

研商固殺草作為紅豆植株乾燥使用之專家會議

農藥除草劑『固殺草』的健康與環境危害評估



報告者：蔡建任

行政院農委會農業藥物毒物試驗所

Email: sftsai@tactri.gov.tw

109. 07. 06

大 綱

- 開放使用於紅豆當乾燥劑使用
- 歐盟未再允許固殺草使用

農藥毒理危害評估流程

固殺草對《環境的影響與風險》

固殺草對《健康危害風險》

固殺草的《風險溝通》

結 語

農藥的毒理危害評估流程

風險評估 (Risk assessment)



Hazard identification
危害辨識

辨識物質可能造成生物體潛在不良影響之種類及特性的過程

Hazard characterization
危害特徵描述

以定性及定量方式描述其危害特性劑量反應及其不確定性的評估 (ADI)

Exposure assessment
暴露評估

國內消費者之食物攝取量及殘留數據估算農藥殘留量攝取的暴露量

Risk characterization
風險特徵描述

長期及短期取食風險 = 危害 × 暴露

危害評估

農藥申請登記與管理-『變毒為藥』

農業藥物毒物試驗所

(TACTRI)-技術面

(各領域專家)

- 農藥品質及規格
- 人畜及環境安全性
每日可接受攝食量(ADI)
- 殘留容許量(MRL)
- 藥效(使用方法)/延伸使用

農藥登記毒理資料審查-初審

動植物防疫檢疫局

(BAPHIQ)-管理面

(跨部會EPA/FDA/各領域專家)

- 召開農藥諮議委員會
- 核發農藥許可證
農藥標示/中文名稱
- 增修訂農藥管理法
農藥理化性及毒理試驗準則

農藥諮議會審議-複審

MRL公告-衛福部食藥署食品與營養諮議會審議

登記註冊後

再評估啟動機制(如風險評估方式改良或出現新穎研究證據等..)

農藥危害評估所需的毒理資料項目

各領域專家(毒理學、獸醫學、環境化學等)進行報告審查，並搜集國際相關農藥權威評估組織所出版評估報告及國際公開之獨立期刊作為評估佐證資料

試驗項目	毒理試驗資料
急性毒性	口服/皮膚/呼吸急毒性、刺激性、過敏性、神經毒性
亞慢、慢性毒性	長短期餵食毒性、致腫瘤性、生殖及出生前發育毒性
致變異性	細菌基因、動物細胞染色體、哺乳動物細胞遺傳學
生物代謝	動物體代謝、植物體代謝
環境影響	水解、光水解、土壤與水域代謝、移動性、消散性、生物累積性、作物殘留消退試驗
非目標生物	1. 水生生物、鳥類、蜜蜂毒性 2. 對土壤微生物影響、蚯蚓、補食及寄生天敵毒性

危害評估之毒理試驗資料的用途

人體健康風險

- 急毒性(LD50)毒性分類-使用安全

警告高暴露族群—工廠作業員、農友

防護措施-口罩與防護衣等

- 慢毒性-消費者食用安全

每日可接受攝食量(ADI)、容許量(MRL)及安全採收期

環境影響與風險

- 環境生態影響(鳥禽類與水生生物)-限制使用範圍
- 在環境中的半衰期

農藥毒理危害評估資料來源與數據特性

➤ 資料來源：

理化與毒理、環境影響試驗、人類健康相關研究報告等，惟要納入訂定標準時，需考量試驗品質(認可實驗室)與符合國際測試指引(暴露途徑)。

➤ 健康危害與環境安全評估數據來源之特性：

- 感受性高的動物

(環境中敏感週期如幼魚或比人類敏感物種如白兔)

- 高暴露劑量(高於消費者千百倍劑量)

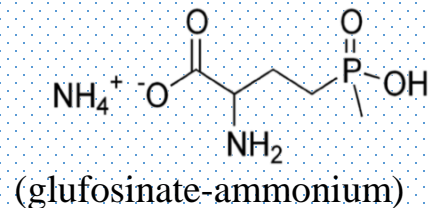
- 長時期暴露(動物的一半生命期)

訂定ADI：選擇最敏感物種與評估指標

(無可見毒害劑量NOAEL)及適合的不確定因子

每日可接受攝食量 (Acceptable Daily Intake, ADI)：評估消費者終其一生每日攝入食品中殘留物質估算的參考劑量，該劑量不會對人體健康產生慢性危害影響，以每日每公斤體重攝入之毫克數 (mg/kg bw/day) 表示之。

