	characteristics	contained chemical structures
I	Substances with simple chemical structures and for which efficient modes of metabolism exist, suggesting a low order of oral toxicity	simply-branched, acyclic aliphatic hydrocarbons; common carbohydrates; common terpenes; substances that are sulfonate or sulfamate salts, without any free primary amines
II	Substances which possess structures that are less innocuous than Class I substances, but do not contain structural features suggestive of toxicity like those substances in Class III	no functional groups other than alcohol, aldehyde, side-chain ketone, acid, ester, or sodium, potassium or calcium sulfonate or sulfamate, or acyclic acetal or ketal and are either a monocycloalkanone or a bicyclic substance with or without a ring ketone
III	Substances with chemical structures that permit no strong initial presumption of safety or may even suggest significant toxicity or have reactive functional groups	contain elements other than carbon, hydrogen, oxygen, nitrogen or divalent sulfur; certain benzene derivatives; certain heterocyclic substances; aliphatic substances containing more than three types of functional groups

- 第三類化學品 (Class III)：具有相較明顯之潛在毒性結構或具有特殊反應性官能團，此類別包括含有碳、氫、氧、氮或二價硫以外的元素。

由於 TTC 評估的驗證確效性相當依賴於訓練它們的背景數據庫，EFSA 已對現有 TTC 數據庫進行了嚴格的評估⁽¹⁷⁾，TTC 閾值主要根據三類 Cramer 結構中的化學品 NOAEL 數據分佈，根據 Munro 等人研究^(17, 18, 23)，目前 TTC 共計使用包含工業、食品、環境、農業及製藥類等計 613 種代表並具有良好毒理學數據支持的化學品，分別對應 137、28 和 448 種 I、II 和 III 類化學品。對於每項化學品，根據毒理資料庫，選擇最敏感物種衍生最保守

的 NOAEL，在不同類別眾多化學品的 NOAEL 中，由低至高使用統計第 5 個百分位數 NOAEL 代表，並再除以 100 倍的不確定因子作為人體健康參考劑量的 TTC。除 3 類化學品外，考量有機磷 (organophosphates) 類物質的第 5 個百分位 NOAEL 通常較其他神經毒性物質為低，因此針對有機磷類或胺基甲酸鹽類 (carbamates) 等神經毒性疑慮化學品建議推估較低的 TTC 閾值，另外考量具有潛在基因毒性物質與目前社會大眾關注的致癌風險有關，針對具有潛在的 DNA 反應致突變物質 (DNA-reactive mutagens) 建議設定最保守的 TTC 閾值，其閾值之計算為根據動物癌症研究中獲得的 50% 動物致

癌劑量 (TD₅₀) 值再以線性外推到人體風險而得出。有關建議的不同類別化學品 TTC 閾值整理如表四。目前可適用於評估 Cramer 分類的軟體工具包括 OECD QSAR Toolbox 及 Toxtree 等，考量不同的軟體工具其訓練的數據庫不同，並根據個別評估者的應用及解讀可能對同樣待評估物質產生不同的分類，因此評估者應詳細地記錄所使用工具的過程及輸入資訊，以供後續數據可再經由專家進行審查⁽¹⁷⁾。

當已針對化學品決定 TTC 閾值後，下一步即是進行暴露量的估算，以評估風險。暴露量的估算包含殘留量及攝食量，且應同時考量高攝食情境以反映最不利的暴露風險，概念上與一般攝食暴露評估相同，估算食物攝食量乘以殘留量以得出總暴露量。殘留量的估算應基於作物或動物性產品中的最高殘留值，該值需符合使用方法下可能產生的殘留量，同時，應考慮代謝物殘留濃度隨時間增長的可能性，選擇的最高殘留量可能較原設定的安全採收期更長。一般來說，最好的數據來源為符合使用方法的殘留試驗數據中即有包含代

謝物檢驗數據。但若無法獲得符合使用方法的殘留試驗數據時，在現有試驗劑量與使用方法劑量介於 0.3 倍到 4 倍之間時，可採用比例推估；若完全沒有任何殘留數據時，則可引用代謝試驗的轉換因子 (conversion factor) 來推算代謝物殘留量⁽¹⁷⁾。

