

農藥登記毒理資料之需求

前 言

為了農藥使用者、生產者及消費者的安全，農藥上市前均需經過相當嚴格的安全評估才能登記上市，這些嚴苛的安全評估資料，包括農藥本身物理化學的特性資料、農藥製造之產程資料、農藥毒理資料及田間藥效資料。其中與消費者最息息相關，亦是所有資料中最複雜、製作項目最多，耗時、耗費最鉅的，即是農藥毒理資料之製備。

由於毒理資料的重要性，因此在許多國家，包括美國、日本及歐洲共同體的國家（OECD），均在1970年代即著手訂立農藥管理法規，其中最重要的內容即在於廠商需在農藥申請註冊時，同時提出對人體及環境上可能產生潛在性副作用之毒理資料。我國自民國64年即訂立農藥管理法規，當時之毒理資料需求較為簡化、單純，經過許多次的修正已逐漸演變成今天的規模。目前農藥管理的規模及要求嚴謹的程度，與歐美、日等國的系統十分相似，其中農藥毒理資料審查程序內容及標準與國內農藥毒理資料需求，已達亦步亦趨的程度。農藥安全管理系統，尤其毒理資料登記與審查作業程序在國內藥物、畜獸藥及其他藥物管理上是比較具規模的。

本國農藥毒理資料審查變革，自民國76年農委會正式委託農業藥物毒物試驗所進行農藥毒理之初審工作，待初審工作完成，正式行文農委會農藥管理諮詢委員會審查，雙重審查之把關作用，使農藥毒理審查邁入制度化。民國81年為縮短藥劑登記上市之流程，規定藥劑登記上市可同時進行毒理資料審查及田間試驗。在進行田間試驗時之毒理審查，僅需少數項目之毒理簡要資料或摘要報告，本文擬就本國農藥毒理資料現行登記系統及審查作業程序及標準作一簡化說明，以利業者在進行農藥登記時有所瞭解及遵循。同時對廣大之消費大眾，亦可瞭解政府在農藥安全品質管制之作業流程，直接或間接掃除大眾對農藥使用安全之疑慮。今將本國農藥登記之毒理資料需求分述如下：

農藥登記之毒理資料需求

一、農藥田間試驗之毒理資料需求 (向農林廳申請)

民國81年政府為縮短農藥登記之作業流程，同意讓欲登記上市藥劑可同時進行田間試驗，唯需具備如表1.之毒理資料要件：

(-)新藥劑：需具備原體及成品

表1. 申請農藥田間試驗之毒理資料要件

1. 口服急毒性—原體及成品
2. 皮膚急毒性—原體及成品
3. 水生生物急毒性—原體
4. 蜜蜂接觸急毒性—使用於蜜源植物需提供（原體）
5. 商品化文件—新農藥（需）

之口服、皮膚急毒性之完整報告，原體水生生物之完整報告（水域必需），原體之蜜蜂接觸急毒性完整報告（用於蜜源植物者需）。

(二)新劑型或含量：成品之口服、皮膚急毒性完整報告（商品化文件需），原體水生生物急毒性之完整報告（水域使用必需）。

(三)Me-too農藥或新擴大使用範圍：填摘要表格或摘要資料即可。上述之文件資料直接送農林廳植物保護科審查通過後，即可進行田間試驗。

二、申請原體農藥之毒理資料要件（向農委會申請）

目前原體農藥之毒理資料審查由農委會直接負責，欲登記之廠商，直接向農委會申請並送件，其重要毒理資料需求要件如表2。

三、成品新農藥之毒理資料需求（向藥試所申請）

成品新藥劑之毒理資料需求要件是目前國內農藥毒理資料要求中最為嚴謹的，尤其在慢毒性毒理資料要求是最令登記廠商頭痛的部分，由於國內要登記上市的廠商較少具有完整毒理背景，因此送件時掛

一漏萬，尤其對農委會所規定完整報告的定義並不十分清楚，常造成許多的困擾，現約略將完整報告定義簡略分述如下：

表2. 申請原體農藥之毒理資料要件（82年12月重新公告）

1. 新登記原體農藥：完整之毒理資料
2. 登記與原體登記不同來源農藥
(1)未滿8年之農藥原體：提供完整毒理資料或原廠授權使用文件
(2)滿8年之農藥原體：
①急毒性資料
②水生生物資料
③致變異性資料
④原廠授權文件