環境風險-固殺草在環境宿命的數據



試驗項目	數值	
水溶解度 (20°C)	500,000 mg/L	高度水溶性
蒸氣壓 (20°C)	3.10×10^{-2} mPa	不易蒸散
水解	$T_{1/2} = 300$ days	不易水解
水中光分解	$T_{1/2} > 30$ days	水中不會光分解
土壤代謝(好氣下)	$T_{1/2} = 6-11$ days	土壤中無持久性
水域環境代謝	$T_{1/2} = 24.5$ days	水域中降解快速
田間消散半量期	$DT_{50} = 7-20$ days	不具環境持續性
移動性	$K_{oc} = 600$ mL/g	土壤中具輕微移動性

PPDB:

<https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/372.htm>

環境風險-固殺草對非目標生物毒性數據

試驗項目	數值	
水生物急毒性(虹鱒)	LC50=710 mg/L	低毒
浮游生物-水蚤/綠藻	EC50=668 mg/L/ >80mg/L	低毒
底棲生物-糠蝦	EC50=7.5 mg/L	中等毒
鳥類口服急毒性	LD50>2000 mg/kg	低毒
蜜蜂口服急毒性	LD50>600 µg a.s./bee	低毒
蚯蚓急毒性	LC50>1000 mg/kg d.w. soil	低毒
生物蓄積性	BCF<1	蓄積性低

EFSA Scientific Report. 2005.

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/j.efsa.2005.27r>

固殺草對《環境的影響與風險》

- 高度水溶性，不易蒸散到空氣中。
- 容易被土壤有機碳吸附，不易淋洗，進入地下水的風險低。
- 屬非環境持續性，土壤半衰期 7~20 天，水中 2~30 天。
- 非目標生物：生物蓄積性風險低。
 - 對哺乳動物為中等毒性(LD50=416mg/kg bw)。
 - 對鳥類(LD50 > 2000mg/kg bw)及大多數水生生物(虹鱒LC50=710 mg/L)和蜜蜂(LD50 >600 ug/bee)為低毒。
 - 在土壤中對蚯蚓毒性低(LC50 >1000 mg/kg dw)。
- 105年於臺灣南部8條河川及底泥取樣檢測，固殺草均未超出定量極限(水為0.7 ng/L；底泥為0.04ng/g)。

農藥固殺草相關健康風險危害評估試驗數據

試驗名稱	評估指標(中高劑量毒性反應)	無可見毒害劑量 (NOAEL*)
長短期餵食毒性/致腫瘤試驗		
大鼠2.5年長期毒性/致腫瘤	減少 麩醯胺酸 濃度/無致腫瘤性	2.1
小鼠2年長期毒性/致腫瘤	減少 麩醯胺酸 濃度/無致腫瘤性	10.8
狗 28天或1年餵飼毒性	抑制 神經系統的 麩醯胺酸合成酶 (未見器官組織具有累積毒性)	1 或4.5
生殖/出生前發育毒性試驗		
大鼠1代生殖毒性	增加 著床前後 胚胎流失發生率	4.3
大鼠 2代生殖毒性	減少胎數等	8.1
兔子出生前發育毒性	早產、流產及增加死胎數目等	6.3
大鼠出生前發育毒性	流產及增加死胎數目	10
神經毒性試驗		
大鼠 90天亞慢神經毒性	抑制腦及肝臟 麩醯胺酸合成酶	6.2
大鼠發育神經毒性	大腦海馬迴病理變化	14

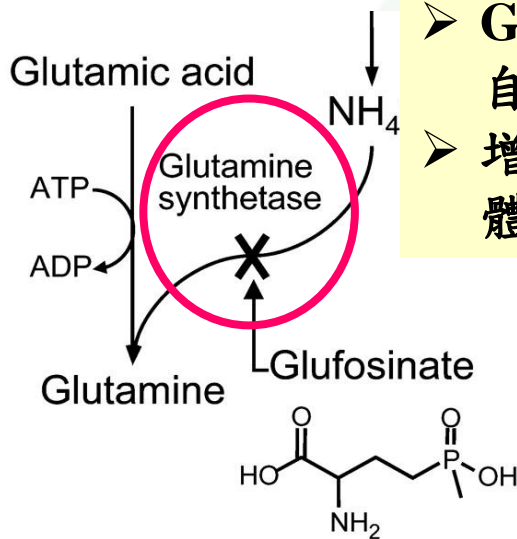
資料來源: EFSA(2005), JMPR (2012), US EPA (2012)

