農藥對溫血動物之毒性分類

王　順　成

農業藥物毒物試驗所　副所長

一、前言

二、農藥急毒性的定義與目的

三、農藥急毒性項目及內容

四、農藥慢毒性的定義與目的

五、農藥慢毒性的項目及內容

六、農藥急毒性分級

七、農藥慢毒性評估準則

八、農藥對水生生物及禽類的毒性

九、結語

一、前言

農藥的開發一般是針對田間作物的病、蟲、草、野鼠的防治而設計，目的在殺死為害的病、蟲、草、野鼠等生物。因此必然對同為生物的人類具有相當的毒性，故農藥較其他化學物質具毒性之觀念即由此而來。農藥對生物的毒性，因種類的不同，有很大的差異，例如常用的嘉磷塞(Glyphosate)殺草劑及免賴得(Benomyl)殺菌劑，主要的防治對象為田間雜草及病菌，其防治的目標是雜草或危害作物的病原菌，故對人畜毒性較低。至於防治作物害蟲的巴拉松(Parathion)及防治鼠害的可滅鼠(Brodifacoum)藥劑，因防治對象是節肢動物的昆蟲及哺乳動物的老鼠，其血緣關係較接近於高等動物，所以對人的毒性也較高。

但同一類的農藥並一定毒性都相同，殺蟲劑雖然對動物的毒性較其他類型農藥毒性高，但由於開發、設計時，其化學結構不同，它們對動物的毒性差異還是很大。巴拉松與馬拉松同為有機磷類的殺蟲劑，也同樣含有磷成分，而且都具有蒜鼻的刺激臭味，其殺蟲效果同為廣效性，皆可殺死多種作物害蟲，但彼此間對動物毒性差別很大，如47% 巴拉松乳劑對白鼠的口服急毒性之半數致死劑量(LD_{50})為4.5 mg/kg，屬於極劇毒的農藥。而50% 馬拉松乳劑對白鼠口服急毒性半數致死劑量(LD_{50})則高達2,100 mg/kg，是屬於輕毒類藥劑。所以藥劑本身結構不同，加上生物種間對藥劑的選擇性(Specific)，是造成藥物對動物毒性差異的一個原因。

除此之外，農藥對動物的毒性與動物接觸農藥的量、時間、部位及環境因素，均有很大關係。一般對農藥毒性的普通概念，指的其實是農藥的急毒性，至於農藥低劑量長期接觸所造成的慢毒性危害即所謂慢毒性，近來則逐漸受到消費者注意。本文將逐一介紹什麼是農藥的急毒性及慢毒性，農藥對環境生物的毒性，及農藥急慢毒性定義和項目等。

二、農藥急毒性的定義與目的

農藥急毒性(Acute toxicity)的意義是指，動物接觸到農藥後在短時間內所產生的毒性反應。一般為了讓人容易了解急毒性的直接意義，也有將農藥急毒性翻譯成立即毒性的。其實急毒性在科學上的定義，可根據美國環保署(USEPA)或歐洲共同市場體系(OECD)的對急毒性的定義：「農藥於24小時內動物經一定劑量，一次暴露或分多次暴露後，所產生副作用的反應」加以定義。

至於經動物試驗後所提供的急毒性毒理資料到底有何目的呢？廣泛而言，急毒性的毒理資料至少有3個相當重要的目的：

(一)急毒性資料可以做為毒性分級的標準

例如美國環保署將農藥依對

動物口服(Oral)試驗結果所得LD_{50}值，將農藥分成極劇毒(Extremely hazardous)、劇毒(Highly hazardous)、中毒(Moderately hazardous)及微毒(Slightly hazardous)等4大類。有了這些分級的標準，就可以告訴生產者，農藥的毒性是由何途徑表現出來，因此如何在生產過程中注意保護自己，使生產者在生產農藥的過程中具有較高安全性。另外對消費者的農民而言，由於有了毒性分類標準，在農藥標籤上可以告訴使用的農民，農藥之急毒性大小，在使用、貯藏或者是運送時，需要注意那些安全的措施，所以急毒性分類的資料基本的用意可用於標識用。

