



UNIVERSITÉ  
LAVAL

Faculty of Agriculture  
and Food Sciences



Food Risk Analysis and Regulatory  
Excellence Platform

# GFORSS | GLOBAL FOOD REGULATORY SCIENCE SOCIETY

## تحليل بنود جدول الأعمال والتحضير للدورة الخامسة والعشرين للجنة الدستور الغذائي المعنية بمخلفات العقاقير البيطرية في الأغذية (CCRVDF25)

إجتماع افتراضي 12-16 و 20 يوليو 2021

المواد / الحدود القصوى المقدمة للموافقة عليها

### بند جدول الأعمال 6.1

#### الحدود القصوى لمخلفات الفلوميثرين الديفلوبينزورون (Diflubenzuron) في السلمون

##### الاهداف

تقدم هذه الوثيقة استعراضاً وتحليلاً لبنود جدول الأعمال المزمع مناقشته في الدورة الخامسة والعشرين للجنة الدستور الغذائي المعنية بمخلفات العقاقير البيطرية في الأغذية (CCRVDF25)، والمقرر عقدها عن بعد خلال يوليو 2021. هذه الوثيقة موجهة للاستخدام من قبل مجتمعات تطبيق الدستور الغذائي التي تدعمها المنظمة العالمية لعلوم سياسات الأغذية **GForSS** ومنصة تحليل المخاطر ودعم الممارسات المثلى لأنظمة الاغذية **PARERA**، كجزء من مساهمتها في تعزيز الوعي ودعم المشاركة الفعالة في الاجتماعات وإعداد المواصفات الدولية (اجتماعات الدستور الغذائي) من قبل ممثلين من الأعضاء والمراقبين.

يقدم التحليل الوارد في هذه الوثيقة مراجعة واقعية لبنود جدول الأعمال وخلفيته ومناقشة لبعض الاعتبارات. يعتبر هذا التحليل استرشادي بطبيعته ولا يمثل موقفاً رسمياً للمنظمات المذكورة أعلاه (**PARERA** و **GForSS**) أو عضويتهم أو إدارتهم.

تم إعداد هذا التحليل كجزء من مبادرة الدستور الغذائي للشرق الأوسط وشمال إفريقيا (**MENA Codex Initiative**)، التي نفذتها **GForSS** و **PARERA** وبتمويل من مكتب الدستور الغذائي الأمريكي بوزارة الزراعة الأمريكية.

\*من المهم الإشارة إلى أن الخبراء - أعضاء مجموعة عمل الخبراء - (EWG) لا يمثلون المنظمات و/أو الجهات التي ينتمون إليها. يعتمد اختيار الخبراء أعضاء مجموعة الخبراء المختصة EWG على بيانات اعتماد كل خبير وخبراته. لا تعتبر المواقف المعبر عليها في الوثائق الفنية والتحليلات التي ينتجها الفريق الفني ومجموعة العمل المتخصصة تعبيراً عن مواقف الجهات التي ينتمي إليها الخبراء.

## البند 6.1 من جدول الأعمال: الحدود القصوى لمخلفات الديفلوبنزورون (Diflubenzuron) (السلمون - العسل بالإضافة إلى الجلد بنسب طبيعية) (المرحلة رقم 4)

ملفات هامة: CL 2020/17-RVDF and CX/RVDF 21/25/6

ان مسودة الحد الأقصى للمخلفات المقترحة للديفلوبنزورون في السلمون (10 ميكروغرام / كيلو غرام) متاحة للتعليق عليها عند الخطوة 3 وستتم مناقشتها بواسطة CCRVDF25 (2021) عند الخطوة 4.