*無可見毒害劑量 (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)

農藥固殺草對哺乳類動物生殖毒性探討

毒性機制：抑制麩醯胺酸合成酶(glutamine synthetase, GS)活性

- 導致麩醯胺酸的合成降低並抑制氮解毒的活性
- **Glutamine**對胚胎的生存極為重要，胚胎主要營養來自母體胺基酸，當顯著減少時提高胚胎的死亡率。
- 增加著床前後胚胎流失率的生殖毒性，只發生在母體暴露較高劑量的固殺草 (44與206 mg/kg bw/day)。



生殖毒性等級的評估

- 判定是否具生殖毒性的主要依據
動物的配子形成(gametogenesis)、排卵(ovulation) 交配(mating)及受孕(conception)因子受影響
- 判定是否具致畸胎毒性的主要依據
胎兒外觀、內臟及骨骼異常程度

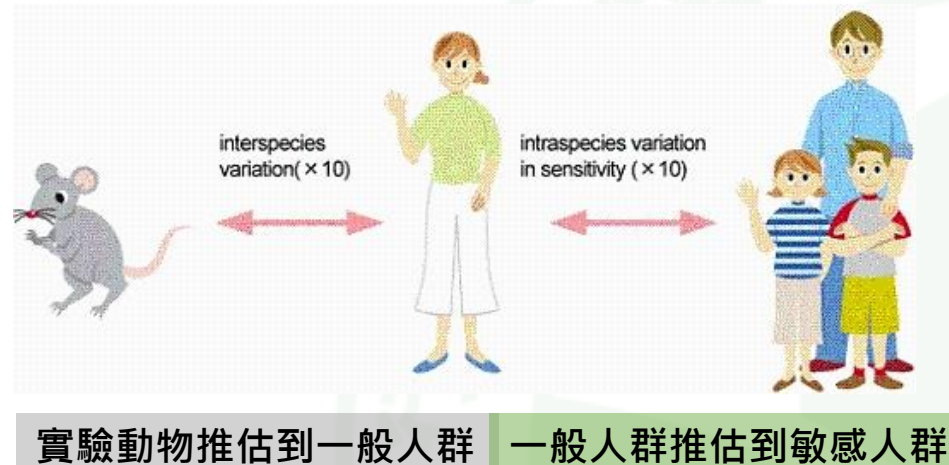
判定：固殺草的生殖毒性屬於輕微等級

依據：非直接影響胎兒發育階段及在高劑量母體提供給胚胎的營養來源不足所造成

應用固殺草毒理試驗數據

訂定人體健康風險的每日可接受攝食量(ADI)

選擇最敏感物種與評估指標(NOAEL)及適合的不確定因子



不確定性來源	不確定因子
種間差異 (inter-species)	10 (總計)
毒物動力學 (toxicokinetics) 差異	4
毒物效力學 (toxicodynamics) 差異	2.5
個體間差異 (inter-human)	10 (總計)
毒物動力學 (toxicokinetics) 差異	3.16
毒物效力學 (toxicodynamics) 差異	3.16
從LOAEL值替代NOAEL值	2~10 (額外增加)
從亞慢毒性試驗結果推估到慢性暴露	
毒性反應的嚴重程度	
數據不完整	