(二)急毒性資料是商品登記註冊必需提供的安全資料

一個商品能否上市，取決於這個商品的有效性、安全性。其中安全性的考量，急毒性之毒理資料是很重要的一環，因為根據急毒性毒理資料，農民或消費者使用農藥時，若發生中毒、誤食時，可根據此等資料做為急救處理時的根據。

(三)急毒性的毒理資料是進行慢性毒理研究的基礎資料

藥對人體安全性的評估，除了急毒性外，致變異性(Mutagenecity)、中期的亞慢毒性(Subchronic)、長期的慢毒性(Chronic)、致癌性(Carcinogenecity)、繁殖毒性(Reproduction txoicity)及致畸胎性(Teratogenecity)等實驗，均需以急毒性資料為基礎，做為進一步實驗之根據。所以在學術領域上，急毒性資料可說是所有實驗的門檻，其重要性可見一斑。

三、農藥急毒性項目及內容

農藥急毒性，若依其與人體接觸的途徑可分為口服(Oral)急毒性、皮膚(Dermal)急毒性與呼吸(Inhalation)急毒性等3項。若依接觸部位所產生的反應，則可分為皮膚刺激性(Dermal irritation)、皮膚過敏性(Dermal sensitization or Dermal allergic effect)及眼刺激性(Eye irritation)。而有些藥物或毒物則因其特殊結構，造成對神經系統的遲發性神經毒性(Delayled neurotoxicity effect)。

綜合上述，急毒性大體可包括如下項目：(一)口服急毒性，(二)皮膚急毒性，(三)呼吸急毒性，(四)皮膚刺激性，(五)眼刺激性，(六)皮膚過敏性，(七)遲發神經毒性。

四、農藥慢毒性的定義與目的

農藥慢毒性的定義是指動物或人，長時間暴露在各種藥劑的不同劑量下，所可能產生對動物或人體的副作用，這裏所指長時間，通常是以人或動物暴露在低劑量藥劑中長達3個月以上的時間稱之。急毒性所產生臨床的症狀，如中毒或死亡等十分明顯，所以人們警覺性較高，但在低劑量長期暴露的慢毒性症狀，由於

所產生的臨床症狀不易立即查覺，一般也較受疏忽。

農藥慢毒性研究的目的有二個重要方向：

(一)慢毒性為研究人們長期暴露農藥中，對人體可能產生毒性的症狀及對作用標的器官傷害。

(二)為研究人體長期暴露化學藥劑下，如何訂定農藥安全係數(Safety factor)，以建立該藥劑在何種劑量下，多少時間內暴露最為安全，此即所謂藥劑無傷害之最低劑量範圍(No observed effect level)。由最低無傷害的劑量範圍，可訂定每一藥劑在每一作物上的安全容許量(Tolerance)，利用藥劑安全容許量的制定，一方面讓消費者了解長期低劑量暴露在該藥劑下的安全標準，一方面讓政府管理單位進行農藥安全管理。

五、農藥慢毒性的項目及內容

廣義的農藥慢毒性，研究項目涵蓋範圍甚廣，主要包括亞慢毒性90天的餵食毒性、皮膚及呼吸毒性，及慢毒性的2年餵食毒性、致癌性、致胚胎畸形性及後代繁殖毒性等。亞慢毒性通常需進行3個月以上，若研究發現農藥的急毒性可產生嚴重中毒或病變產生時，為進一步了解農藥的特性，或為進一步進行慢毒性試驗時的理論根據，需進行亞慢毒性試驗，其項目通常包括：口服、皮膚、呼吸等3項亞慢毒性研究。

急毒性與亞慢毒性研究最大的差異，乃是急毒性觀察項目僅就臨床外觀等中毒症狀或行為改變，以判斷農藥急毒性的原因，但亞慢毒性觀察的項目，除急毒性研究觀察項目外，其他如血液、生化及病理觀察等，均需加以記錄分析。

至於農藥慢毒性的研究，以2年餵食毒性及致癌性試驗為最重要，通常試驗可以合併進行。不過2年餵食毒性與致癌性試驗最大的分野，是在致癌性研究之主要目的在探究農藥致腫瘤性，因此所使用的試驗動物，通常為較易引起致腫瘤的敏感品系動物，而2年餵食毒性的試驗，一般則利用較不敏感的動物品系，以求在一般狀況下，較接近人類自然狀況。