以歐盟對於 TTC 的評估流程為例，在評估前應 (1) 對待評估物質的毒性數據進行文獻檢索，並決定是否有足夠的數據可用於風險評估，如果物質已被認定具有足夠的毒性數據，則 TTC 方法不適用；(2) 檢查待評估物質是否屬於任何歐盟食品/飼料法規規定須提交相關毒性試驗數據，比如農藥的有效成分，如果是則 TTC 方法不適用；(3) 檢查待評估物質是否屬於目前 TTC 方式不適用的物質之一，除了不在數據庫中適用範圍內的物質外，還包括無機物、蛋白質、奈米材料、放射性物質、有機矽物質、元素離子或有機形式的金屬、高致癌效力的致癌物如類黃麴毒素物質 (aflatoxin-like)、類固醇以及具有明顯生物蓄積潛力的物質如戴奧辛等。

表四、不同類別化學品的 TTC 閾值^(7, 17)

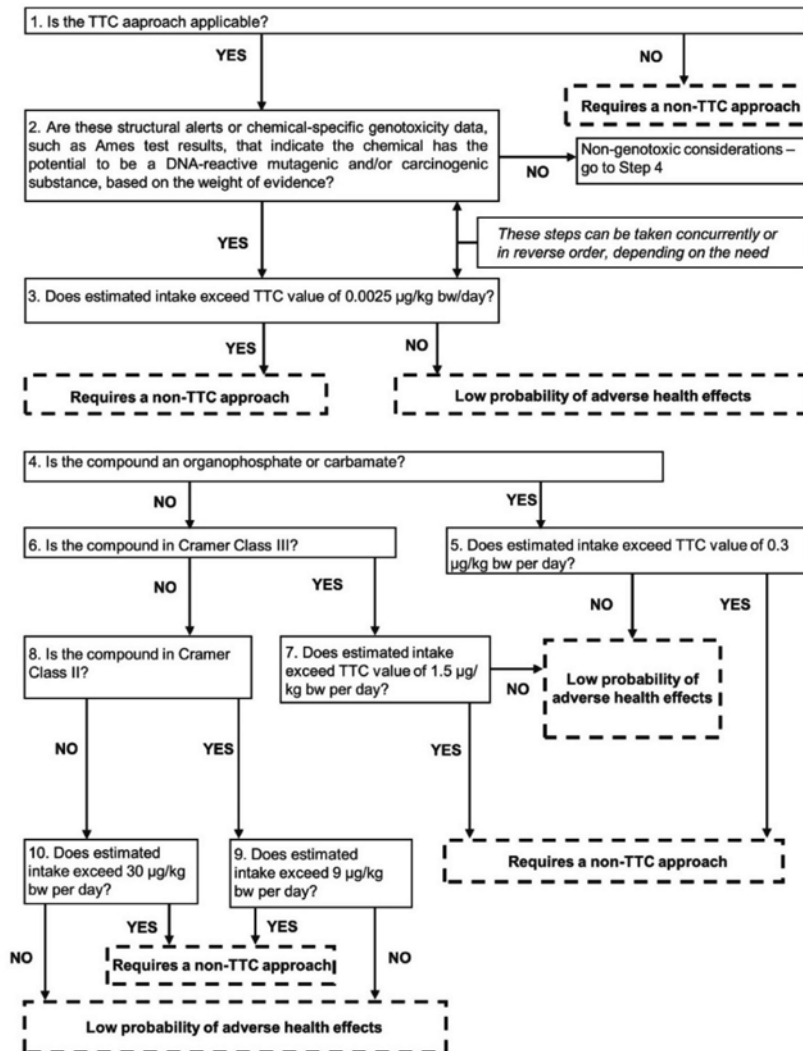
Table 4. TTC values used in different substance classification schemes^(7, 17)

classification	TTC ($\mu\text{g}/\text{person}/\text{day}$)*	TTC ($\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$)
potential DNA-reactive mutagens	0.15	0.0025
organophosphates and carbamates	18	0.3
cramer class III	90	1.5
cramer class II	540	9.0
cramer class I	1800	30

* 60 kg body weight.