$$UF = UF_{\text{種間}} \times UF_{\text{個體間}}$$

$$UF = 10 \times 10 = 100 \text{ (常規)}$$

給予非常規的不確定因子時，
應有充分的證據及完整地論述其理由。

ADI值

$$ADI = NOAEL \div UF$$

選擇最能保護各族群的科學數據

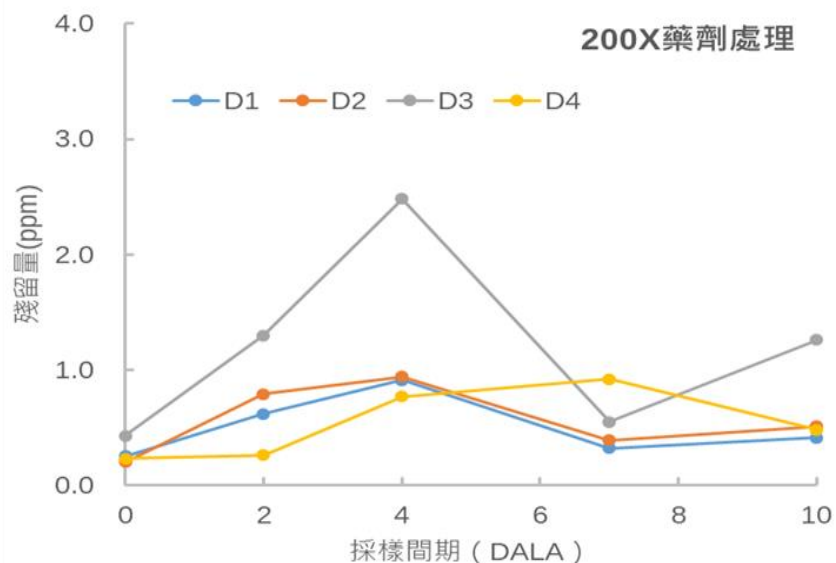
- 篩選出最敏感物種與評估指標，其NOAEL值為1 mg/kg bw/day (無可見毒害劑量)
- UF (uncertainty factor)不確定因子(又稱安全係數)
總不確定因子常規為100倍
- ADI 值0.01 mg/kg bw/day –固殺草的總量管制值
- MRL (maximum residue level, ppm)
依據殘留消退試驗及參考ADI總量管制值訂定容許量

計算ADI值

$$ADI = NOAEL \div UF = 1 \div 100 = 0.01$$

依殘留消退試驗訂定容許量(MRL)

- 106-107年屏東科技大學進行殘留消退試驗。
- 稀釋藥劑200倍，分析去莢紅豆，在第7天為0.32-0.92 ppm。
- 依慣例考量田間不確定性，給予2-3倍殘留值做為研訂參考，及參考國內大豆標準 2.0ppm，新增紅豆容許量為 2.0ppm，並未增加固殺草之攝食風險。



固殺草的疑慮與風險溝通

歐盟將固殺草列為生殖毒性分類等級

1B

歐盟未再允許固殺草使用

- 依據：大鼠生殖毒性試驗，顯示固殺草暴露後會增加著床前後胚胎流失率，具有潛在生殖毒性。
- 毒性機制：抑制母鼠麩醯胺酸合成酶(glutamine synthetase)活性，再間接影響胚胎。

專家學者有不同的看法：

- 發表在國際期刊(Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2006)評估報告，固殺草在合理的施用方法下，對於施用農民、旁觀者、消費者大眾及幼兒造成生殖毒性的風險相關性低，固殺草不應列為生殖毒性分類等級1B。
- 增加著床前後胚胎流失率，只在高劑量引起母體組織與血液中glutamine含量急劇減少下所造成的。

歐盟對生殖毒性分類等級探討

具生殖毒性物質的分類評估：依據歐盟委員會指令2001/59 / EC

- 第2級判定(Category II)/1B：充分的科學證據引起物種不良的生殖影響，且人類在正常操作和使用暴露條件。
- 在沒有人類流行病學證據下，必須符合下列條件
 - ✓ 單一測試物種大鼠或兔子，進行兩代研究的數據。
 - ✓ 在相同或不同物種中結果具再現性
 - ✓ 須不具母體毒性下產生生殖或發育的影響
 - ✓ 具明確的劑量反應關係；生殖毒性的特性是具劑量依賴性及具閾值性，低於此閾值則不存在風險。
 - ✓ 實驗研究的作用與人類接觸有關的給藥途徑
 - ✓ 生殖毒性反應具明顯的統計差異
 - ✓ 對生育或發育的影響需與人類有關
 - ✓ 毒性作用機制與人類因果具相關係
 - ✓ 在正常使用暴露下具明顯的危害