致癌性試驗結果的分析較著重於生物體暴露於藥劑下所可能產生潛在的致癌性或致腫瘤性，而2年慢毒性試驗則著重於訂定藥劑安全係數。但二者之間的研究有2項共同點：其一、試驗時均需有3個劑量，即高、中、低劑量的設計，目的在了解，各種劑量所可能引發的致癌性或毒性效應的差異。二、使用嚙齒類動物作為試驗動物，試驗期均需2年；狗則以1年為期，目的在觀察生物體在經歷大部分生活史所造成長期的副作用。

至於慢毒性研究，除上述2年餵食毒性試驗及致癌性試驗外，另有後代生殖毒性及致畸胎毒性的試驗。其中致畸胎毒性試驗，最有名的例子是早期的止吐藥劑沙利竇邁所引起的胎兒畸形案例。由於早期致畸胎的研究不完

整，或評估方法不精確，因此造成沙利竇邁的不幸事件，目前一新化學藥劑上市前，若與人體有直接產生暴露的危機，均需經過致畸胎及後代生殖毒性的試驗，以證明這些上市藥劑均無上述副作用，才准上市。

致畸胎試驗的主要目的，則在評估人體在懷孕期，若暴露於不同藥劑所能產生對胎兒及母體的危害程度，以決定藥劑是否准予上市，或在何種情況需有保護措施。

至於致畸胎研究內容，包括：藥劑對生物體黃體數、埋植數、被重吸收數、存活胎數、畸胎數及母鼠肝臟重等影響項目。通常致畸胎試驗的期間為2～3個月。有關藥劑對生物體生殖毒性影響研究，主要目的在探討親代長期或短期暴露於藥劑中，對於親子代的生殖系統所造成損害的高低程度，作為藥劑安全使用或上市的依據。因此，研究內容包括：藥劑對生物體親代動物性腺動情周期、配種行為、懷孕、分娩、泌乳、離乳及對子代生殖與生長性狀的影響。

六、農藥急毒性分級

為便利農藥生產者、使用者在辨識上的方便，成品農藥上市時，大多數國家，均依農藥急毒性做適當分級。一般毒性分級相當客觀，目前世界上主要農藥毒性分級，大概分成兩大系統，一為美國歐洲系統，二為日本系統。由於台灣地區目前並無完整人體暴露於藥劑中實際暴露量資料，亦無實際流行病學之實驗，若欲建立本國之急毒性分類之標準，可能會遭遇到困難。故目前政府評估方式仍沿用世界衛生組織標準，往後為徹底而準確評估農藥對台灣地區及人民健康之影響，以建立預警系統，建立自行毒性標準是必需的，目前台灣地區環境衛生用藥急毒性屬於第一類之極劇毒性之藥劑，已建議不准登記上市。

以下我們主要介紹本國農藥毒性分類系統。

(一)口服、皮膚、呼吸急毒性分類法

口服、皮膚急毒性主要以大白鼠為試驗對象，口服急毒性試量最高限界為5,000㎎/kg意即在5,000㎎/kg之使用劑量以上，即不必進行該項試驗。皮膚急毒性試驗劑量最高限界為2,000㎎/kg意即在2,000㎎/kg之使用劑量以上，也不必進行該項試驗。口服急毒性試驗由胃管法投與，而皮膚急毒性之試驗主要是經由皮膚表面投與藥劑，此與口服急毒性試驗由胃管法投與方式不同，除投與藥劑方式不同及劑量限界不同外，其他觀察及結果之估算則大抵與口服急毒性者相似。呼吸毒性之測試為最困難發展之急毒性測試項目，主要由於此項試驗牽涉到複雜之儀器設備，其設定儀器之條件相當多，且影響試驗中條件如試驗中藥劑濃度，粒子分佈、氧氣供應、溫濕度之控制，皆可