有關TTC決策流程如圖二，關鍵流程包括確認物質是否屬於適用TTC的範圍中、是否引起潛在DNA反應的致突變性、是否屬於有機磷或胺基甲酸鹽類以及Cramer分類的結果等，原則上根據不同的分類結果再評估暴露量是否符合可接受的TTC閾

值範圍中，如果確認人體對物質的暴露量低於TTC閾值，則認為產生不利影響的可能性非常低，若未符合則建議再執行其他非TTC的評估工具或採取進一步風險管理措施⁽¹⁷⁾。



圖二、毒理關切閾值評估流程圖⁽¹⁷⁾。

Fig. 2. Flow chart used to assess thresholds of toxicological concern (TTC)⁽¹⁷⁾.

代謝物毒理相關性綜合評估策略

依據聯合國糧食及農業組織 (Food and Agriculture Organization of the United Nations, FAO) 的《農藥登記工具包》(Pesticide Registration Toolkit)，如果在作物、動物性產品、土壤或地下水中檢測到的代謝物與用於毒理學研究動物中的代謝物不同，或者在動物中檢測到的代謝物比例較低，則可能需要根據個案情況對這些代謝物進行進一步的毒理測試⁽²⁰⁾。雖然本國現行農藥管理法之《農藥理化性及毒理試驗準則》未對代謝物制定常規之毒理試驗項目規範⁽¹⁾，但為確保風險評估的完整性，審查者可能會要求提出主要代謝物的基因毒性、急毒性或重複劑量毒性試驗，以評估其毒理相關性。代謝物毒理相關性評估的主要目的為 1. 評估代謝物與主成分的毒性差異，以判定主成分之毒理試驗結果是否可涵蓋代謝物、2. 評估主成分的參考劑量是否可適用代謝物，若必要時可能須另訂代謝物的參考劑量及 3. 作為評估殘留定義的參考依據^(13, 32)。

根據聯合國世界衛生組織農藥殘留核心評估小組於 2015 年出版的《農藥殘留食品審查指導文件》，代謝物的毒理相關性完整評估流程如圖三，該流程大量應用非測試評估方案 (non-testing assessment scheme)，例如 TTC 及交叉參照方式等電腦模擬工具，並以決策樹呈現，建構依據為該小組在農藥毒理評估的長期經驗以及

EFSA 有關代謝物毒理評估研究相關評估指南，流程個別步驟簡述如下⁽³²⁾：

[步驟 1]：根據代謝物現有的毒理試驗資料比如急毒性試驗或重複劑量毒性試驗結果，評估其毒性與主成分差異，當 (1) 代謝物毒性低於主成分，則不存在毒理關注疑慮；(2) 代謝物毒性相似於主成分，則可適用於主成分已評估之參考劑量；(3) 代謝物毒性高於主成分，並且毒性終點的質性與主成分相似時，則計算相較於主成分之 RPF 以供後續取食風險評估使用；但如果代謝物其毒性機制與主成分明顯不同，或者這是多種農藥共同產生之代謝物，可考慮額外制定適用之參考劑量⁽⁸⁾，例如國際針對三唑類 (triazole) 農藥共同之代謝物 (triazole derivative metabolites, TDM) 即額外制定適用之參考劑量並進行取食風險評估^(15, 19, 21)。如果缺乏或根據現有毒理試驗無法獲得明確結論，則進入到 [步驟 2]；[步驟 2]：評估代謝物是否於供主成分毒性測試實驗動物例如小鼠、大鼠或犬之代謝試驗中有檢測到；[步驟 3]：當符合 [步驟 2] 條件則盡可能根據定性及定量考量，評估主成分試驗出現毒理反應的影響是否已可涵蓋到代謝物反應，如是則代謝物可適用於主成分已評估之參考劑量。[步驟 4]：當代謝物只出現在作物、畜牧動物或環境代謝試驗而未出現於供毒理測試之動物代謝試驗中，考慮主成分與代謝物是否具有足夠的結構相似性以允許使用交叉參照方式，如明顯相似則代謝物可適用於主成分已評估

採取進一步管理措施；[步驟 11]：評估該物質是否為有機磷或胺基甲酸鹽類物質，或管理措施；[步驟 12-17]：使用 Cramer 分類並確認物質是否超過該分類管制閾值，如未超過則可確認該物質不太可能引起毒理關注疑慮；超過建議採取進一步評估或管理措施。