[完整報告]：

完整報告至少應包含的主體有：

(一)優良實驗室作業規範 (GLP) 說明。

(二)報告首頁需要有試驗標題、試驗者、試驗日期、實驗名稱，並註明資料提供廠商是否為原始資料。

(三)試驗方法、材料、結果、試驗圖表、文獻等。

成品新農藥之毒理資料要件如表3，在成品農藥之毒理資料繳交要件中，呼吸毒的資料爭議最大，依成品新農藥毒理資料之規定均需繳交原體呼吸毒之完整報告，而成品如屬高揮發性之物質，或原體之呼吸毒性較高者，成品之呼吸毒完整報告仍必需繳交，以判明成品之呼吸毒安全性。

在美國體系的農藥登記系統，除粒劑外，大多數上市之成品藥劑均需繳交成品呼吸毒之完整報告，除非成品之添加物成分說明極完整。日本和歐洲共同體國家，對此方面之要求則較寬鬆。由於本國之農藥登記體系較偏向美國體系，故目前對歐洲及日本產製之欲登記藥劑，在此項之要求則採彈性作法，儘量以原體資料及成品添加物之成分說明加以判斷，這些是業者在申請登記註冊值得注意的。其他之登記要件與農委會之規定相似，較少有爭議。

四、新劑型含量之毒理資料需求

新劑型藥劑是指：

表3. 新藥劑毒理資料之要求

資 料 項 目	新有效成分		新劑型 新含量	新使用 範圍	已核准 登記	供試樣品		備 註
	食用 作物	非食用 作物				原體	成品	
1. 急性毒性試驗 (Acute toxicity testing)								
口服急性毒性 (Acute oral toxicity)	○	○	○	*	*	✓	✓	
皮膚急性毒性 (Acute dermal toxicity)	○	○	○	*	*	✓	✓	
呼吸急性毒性 (Acute inhalation toxicity)	○	○	△	*	*	✓	✓	
初發眼刺激性 (Primary eye irritation)	○	○	○	*	*	✓	✓	
初發皮膚刺激性 (Primary dermal irritation)	○	○	○	*	*	✓	✓	
皮膚過敏性 (Dermal sensitization)	○	○	△	*	*	✓	✓	
遲發性神經毒性 (Acute delayed neurotoxicity)	△	△	×	×	×	✓		
2. 亞慢性毒性試驗 (Subchronic testing)								
90日餵食毒性 (90-day feeding studies)	○	○	×	×	×	✓		
21日皮膚毒性 (21-day dermal studies)	△	△	×	×	×	✓		
90日呼吸毒性 (90-day inhalation studies)	△	△	×	×	×	✓		
90日神經毒性 (90-day neurotoxicity)	△	△	×	×	×	✓		
3. 慢性毒性試驗 (Chronic testing)								
長期餵食毒性 (Chronic feeding)	○	△	×	×	×	✓		
致腫瘤性 (Oncogenicity study)	○	△	×	×	×	✓		
後代繁殖—至少2代 (Reproduction-2 generation)	○	△	×	×	×	✓		
畸型性 (Teratogenicity)	○	○	×	×	×	✓		
4. 致變異性試驗 (Mutagenicity)								
基因變異性 (Gene mutation)	○	○	△	△	△	✓		
染色體結構變異性 (Chromosomal aberration)	○	○	△	△	△	✓		
其他細胞變異性 (Other genotoxic effects)	○	○	△	△	△	✓		
5. 代謝試驗 (Metabolism)								
動物體代謝 (Metabolism in animal)	○	△	×	×	×	✓		
植物體代謝 (Metabolism in plant)	○	△	×	×	×	✓		
6. 環境影響試驗 (Environmental fate studies)								
水解 (Hydrolysis)	○	○	×	×	×	✓		
光分解 (Photodegradation)	○	○	×	×	×	✓		
土壤代謝 (Metabolism in soil)	○	○	×	×	×	✓		
水域代謝 (Metabolism in aquatic)	△	△	×	×	×	✓		
移動性 (Mobility studies)	○	○	×	×	×	✓		
消散性 (Dissipation studies)	○	○	×	×	×		✓	
累積性 (Accumulation studies)	△	△	×	×	×	✓		
7. 非目標生物毒性試驗 (Nontarget organism toxicity)								
水生生物毒性 (Aquatic toxicity)	○	○	△	△	×	✓	✓	
鳥類毒性 (Avian toxicity)	○	○	×	×	×	✓		
蜜蜂接觸急性毒性 (Honey bee acute contact toxicity)	△	△	△	△	×	✓	✓	