影響試驗之成敗，而空氣之流量及整個呼吸暴露箱之廢氣排除亦是試驗中相當重要的。歐、美、日等國，對呼吸毒性之要求品質相當高，試驗方法卻十分不一致。屬於全身暴露之呼吸毒測試儀器，其人力、物力及設備往往在百萬美元上，目前國內呼吸毒性所使用頭鼻式之呼吸儀(Head & nose only inhalation chamber)為呼吸毒性較簡單型式，儀器雖小，但已可涵蓋大部分試驗項目。目前此項儀器之相關配備如粒子分佈測儀及造粉機國內均完成配備，目前配合這些儀器的發展，短期內對農藥呼吸毒性之測試等安全性評估均可加以應用，此項試驗為目前國內最富潛力，最具應用價值之測試項目。

至於農藥對溫血動物皮膚急毒性之分類方法，如表一所示。

本國系統中，口服急毒性可分4 級(表1.)，第一級為極劇毒性：其動物試驗的LD_{50}在5mg/kg以下(固體)，20mg/kg以下(液體)；第二級為劇毒性：LD_{50}值在5～50mg/kg之間(固體)，20～200mg/kg以間(液體)；第三級為中毒性：LD_{50}在50～500mg/kg之間(固體)，200～2,000mg/kg以間(液體)；第四級藥物LD_{50}則在500mg/kg以上(固體)，2,000mg/kg以上(液體)，為微毒或無毒性。

表1. 本國農藥急毒性分類標準

毒性分類	極劇毒	劇毒	中毒	微毒
口服急毒性， LD_{50} mg/kg(鼠)				
固體	≦5	5～50	50～500	＞500
液體	≦20	20～200	200～2,000	＞2,000
皮膚急毒性，LD_{50} mg/kg(鼠)				
固體	≦10	10～100	100～1,000	＞1,000
液體	≦40	40～400	400～4,000	＞4,000
呼吸急毒性，LC_{50} mg/l (鼠)	≦0.5	0.5～2.0	2～20	20～100
水生生物急毒性，LC_{50} mg/l (鯉魚)	≦0.1	＜0.5	0.5～10	＞10

皮膚急毒性分類標準，在本國也是依LD_{50}分為4級，第一級為極劇10mg/kg以間(固體)kg以下，40mg/kg以下(液體)；第二級為劇毒性：LD_{50}值在10～100mg/kg之間 (固體)，40～400mg/kg以間(液體)；第三級為中毒性：LD_{50}在100～1,000mg/kg之間(固體)，400～4,000mg/kg以間(液體)；第四級藥物LD_{50}則在1,000mg/kg以上(固體)，4,000mg/kg以上(液體)，為微毒或無毒性。

在本國呼吸毒性可分為4級LC_{50}＜0.5mg/1為第一級極劇毒；LC_{50}＞0.5～2mg/1為第二級劇毒；LC_{50}位於2～20mg/l之間為三級中毒；LC_{50}20～100mg/l以上為第四級微毒或無毒。

(二)眼、皮膚刺激及皮膚過敏性毒性

皮膚刺激性、眼刺激性之試驗主要均針對成品農藥。其試驗目的的乃依據所得之試驗之數據做為商品上市時標籤上警告標語之用，並為往後消費者施用藥劑時採取安全防護措施之參考。至於此兩項試驗，若供試之藥劑之酸鹼值大於11.5或小於2時，因這些藥劑已為強酸或強鹼，顯然會對動物皮膚或眼睛造成強烈之傷害，故不必進行此項試驗即可知其傷害性，均禁止上市。皮膚刺激性及眼刺激性之試驗則以大白兔為試驗動物，目前國內完成之眼刺激性及皮膚刺激性之試驗安全評估方式中，眼刺激之評估等級主要是依1.角膜(Cornea)、2.虹膜(Iris)、3.結膜(conjunctivae)等受傷害程度等綜合評估以決定其眼受刺激程度。而皮膚刺激性程度則是根據：1.皮膚產生紅斑及痂皮之程度，2.皮膚產生浮腫形成程度之綜合判斷。