結論

相較於農藥有效成分，針對農藥代謝物的毒理評估指引至今仍相當有限。根據國際間公開的農藥再評估報告，各國農藥主管機關對代謝物須納進評估的條件及毒理試驗要求亦不盡相同，目前本國參考國際相關指引及規範，一般會對於植物可食用部位的主要代謝物 ($\geq 10\%$ TRR 且含量 ≥ 0.01 ppm) 進行安全評估，但若相關代謝物有在實驗動物毒物動力學試驗中作為吸收指標的部位亦檢測到明顯殘留，則可視為主成分的毒性試驗結果可涵蓋該代謝物，而不用再進行後續評估。

儘管如此，國際普遍共識即是在考量執行成本及實驗動物福祉的前提下，逐步導入新替代方式進行毒理評估，並鼓勵全球農藥管理機關倡議相關動物替代策略的科學政策。有鑑於農藥代謝物評估的關鍵目的之一是作為殘留定義評估依據，本文先介紹目前國際上最完整決策取食風險評估殘留定義的 EFSA 評估指引，而本國目前將「取食風險評估殘留定義」及「容許量管制殘留定義」的科學背景資料綜合考

量，以決定最終的殘留定義，故可透過研析 EFSA 指引強化我國在取食風險評估的考量面向，進而精進整體風險評估體系；其次，介紹目前國際對於農藥代謝物可選擇性採用之電腦模擬技術，包括 QSAR、交叉參照以及 TTC 等新穎毒理評估工具，這些工具具有低試驗成本、加速評估時程以及毋須使用實驗動物等優點，惟評估單位在應用這些技術時，需仔細確認電腦模擬工具產出試驗報告的驗證有效性，並建立標準化審查機制，未來這些電腦模擬技術除了可應用於代謝物外，也可適用於其他農藥物質如原體不純物以拓展評估範疇。最後為使我國農藥毒理評估策略與國際接軌，並提升評估一致性，介紹了聯合國世界衛生組織農藥殘留核心評估小組的完整農藥毒理相關性評估流程，國內評估單位在新有效成分農藥登記或已登記農藥再評估時，可同時參採 EFSA 關於取食風險評估殘留定義評估指引及聯合國世界衛生組織農藥殘留核心評估小組關於代謝物評估流程，進行代謝物毒理評估，並在具有科學依據支持下，逐步導入替代方式，減少對常規之毒理試驗要求以符合動物福祉，並提升人體健康風險預測能力，進而保障我國民眾飲食安全和健康。

謝辭

感謝農業部補助本研究計畫-113 農科-2.6.1-藥-01(2)，謹此致謝。

引用文獻

1. 行政院農業委員會。2021。農藥理化性及毒理試驗準則。行政院農業委員會農防字第 1101490216 號令修正發布第 3 條附件 1、附件 2。
2. 廖俊麟、李懿庭、蔡韋任。2021。毒物動力學於農藥毒理評估之應用。臺灣農藥科學 10：1-28。
3. 鄭惠元、楊舒涵、鄭美惠、徐慈鴻。2021。國際上植物代謝研究於農藥登記資料要求之介紹。臺灣農藥科學 10：29-47。
4. Anastassiades, M., and Schwack, W. 1998. Analysis of carbendazim, benomyl, thiophanate methyl and 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in fruits and vegetables after supercritical fluid extraction. *J. Chromatogr. A.* 825: 45-54.
5. Austrian Agency for Health and Food Safety (AGES). 2010. Impact of metabolic and degradation processes on the toxicological properties of residues of pesticides in food commodities. EFSA Supporting Publications 7(5): EN-49, Parma, Italy. 189 pp.
6. Benigni, R., and Bossa, C. 2019. Data-based review of QSARs for predicting genotoxicity: the state of the art. *Mutagenesis* 34: 17-23.
7. Cramer, G. M., Ford, R. A., and Hall, R. L. 1976. Estimation of toxic hazard—a decision tree approach. *Food Cosmet. Toxicol.* 16: 255-276.
8. Czaja, K., Struciński, P., Korcz, W., Minorczyk, M., Hernik, A., and Wiadrowska, B. 2020. Alternative toxicological methods for establishing residue definitions applied for dietary risk assessment of pesticides in the European Union. *Food Chem. Toxicol.* 137: 111-120.
9. European Commission (EC). 2013. Setting out the data requirements for active substances, in accordance with regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council concerning the placing of plant protection products on the market. Commission regulation (EU) No 283/2013 of 1 March 2013.
10. European Food Safety Authority (EFSA). 2010. Applicability of QSAR analysis to the evaluation of the toxicological relevance of metabolites and degradates of pesticide active substances for dietary risk assessment. EFSA Supporting Publications 7(5): EN-50. Ispra, Italy. 311pp.
11. European Food Safety Authority (EFSA). 2010. Applicability of thresholds of toxicological concern in the dietary risk assessment of metabolites, degradation and reaction products of pesticides. EFSA Supporting Publications 7(3): EN-44, Parma, Italy. 146 pp.
12. European Food Safety Authority (EFSA).