○：必備資料 ×：不需檢送資料 △：視情況而定 *：簡要資料

(一)藥劑在本國已登記上市，但為某種原因需改變藥劑之劑型，如由乳劑改為粒劑，即為新劑型之一例。

(二)藥劑之成分改變，如由20% E.C.改為30% E.C.，此方式由於主成分含量已改變，基本上對動物及人體之毒性已改變，故需重新登記。唯若主成分之改變是由高主成分改為較低之主成分，且由同一家廠商製造，擁有添加物成分說明者，可免任何毒理資料，此點對國內申請廠商十分重要，請勿忽略。

(三)兩種已登記舊藥之混合藥劑：
由已在國內登記之兩種舊藥互相混合後上市之產品即屬之。

新劑型含量之毒理資料需求如表4，要件所包括者最重要的重點是本項所需者均為完整之試驗報告，而呼吸、皮膚過敏及致變異性則視藥劑本身之性質而做適當要求。

五、新使用範圍之毒理要件需求

舊藥劑之擴大使用範圍即擴大使用防治對象，即為新使用範圍，在此範圍內，毒理要件之要求相當簡單，僅需繳交如表5之要件簡要資料，即填完整農委會所公布之毒理資料表格即可，唯其中最值得注意的是，若是由非食用作物轉為食用作物，則其評估方式完全依照新藥劑登記上市毒理資料需求處理。

六、Me-too農藥毒理資料之需求

Me-too農藥在國內尚無較適當的統一翻譯名詞，但其意為此藥劑在專利期內經由原出產廠商授權其他公司生產相同產品或藥劑之專利權已過，廠商自行生產與原發明藥劑廠商相同藥劑，此等藥劑均稱之為Me-too農藥。Me-too農藥是國內登記之藥劑種類數量相當龐大的部分。

由於來源錯綜複雜，因此管理上更形重要，尤其目前在大陸及韓國等地自行合成藥劑甚多，此等藥劑如何併入Me-too之系統，尚有許多值得檢討之處，唯目前Me-too之農藥登記需繳交之毒理資料如表6。由於要求要件相當簡略，可能為目前國內Me-too農藥充斥之原因之一。

表4. 新劑型含量之毒理資料需求(含混合劑)完整報告

1. 口服急毒性—原體及成品
2. 皮膚急毒性—原體及成品
3. 眼及皮膚刺激性試驗—成品
4. 水生生物急毒性—使用水域者需成品資料
5. 蜜蜂接觸急毒性—使用於蜜源植物需提供(原體)

*呼吸、皮膚過敏及致變異性視藥劑本身而定。

表5. 新使用範圍簡要資料(填表)

1. 簡要急毒性(包括所有急毒性)
2. 水生生物急毒性—使用水域需
3. 蜜蜂接觸急毒性—蜜源植物需
4. 致變異性—視情況而定

*非食用作物轉為食用作物，依新有效成分之規定重新評估。

表6. Me-too農藥毒理資料要求完整報告

1. 口服急毒性—成品
2. 水生生物急毒性—水域必需(成品)
3. 致變異性—原體
4. 蜜蜂接觸急毒性—原體

微生物製劑之毒理資料需求

微生物製劑是近年來逐漸興起之新使用藥劑，由於防治性質主要為微生物，故與傳統之化學製劑有很大不同，管理上亦與傳統之化學製劑有很大差異。

美國在1989年曾對微生物製劑之毒理需求做一番新的整理與詮釋。我國在1992年亦對微生物之管理定出適當的要求項目，其製劑在毒理需求除需注意對動物之毒性外，尚需考慮對動物之感染性 (infectivity) 及致病性 (pathogenicity)，唯在表7.中可知，微生物製劑之毒理資料需求以口服及肺急毒性之項目最重要，此兩項目以原體為試驗對象，其他項目如皮膚急毒性、眼刺激性及過敏性，則偏重成品。