皮膚過敏性之測試主要目的在測試動物對藥劑經由免疫系統造成之敏感程度。測試以成品環境衛生用藥為主。測試動物則以天竺鼠為對象，天竺鼠為動物中對藥劑過敏性之反應較敏感者，目前國際間發展出之測試過敏性方法非常多，其中七種為常用者：1.Draize 法，2.Freund's Complete Adjuvant 法，3.Mauer Optimisation 法，4.Buehler 法，5.Open Epicutaneous 法，6.Maximisation法，7.Split Adjuvant 方法。由於測試過敏性方法過於分歧，為適應國內現階段環境，以往實驗曾經利用 Freund's Complete Adjuvant (FCA) 及 Maximization 方法比較相互間優劣，並評估國內藥劑利用此二方法後之評估結果，衡之國內目前環境衛生用藥之過敏性試驗，天竺鼠之供應困難，利用FCA較符合目前之狀況，就長期發展而言，而天竺鼠之供應穩定下建議利用Maximization方法為佳。

(三)遲發性神經毒性

遲發性神經毒性試驗(Acute delayed neurotoxicity study)主要是針對某些有機磷或胺基甲酸鹽劑，這些藥劑均可抑制神經毒性酯(Neuropathy target esterase)，導致遠端軸突變，尤其是有機磷劑中的 Phosphate, phosphonate 及 phosphoramidate，更需進行此類試驗。試驗雌蛋雞(hen)為測試動物，觀察行為。病理檢查則需先灌流固定組織，包括延腦、脊柱及周圍神經等。觀察或檢查均需維持至21天或更久。此試驗的判定標準，主要以可或否產生此項反應之全或無為依據。

(四)本國農藥急毒性分類標準

本國農藥急毒性的分類標準，早期比照美國環境保護署的分類標準，自民國82年起經多方修正，訂定如表1.。

上述分類標準是綜合美國環保署及世界衛生組織所定的農藥急毒性分類標準，依據此標準，固體及液態型式的農藥對口服及皮膚毒性的分類標準不同，這點

是較值得注意的。同時政府也在急毒性分類標準公布時，對於在極劇毒標準以上的農藥，禁止登記上市。這是一項新的規定，對於全省製售的業者及政府執法人員必需有相當體認，才不至於產生認知上的差距。

七、農藥慢毒性評估準則

慢毒性毒理之研究是毒理研究中最受重視也是困難的工作，需投資之人力，物力之大，通常需配合國家產業發展程序，才能決定慢毒性毒理研究成功與否，由於慢毒性毒理研究結果與消費者最息息相關，因此亦最受社會大眾所關注，唯慢毒理毒性因耗時甚鉅，以目前研究之環境，包括政府及研究主管機構很少願意主動是供長期支援，加上此慢毒性毒理研究需有良好實驗動物環境如前所提之SPF動物房之設施，否則無法進行，本國在1991年SPF動物房設施相繼完成，農藥對慢毒性毒理之研究才陸續開展，其中最重要一項為快速致肝癌法之開發，依傳統方法研究農藥對動物致癌性，通常需耗時至少兩年以上，由於此法需耗龐大的財力及人力、且時間長，所需設備亦十分昂貴，目前國內雖有良好之SPF動物房進行類似之慢毒性(Chronic test)測試，但實際執行上還存在相當大困難，因此國內於1991年發展之快速致肝癌法以進行國內藥劑致癌性相關性研究，1993年完成研究開發。此法優點為試驗時間短又具備活體試驗之優點，可補足目前國內慢毒性測試之缺失，又可縮短篩選時間，成效良好，已為國內動物致癌性之研究開創一新領域。

藥物的致癌性分類標準，目前最重要的有兩大系統，即國際癌症研究署及美國環保署致癌物的分類標準，兩類分類法之性質大同小異。本國目前是採美國環保署致癌物的分類標準，如表2.：

表2. 致癌物之分類標準

A(人類致癌物)：已有足夠證據顯示可在人類上引起癌症。
B1(可能為人類致癌物)：人類研究上證據尚不十分充分。
B2(可能為人類致癌物)：人類研究上尚無資料，或資料不適當，或無證據，但在動物試驗上已有充分證據。
C(或許為人類致癌物)：人類研究上尚無資料證據，或資料不適宜，且在動物研究上證據亦有限。
D(尚未分類之致癌物)：人類研究上尚無資料證據，或資料不適宜，且在動物研究上無資料或資料不適宜，或人類研究上資料不適宜，且在動物上無資料。
E(非人類致癌物)：人類研究上無資料或證據，且在動物研究亦無證據支持。