2012. Scientific opinion on exploring options for providing advice about possible human health risks based on the concept of threshold of toxicological concern (TTC). *EFSA J.* 10: 2750.
13. European Food Safety Authority (EFSA). 2012. Scientific opinion on evaluation of the toxicological relevance of pesticide metabolites for dietary risk assessment. *EFSA J.* 10: 2799.
14. European Food Safety Authority (EFSA). 2016. Guidance on the establishment of the residue definition for dietary risk assessment. *EFSA J.* 14: e04549.
15. European Food Safety Authority (EFSA). 2018. Peer review of the pesticide risk assessment for the triazole derivative metabolites in light of confirmatory data submitted. *EFSA J.* 16: 5376.
16. European Food Safety Authority (EFSA). 2019. Evaluation of the applicability of existing (Q) SAR models for predicting the genotoxicity of pesticides and similarity analysis related with genotoxicity of pesticides for facilitating of grouping and read across. *EFSA Supporting Publications* 16(3): EN-1598, Parma, Italy. 220 pp.
17. European Food Safety Authority (EFSA). 2019. Guidance on the use of the Threshold of Toxicological Concern approach in food safety assessment. *EFSA J.* 17: 5708.
18. Feigenbaum, A., Pinalli, R., Giannetto, M., and Barlow, S. 2015. Reliability of the TTC approach: Learning from inclusion of pesticide active substances in the supporting database. *Food Chem. Toxicol.* 75: 24-38.
19. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) and World Health Organization (WHO). 2008. Pesticide residues in food 2008. Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues (JMPR). Rome, Italy. 497 pp.
20. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). 2024. Pesticide registration toolkit. Data requirements and testing guidelines. #627 Toxicity studies on metabolites. Retrieved from <https://www.fao.org/pesticide-registration-toolkit/registration-tools/data-requirements-and-testing-guidelines/study-detail/en/c/1186773/> (Oct. 30, 2024)
21. Health and Safety Executive (HSE). 2024. Residues Assessments for Triazole Derivative Metabolites. Retrieved from <https://www.hse.gov.uk/pesticides/data-requirements-handbook/triazole-derivative-metabolites.htm> (Oct. 30, 2024)
22. Heusinkveld, H., Braakhuis, H., Gommans, R., Botham, P., Corvaro, M., van der Laan, J. W., Lewis, D., Madia, F., Manou, I., Schorsch, F., Wolterink, G., Woutersen, R., Corvi, R., Mehta, J., and Luijten, M., 2020. Towards a mechanism-based approach for