### خلفية العمل

الاسم: Diflubenzuron; 1-(4-chlorophenyl)-3-(2,6-difluorobenzoyl) urea

رقم CAS : 35367-38-5

**دواء بيطري - مبيد حشري:** يستخدم الديفلوبنزورون في سمك السلمون الأطلسي لعلاج تفشي قمل البحر (*Lepeophtheirus salmonis*)، مع جرعة فموية (علف) من 3-6 مليغرام ديفلوبنزورون / كيلو غرام من وزن الجسم في اليوم خلال 14 يومًا متتاليًا. يمنع الديفلوبنزورون على وجه التحديد تكوين الكيتين (الهيكال الخارجي لقمل البحر). تم وضع الحدود القصوى لمخلفات مبيد الديفلوبنزورون من خلال استخدامه كمبيد للحشرات في مجموعة واسعة من السلع بما في ذلك الحبوب (مثل الأرز والقمح والشعير) والفواكه (مثل التفاح والحمضيات والفواكه ذات النواة) والمنتجات الحيوانية (مثل اللحوم والبيض والحليب وفضلاتها) وشجر الجوز والخضروات (مثل الفطر والفلفل) وبعض الأعلاف. تتراوح الحدود القصوى للمخلفات من 0.01 مليغرام / كيلو غرام في الأرز إلى 20 مليغرام / كيلو غرام في الشاي والفلفل الحار المجفف.

### مناقشات لجنة الدستور الغذائي المعنية بمخلفات العقاقير البيطرية في الأغذية السابقة

في الدورة الثانية والعشرين للجنة الدستور الغذائي المعنية بمخلفات العقاقير البيطرية في الأغذية (CCRVDF)، أثيرت مخاوف بشأن استقلاب الديفلوبنزورون واحتمال تكوين المستقلب السام للجينات، **4-chloroaniline** (p-chloroaniline أو PCA). وعقب المناقشات، لاحظت اللجنة أن متوسط المتناول اليومي المقبول بمقدار 0-0.02 مليغرام/كيلو غرام من وزن الجسم سبق أن حددته منظمة الأغذية والزراعة ومنظمة الصحة العالمية بشأن مخلفات المبيدات (JMPR) للديفلوبنزورون كما اوصت لجنة الخبراء المشتركة (JECFA) بوضع حدود قصوى لمخلفات الديفلوبنزورون في عضلات السلمون والجلد بنسب طبيعية.

### ملخص مناقشات لجنة الخبراء المشتركة

**2015 – الدورة الواحدة والثمانون للجنة الخبراء المشتركة (JECFA81):** في ظل عدم وجود معلومات كافية عن التعرض لمادة 4-chloroaniline (PCA) وهو مستقلب سام للجينات ومسرطن و/ أو تحلل للديفلوبنزورون، وما إذا كان بإمكان الديفلوبنزورون الاستقلاب إلى PCA في البشر، لم تتمكن اللجنة من انشاء المتناول اليومي المقبول للديفلوبنزورون لأنه لم يكن من الممكن أن تظمن نفسها أنه سيكون هناك هامش أمان كافٍ من استخدامه كدواء بيطري.

**2019 – الدورة الثامنة والثمانون للجنة الخبراء المشتركة (JECFA88):** تم النظر مرة أخرى في الديفلوبنزورون، بما في ذلك البيانات السمية المتاحة عن المستقلبات / المتحللات، وخاصة PCA. خلصت لجنة الخبراء المشتركة (JECFA) إلى أن 4-chloroaniline (PCA) هي عبارة عن مادة تكس الجينات (clastogenic) في المختبر وفي الخلايا الحية، ومطفرة للجينات في المختبر وليست مطفرة للجينات في الخلايا الحية. تم اعتبار أن السمية الجينية لـ 4-chloroaniline تعود إلى آلية ثانوية لإنتاج الأوكسجين التفاعلي بدلاً من تفاعل مباشر لـ 4-chloroaniline مع الحمض النووي، وأن التأثير سيظهر عتبة. وخلصت لجنة الخبراء المشتركة أيضًا إلى أن السرطنة الجينية لمادة 4-chloroaniline ستظهر عتبة.

استناداً إلى المستوى الاجمالي لانهام الاثر الملحوظ (NOAEL) البالغ 2 مليغرام/كيلو غرام من وزن الجسم في اليوم لزيادة مستويات methaemoglobin و sulfhaemoglobin في دراسة سنتان عن سرطان الجينات في الجرذان، ولزيادة مستويات methaemoglobin و sulfhaemoglobin، وتعداد الصفائح الدموية والتصبغ الكبدي في دراسة مدتها عام واحد عن السمية في الكلاب، حددت لجنة الخبراء المشتركة المتناول اليومي المقبول بين 0 و 0.02 مليغرام/كيلو غرام من وزن الجسم في اليوم للديفلوبنزورون (100 ضعف عامل عدم اليقين القياسي).