美國環保署(1986)

國內目前對農藥致癌性的研究是根據上述表格為標準，即農藥在致癌性分類上若屬於B2以上的等級，則禁止上市。至於B2級藥劑經由暴露量的評估，可採限制使用量或禁止使用方式。由本國公告禁用農藥一覽表(附錄一)可知，如蓋普丹(Captan)、福爾培(Folpet)等藥劑，即因具致腫瘤性而被禁用。至於農藥的致畸胎及致後代生殖毒性的評估標準，即是以MOS值為標準，MOS值小於100，則農藥致畸胎及致後代生殖毒性應受到考慮，若不能降低暴露量，則該藥劑應禁止或限制使用。如表中的白粉克、錫　丹、達諾殺等藥劑就屬於禁止使用的藥劑。

八、農藥對水生生物及禽類的毒性

農藥與一般化學藥劑使用最大的不同點，即農藥除需顧及對防治對象藥效、對人體安全性外，最重要即需對環境安全影響加以評估。而對環境安全性評估上，農藥對水生生物及禽類的毒性相當重要，至於農藥對環境的植物及農藥對土壤等影響雖然十分重要，但本文限於篇幅，不擬在此加以討論。農藥對水生生物的毒性，本國目前研究的內容，主要是針對水蚤(Daphnia)及鯉魚(Carp)來研究，農藥經此試驗後，即測知農藥對水生生物毒性。本國於民國83年修正通過農藥對水生生物毒性之標準(表3.)。

表3. 農藥對水生生物毒性之分類

水生物毒性分類	鯉魚 LC_{50} (96小時)	水蚤EC_{50} (48小時)
劇毒	≦ 1 mg/l	≦1 mg/l
中等毒	＞1～≦10 mg/l	＞1～≦10 mg/l
輕毒	＞10～ ≦100 mg/l	＞10～≦100 mg/l
低毒	＞100 mg/l	＞100 mg/l

依據上述農藥對水生生物毒性的分類，政府並對農藥水生生物管理，做成以下幾項管理審核原則，對於農藥生產業者及政府管理人員均十分重要。以下為該項原則的重要規定：

(一)農藥對水生物毒性屬劇毒者及中等毒者，標示應加註「魚毒警告標誌」。

(二)農藥符合下列條件者，禁用

於水域、空中施藥或大面積施用(高爾夫球場在內)

1.對水生物毒性屬劇毒者。

2.對水生物毒性屬中等毒性者，且其具生物蓄積性或具水中持續性者。(Kow≧1,000或BCF＞100，或水中溶解度＜0.5mg/l，或水中半生期＞4天者)。

3.對水生物毒性屬輕毒者，且其具生物蓄積性及水中持續性者。(Kow≧1,000且水中半生期＞4天，且水中溶解度＜0.5mg/l者)。

(三)上述農藥如提供魚或水生無脊椎動物生活史試驗及水生物蓄積性試驗，證實在實際使用時不會造成水生物危害者，另以個案處理。

關於農藥對禽類的毒性，本國因應農藥使用區域性的原則及野生動物豐度(Abundance)不同，規定陸禽以鵪鶉(Japanese quail)，水禽以鴨子(Duck)為測試野生生物。至於農藥對禽類生物毒性測試的口服及餵食毒性評估標準，則依藥劑的毒性做個案處理。

九、結語

以往科技尚未發達，不管農藥使用者、生產者或廣泛的消費大眾，只能對農藥急毒性投予較大的關注，但近來由於科技技術日新月異，農藥對慢毒性的評估更加精密，農藥對環境安全評估的資料累積也愈加迅速，因此農藥安全評估項目愈加廣泛深遠，許多以往不甚了解的已上市舊藥均遭到禁用命運，而新申請上市的農藥也朝毒性小、安全而有效的方向進行，因此新農藥的開發已面臨極大的瓶頸，唯此種進步已是世界潮流及趨勢。本國農民需充分體會：只有保障產品安全，慎選安全農藥，並配合政府管理政策，將產品的價值提升到消費者心中的地位，往後農業生產才能進入更深一層的境界。農藥安全使用將在本國人民心中重新塑造新的形象。