眼刺激及感染性是微生物製劑中必備的條件，這是與一般傳統化學製劑最大不同的地方。至於微生物製劑對環境安全之毒理資料之需求，如表8.所示。

表8.中對水生生物急毒性和對鳥類急毒性兩項報告是必需繳交完整報告，其他項目則視申請之微生物製劑使用的作物及環境，再決定是否繳交相關之研究報告。

微生物製劑一般被認為對哺乳動物之安全性較高，因此它的毒理安全資料一般以分階段 (Tier) 方

表7. 微生物製劑之毒理資料需求

第一階

一、急毒性試驗：

1. 口服急毒性/致病性	原體	●
2. 肺急毒性/致病性	原體	●
3. 靜脈注射急毒性/致病性	原體	▲
4. 皮膚急毒性	原體及成品	▲
5. 眼刺激/感染性	原體及成品	●
6. 過敏性反應報告	原體及成品	▲
7. 細胞培養試驗	原體	▲

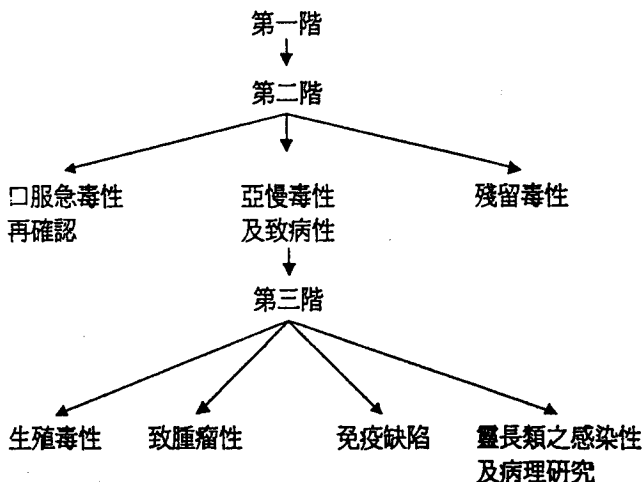
●：必備要件 ▲：視情況而定

表8. 微生物製劑之環境安全試驗 (原體)

1. 水生生物急毒性測試	●
2. 鳥類急毒性/致病性	●
3. 非目標植物致病性	▲
4. 非目標昆蟲毒性/致病性	▲
5. 對蜜蜂急毒性/致病性	▲

●：必備要件 ▲：視情況而定

圖1. 微生物製劑之階段 (Tier) 毒理需求



式處理，如圖 1. 所示），即第一階之毒理資料（表 7.）如無問題，即無需繳交第二階或第三階之毒理資料。第一階（Tier I）之毒理資料一般屬於急毒方面之資料，此方面資料如無問題即可登記上市。若在第一階段發現毒性太強或有感染性（infectivity）或致病性（pathogenicity）之症狀，則需進入第二階（Tier II）。第二階需要之資料為亞慢性之資料，此時所提之資料若能解決第一階之問題，此種藥劑亦可登記上市。但在第二階若發現相當疑問未能澄清，則需提供第三階（Tier III）之資料說明，這種分階式之資料審查是美國現行對微生物製劑的管理方式。

目前國內對微生物製劑之管理方式，雖然沿襲此種想法和概念，但是要求較嚴格，即在第一階未能通過毒理資料要求之微生物製劑，不可登記上市。雖然制度上較為嚴格一點，不過在確保國人安全，則有很大之助益，尤其截至目前為止，國內欲登記上市之微生物製劑並無第二階以上毒理資料之藥劑，而美國亦是相同情形，顯示第二階以上毒理資料之要求是一科學上彈性之權宜措施。

由於微生物製劑之安全性較傳統的化學藥劑安全性高，因此國內亦朝此研究方向發展。為保障本國微生物製劑之開發及利用能迅速發展，政府對國內自行開發研究之微生物製劑在毒理資料需求上較簡化，此舉並非無理由保障國內微生物製劑而排斥由國外引進之微生物製劑，主要乃是國內之微生物製劑大多由本土分離獲得，這些微生物本來即存在本國的環境中，對環境之危險性相形減少，因此國內產製之微生物製劑理論上可簡化為如表 9. 之毒理資料需求即可。這種規定有一十分合理之附加條件，即國外產製之微生物種源，若經中央主管機關認可之研究單位確認為與國內自然環境相同菌系，可比照國內產製微生物製劑之需求。這種要求充分顯示，國內外產製之微生物製劑在註冊時之毒理資料需求上，是站在同一平衡點上加以評估的。

表 9. 微生物製劑之資料特殊需求

<p>1. 國內產製微生物製劑： 毒理：口服急毒性／致病性 肺急毒性／致病性 環境：鳥類急毒性／致病性 水生生物急毒性／致病性</p>
<p>2. 國外產製其微生物種源存在國內自然環境 經中央主管機關認可單位之認定為相同菌系 可比照國內產製微生物製劑之需求</p>