إن المتناول اليومي المقبول به من قبل لجنة الخبراء المشتركة البالغ **0.02-0** مليغرام/كيلوغرام من وزن الجسم في اليوم للديفلوبنزورون هي نفسها الكمية التي حددتها سابقاً وكالة حماية البيئة الأمريكية US EPA. تم تقييم 4-chloroaniline (p-chloroaniline أو PCA) مقارنة بالتعرض التقديري مع قيمة Cramer Class III TTC (النسبة المحددة للسمية) البالغة 1.5 ميكروغرام / كيلو غرام من وزن الجسم في اليوم. بناءً على جرعة ادنى تأثير ضار ملاحظ (LOAEL) المرتبطة بأورام الطحال في دراسة مزمنة للفئران، فإن قيمة TTC Class III أقل بمقدار 8600 ضعف. إن التعرض الغذائي المقدر للـ PCA الناتج عن استخدام الديفلوبنزورون في السلمون لا يتجاوز 1 في المائة من قيمة TTC من الفئة الثالثة البالغة 1.5 ميكروغرام / كيلو غرام من وزن الجسم في يوم.

**تقدير التعرض:** يبلغ التعرض المزمّن المقدر العالمي للملوثات الغذائية (GECDE) لعامة السكان بنحو **0.84** ميكروغرام / كيلو غرام من وزن الجسم في اليوم (4٪ من المتناول اليومي المقبول). أما بالنسبة للأطفال فهو بنحو **2.85** ميكروغرام / كيلو غرام من وزن الجسم في اليوم (14٪ من المتناول اليومي المقبول).

أن الحد الأقصى لمخلفات الديفلوبنزورون البالغ **590** ميكروغرام / كيلو غرام في سمك السلمون سيكون ممكناً بناءً على المتناول اليومي المقبول، فقد خلصت لجنة الخبراء المشتركة إلى أن هذا قد يؤدي إلى مخلفات PCA غير مقبولة، وبالتالي أوصت بحد أقصى لمخلفات الديفلوبنزورون بمقدار **10** ميكروغرام / كيلو غرام، بناءً على اعتبارات الحد الكمي في طريقة التحليل (1-10 ميكروغرام / كيلو غرام) (تمت مراجعة طرق LC-MS / MS و UHPLC-HRMS) وبيانات الرصد المتاحة التي أظهرت أن غالبية نتائج الديفلوبنزورون في السلمون أقل من 2 ميكروغرام / كيلو غرام (من أصل 641 عينة تم تحليلها بين 2010-2017، 98.6٪ ليس لديهم مخلفات يمكن اكتشافها).

#### المسار المحتمل الموصى به للتقدم إلى الامام

بالنظر إلى النهج المحافظ المتبع للوصول إلى الحدود القصوى للمخلفات المقترحة، من المحتمل أن يكون هناك دعم لتقدم هذا الحد الأقصى للمخلفات إلى الخطوة 5 على الأقل.

#### الوضع في السلطات القضائية والاعتبارات الأخرى

**الاتحاد الأوروبي:** يؤيد الاتحاد الأوروبي المشروع المقترح للحدود القصوى لمخلفات الديفلوبنزورون في سمك السلمون نظراً لأنه لا يثير أية مخاوف بشأن سلامة المستهلك. هذا المشروع المقترح للحدود القصوى للمخلفات هو نفس المعيار الأوروبي للحدود القصوى للمخلفات. في السابق، تم تحديد الحد الأقصى لمخلفات الديفلوبنزورون في سمك السلمون عند 1000 ميكروغرام / كيلو غرام. ولكن لجنة المنتجات الطبية للاستخدام البيطري (CVMP) أعادت تقييم سلامة الديفلوبنزورون في عام 2018، بعد طلب من مفوضية الاتحاد الأوروبي، بأن تنظر وكالة الأدوية الأوروبية (EMA) في السمية الجينية المحتملة للـ 4-chloroaniline. تم نشر الحد الأقصى للمخلفات المحدث البالغ 10 ميكروغرام / كيلو غرام في عام 2019.