依據歐盟對生殖毒性物質的分類評估原則

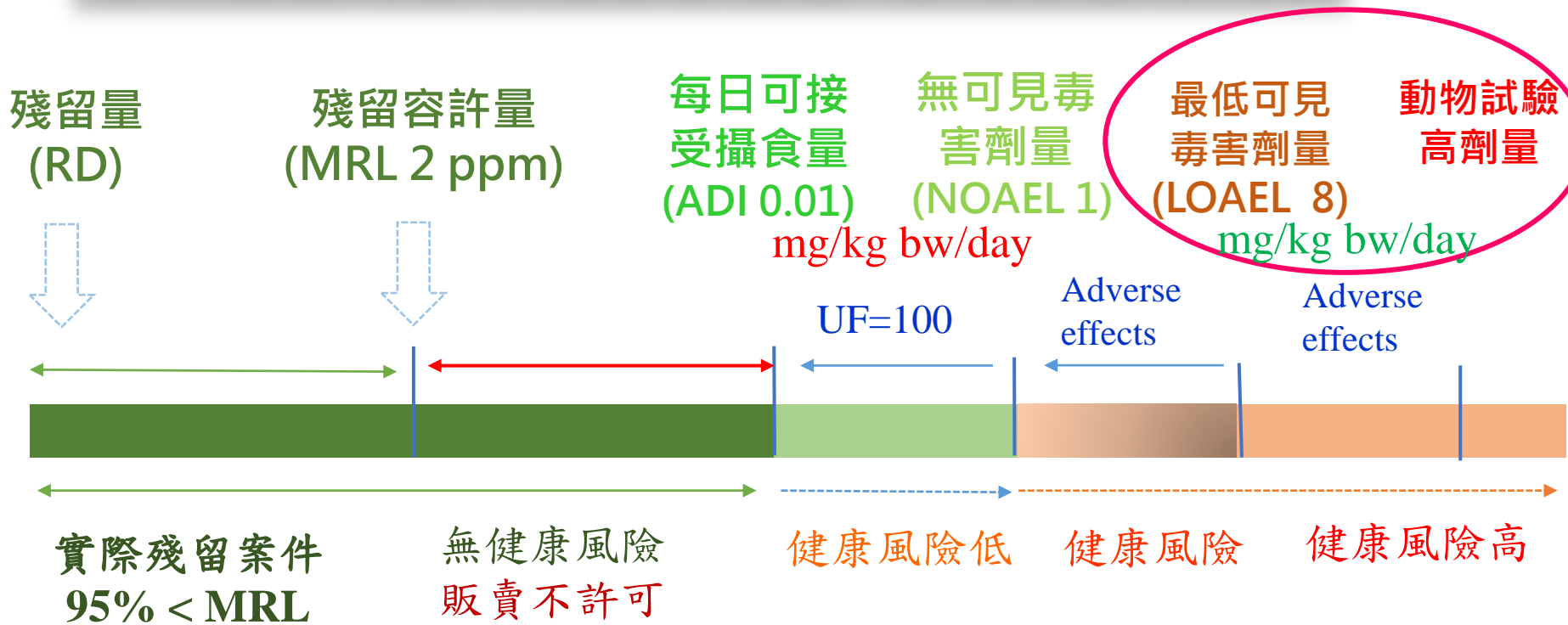
固殺草等級有再商議空間

固殺草對《生殖毒性與出生前發育毒性》的風險

- 就攝食暴露風險而言，出生前發育毒性及生殖毒性試驗的安全評估資料顯示最低無可見毒害劑量 (NOAEL) 值為 4.3 mg/kg/day。
- 比我國採用狗餵飼試驗的 NOAEL 值 **1 mg/kg bw/day** 還高，顯示目前使用可接受攝食量 (ADI) 值 0.01 mg/kg bw/day，除可保護引起生殖與發育毒性的影響劑量外，更可保護到所有的族群。

風險溝通-多少殘留量是安全？

毒理數據之無可見毒害劑量-看殘留量的風險



計算豆類中固殺草攝食量

$$\text{豆類攝食量}(104\text{g}) \times \text{殘留量}(2 \text{ ppm}) \div \text{體重} = 0.104 \times 2 \div 60\text{kg} = 0.00347 < 0.01 \text{ (ADI)}$$

結語

固殺草在目前核准登記的使用範圍下

- 對環境風險衝擊低。
- 固殺草對哺乳類動物不具累積毒性及對生殖毒性影響屬輕微等級，依科學數據及以國際指引所訂定總量管制值(ADI)，可保護生殖與發育毒性的健康風險疑慮。
- 持續關注固殺草新的研究議題，滾動式再評估。

Thanks for your attention!