目前國內可接受之毒理委託實驗項目

毒理資料之製備，嚴格說應屬於製造藥劑廠商之權責，國外製造廠商由於本身規模大，一般都擁有完善的研究體系，而且國外除本身工廠能製所需之毒理資料外，大多數先進的國家都擁有許多相當規模之契約式研究機構（contract laboratory），以負責欲上市之毒理資料製備。國內目前毒理研究剛起步，但農藥毒理資料之要求已日趨嚴謹，毒理研究者為配合應付業者之毒理資料之要求，已下了相當的努力，不過國內因市場小，加上毒理研究人員缺乏，且沒有設備完善的民間契約式研究機構，因此一切均仰賴政府進行此一方面之研究，其中包括人員、設備、材料，所以政府無形背負相當的重擔。

國內已可發展部分套裝毒理資料之研究機構者，以本所較具規模，目前可接納國內外

業者委託之農藥毒理資料實驗項目包括：(一)7項對溫血動物急毒性試驗，(二)3項致變異試驗，(三)3項對非目標生物急毒性試驗（表10.）。至於詳細之申請需知、價格、試驗所需時間及所需樣本量，可備文或以電話逕向藥試所應用毒理系索取。

表10. 藥試所目前可接受化學藥劑委託試驗項目

急 毒 性 試 驗	農 藥 致 變 異 性 測 試	農藥對非目標生物急毒性測試
經口服急毒性 經皮膚急毒性 經呼吸急毒性 眼刺激性 皮膚刺激性 皮膚過敏性 遲發神經毒性	沙門氏菌回復試驗 大腸菌核酸修復 中國倉鼠卵巢細胞姊妹染色體交換	淡水魚急毒性 淡水無脊椎動物急毒性 蜜蜂急毒性

國內目前大力發展的微生物製劑所需之最主要之毒理資料項目包括：(一)口服急毒性／致病性／感染性，(二)肺急毒性／致病性／感染性之項目。藥試所已完成測試之準則（guidline），並接受業者申請，因此以現階段國內業者，產品偏向於製劑之開發及Me-too化學物質之研製而言，本所之毒理研究項目尚符合現階段之任務。然而國內之產業正不斷的升級，農藥工業亦不例外，因此新合成藥劑之研製，成為國內業者一致共同追求的目標。為配合業者提升對國際市場競爭力，本所目前正以開發完整之套裝（package）毒理資料為目標。其中包括較困難發展之亞慢毒性、慢毒性之長期研究發展。

1992年本所已正式完成 SPF (Specific Pathogen Free) 動物房之設立，因此在亞慢毒性及慢毒性之研究上已有十分快速進展，表11.之亞慢毒性及部分慢毒性之研究項目完成後，本國毒理資料製備之能力與國外之差距已十分微小。現階段本所正進行需耗費相當大之財力、人力、設備之慢毒性長期餵食毒性及致腫瘤性研究，希望在國內已有之研究基礎上，儘速完成最後兩項工作，到時候國內毒理資料製備之需求，將可不必仰賴外來的力量，我國之毒理研究也將邁入另一嶄新的境界。

表11. 擬開放委託試驗項目

亞慢毒性	90天餵食毒性
慢毒性	致畸型性、後代繁殖毒性
非目標生物毒性	鳥類毒性

結 語

毒理資料之需求要件，對於欲登記上市之農藥業者是相當繁瑣而複雜，國內業者以往較注重田間之藥效，而忽略毒理方面之需求，也很少花較多的時間去瞭解，因此常常對毒理資料十分陌生。不過由於政府制度的進步，業者已體諒此一發展之重要，站在農藥毒理研究者立場，我們不禁要誠懇呼籲業者，對毒理資料需求之制度化務求充分瞭解及配合。政府審查毒理資料已演變至相當合理及科學化，一般只要能提出合理之毒理資料解釋文件，或相關配合之毒理資料均可被接受，故所繳交之毒理資料並非均照農委會之要件照本宣

科的，這點業者應能體諒。

另一方面如果站在對業者及廣大消費者立場，政府對毒理資料需求，除考慮科學化、政策面外，對於經濟等基本層面要求都已顧及，所以登記上市農藥毒理資料之需求是隨時代腳步，隨時改變進步，相信唯有如此，我們才能走上更合理、更安全之農藥消費社會。

(資料提供：王順成)