- the prediction of nongenotoxic carcinogenic potential of agrochemicals. *Crit. Rev. Toxicol.* 50: 725-739.
23. Kroes, R., Kleiner, J., and Renwick, A. 2005. The threshold of toxicological concern concept in risk assessment. *Toxicol. Sci.* 86: 226-230.
 24. Lin, Z., Pang, S., Zhang, W., Mishra, S., Bhatt, P., and Chen, S. 2020. Degradation of acephate and its intermediate methamidophos: Mechanisms and biochemical pathways. *Front. Microbiol.* 11: 2045.
 25. Marinovich, M., Guizzetti, M., Ghilardi, F., Viviani, B., Corsini, E., and Galli, C. L. 1997. Thyroid peroxidase as toxicity target for dithiocarbamates. *Arch. Toxicol.* 71: 508-512.
 26. Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). 2009. Definition of residue. in: series on pesticides, no 31; series on testing and assessment, no. 63. oecd series on testing and assessment. OECD, Paris, France. 38 pp.
 27. Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). 2010. Test no. 417: Toxicokinetics, OECD guidelines for testing of chemicals, section 4. OECD, Paris, France. 20 pp.
 28. Pelkonen, O., Abass, K., Parra Morte, J. M. P., Panzarea, M., Testai, E., Rudaz, S., Louisse, J., Gundert-Remy, U., Wolterink, G., Jean-Lou CM, D., Coecke, S., and Bernasconi, C. 2023. Metabolites in the regulatory risk assessment of pesticides in the EU. *Front. Toxicol.* 5: e1304885.
 29. Pradeep, P., Judson, R., DeMarini, D. M., Keshava, N., Martin, T. M., Dean, J., Gibbons, C. F., Simha, A., Warren, S. H., Gwinn, M. R., and Patlewicz, G. 2021. An evaluation of existing QSAR models and structural alerts and development of new ensemble models for genotoxicity using a newly compiled experimental dataset. *Comput. Toxicol.* 18: e100167.
 30. Serafimova, R., Coja, T., and Kass, G. E. N. 2021. Application of the threshold of toxicological concern (TTC) in food safety: Challenges and opportunities. *Front. Toxicol.* 3: 655951.
 31. Serafimova, R., Fuart Gatnik, M., and Worth, A. 2010. Review of QSAR models and software tools for predicting genotoxicity and carcinogenicity. Publications Office of the European Union. Luxembourg. 58 pp.
 32. World Health Organization (WHO). 2015. Pesticide residues in food: WHO core assessment group on Pesticide Residues: guidance document for WHO monographers and reviewers. Publications of the World Health Organization. Switzerland. 99 pp.

Novel Strategies for Toxicological Assessment of Pesticide Metabolites and the Establishment of Residue Definitions for Dietary Risk Assessment in the EU.

Chun-Lin Liao^{1*}, Hui-Yuan Cheng¹, Ru-Ci Huang¹, Yen-Chun Lo¹

Abstract

Novel strategies for toxicological assessment of pesticide metabolites and the establishment of residue definitions for dietary risk assessment in the EU. *Taiwan Pestic. Sci.* 18: 73-93.

Pesticide metabolites are substances that form from a parent compound in plants or animals through biotransformation. Given the potential consumer exposure to pesticide residues, the dietary risk assessment systems should consider both the parent compound and metabolites' potential toxicity to comprehensively evaluate possible dietary exposure risks. Evaluations are generally conducted on the major metabolites found in plants, especially those not detected in metabolism studies by using laboratory animals. The risk assessment and management of metabolites have become an emerging concern issue internationally. However, due to costs and animal welfare considerations, it is challenging to conduct the completely toxicological studies for pesticide metabolites according to the same standard as active ingredients. Therefore, novel alternative methods (NAMs) that do not require animal testing have been gradually developed internationally. NAMs are able to meet the predictive requirements of health risk assessments while also reducing costs and saving time. This article examines how the European Food Safety Authority (EFSA) utilizes toxicological assessments, such as genotoxicity and general toxicity, combined with metabolism testing data to calculate toxicological burden as a basis for decision-making residue definition for dietary risk assessment. In addition, we introduced *in silico* tools applicable to metabolite

Accepted: March 19, 2025.

* Corresponding author, E-mail: cliao@acri.gov.tw

¹ Agricultural Chemicals Research Institute, Ministry of Agriculture, Taichung

assessments, such as quantitative structure-activity relationship (QSAR), read-across, and threshold of toxicological concern (TTC) tools. Finally, we compiled international strategies related to toxicological relevance assessments of pesticide metabolites and reviewed related international regulations. In so doing, we noted the importance of metabolite evaluation in decision-making pertaining to residue definitions. Accordingly, we proposed a domestic assessment framework that (1) adopts innovative alternative toxicity assessment methods and (2) provides criteria to assess whether specific toxicological studies are necessary. Our proposed domestic assessment framework should enhance the robustness of risk management, improve the predictive ability of the domestic dietary risk assessment system, and better align with international standards and global trends focusing on animal welfare.

Key words: pesticide, metabolites, residue definition for dietary risk assessment, in silico, threshold of toxicological concern (TTC)