**الولايات المتحدة / وكالة حماية البيئة الأمريكية:** كجزء من قرارها بإعادة التسجيل للديفلوبنزورون، نظرت وكالة حماية البيئة الأمريكية (EPA) أيضاً في التعرض المحتمل لمادة 4-chlorophenylurea (CPU)، وهي مادة كيميائية مرتبطة بنيوياً بـ N-N-dimethyl CPU، مركب ينتج أورام في الكلى والكبد عند ذكور الجرذان. افترضت وكالة حماية البيئة ان PCA و CPU هي مواد مسرطنة محتملة للبشر. تم الإبلاغ عن تقديرات مخاطر الإصابة بالسرطان في نطاق  $10^{-6}$  و  $10^{-3}$  والتي اعتبرتها وكالة حماية البيئة بانها لا تذكر. ان لجنة المنتجات الطبية للاستخدام البيطري (CVMP) أو لجنة الخبراء المشتركة (JECFA) لا تأخذ في الاعتبار مادة CPU.

هناك بعض الاختلافات بين التقييمات التي أجرتها الهيئة الأوروبية لسلامة الأغذية (EFSA) ولجنة الخبراء المشتركة (JECFA). وبالتحديد، اعتبرت لجنة الخبراء المشتركة (JECFA)، في الاجتماع الثامن والثمانين، أن PCA لا يسبب الطفرات الجينية في الجسم الحي، بينما خلصت الهيئة الأوروبية لسلامة الأغذية إلى أن 4-كلوروانيلين هو عامل سام جيني في الجسم الحي. استخدمت لجنة المنتجات الطبية للاستخدام البيطري عام 2018 في إعادة التقييم حد الثقة للجرعة المعيارية (BMDLs) من تقييم الهيئة الأوروبية لسلامة الأغذية لتقدير الجرعات المرتبطة بخطر ضئيل للإصابة بالسرطان لـ PCA ( $1 \times 10^6$ ) واستخدمت تقنية TTC للمواد الكيميائية ذات التنبيهات الهيكلية للسمية الجينية (0.15 ميكروغرام / شخص / يوم أو 0.0025 ميكروغرام / كيلو غرام من وزن الجسم في اليوم). تم تحديد الحد الأقصى لمخلفات ثنائي فلونيزورون في سمك السلمون بمقدار **10** ميكروغرام / كيلو غرام و الموصى به من قبل CVMP بناءً على ضمان ارتباط 4-كلوروانيلين في أنسجة السلمون الصالحة للأكل بخطر الإصابة بالسرطان بأقل من 1 في  $10^6$ .

## اعتبارات إضافية

تم تسجيل الديفلوبنزورون كمبيد للحشرات منذ السبعينيات، مع وجود العديد من الحدود القصوى للمخلفات في المحاصيل الغذائية (الغالبية 3 < ميليوغرام / كيلوغرام).

قد يكون من المفيد أن توصي هيئة الدستور الغذائي (من خلال الطلب من CCRVDF) بأن يُعاد النظر في الحدود القصوى في مخلفات المحاصيل، مع الأخذ في الاعتبار القرار الأخير بتعيين الحدود القصوى لمخلفات الديفلوبنزورون في السلمون على أساس حد التقدير الكمي وبيانات الرصد المتاحة.

السلمون ليس من أنواع الأسماك المنتجة في المزارع في المنطقة. توجد أنواع أخرى مثل البلطي والتي تتواجد بشكل أكثر في مزارع الاسماك. قد يكون من المفيد دراسة قابلية التطبيق أو ضرورة تكييف الحدود القصوى للمخلفات مع أنواع الأسماك المنتجة في المنطقة. على غرار ما لوحظ بالنسبة للعسل، هناك القليل من البيانات المتاحة التي توثق مستوى وجود المخلفات في الأسماك المنتجة في منطقة الشرق الأوسط وشمال إفريقيا. الاستثمار في تطوير مثل هذه البيانات سيكون مضموناً.