

# 農藥之毒性與危害

廖俊旺 黃振聲

## 前 言

一般民眾在考量化學物對人體或環境之危害風險性高低時，常將農藥之風險排在前三位。事實上，現行農藥均經過嚴謹動物毒性及環境生態評估，因此比大部分有害廢棄物、空氣汙染物、工業廢水、毒性化學物等對人體或環境之危害風險小。有別於其他一般化學物之管理，先進國家對農藥均訂有特別法規加以規範管理，行政院農委會為確保農藥使用對消費者、農民、勞工及環境之安全性，依據農藥管理法規，負責國內農藥之登記、輸出入、販售等管理，農藥之進口、製造及使用均應取得登記許可，事先審核其對哺乳動物及環境之毒理試驗資料，以確保其登記使用對人體及環境不會造成不適之危害或影響。

我國農委會對農藥(pesticide)之定義，係指用於防除農林作物或其產物之病蟲鼠害、雜草者，或用於調節農林作物生長或影響其生理作用者，或用於調節有益昆蟲生長者。可用於土壤消毒、作物發芽、生長、結實至儲存期之病害、害蟲、雜草與鼠患之防除(農委會，2004)。

美國聯邦殺蟲劑、殺菌劑及殺鼠劑法案(FIFRA)將農藥定義為，任何物質或混合物具有預防、殺滅、驅除或減輕任何之害蟲、鼠害、真菌、線蟲、雜草或任何其他形式害物；或任何物質或混合物可作為植物生長調節劑、落葉劑、乾燥劑等(EPA, 1998)。此類物質包括：合成有機化學物(基本結構為含碳及氫原子)，天然有機或無機化學物及微生物製劑(為天然或基因改造)，加上其他不常使用之害物防治製劑，諸如，游泳池內加入氯以抑制藻類生長，亦視為農藥，但一般則認為是一種家用消毒劑。

適當選擇、使用及處理農藥，是一個相當複雜的論題。目前已登記數百種農藥，視其不同作用機制以達到控制病蟲害。部份農藥具有劇毒性，因此對人體及環境具有較高風險。許多農藥可製成不同類型製劑，因此對其目標病蟲害、非目標生物及環境亦有不同程度之影響。本文將討論農藥的毒性、毒性分類、毒性影響因素，及使用潛在的危害等，以便瞭解農藥本質，作為安全有效合理使用農藥之參考。

## 農藥之毒性及影響因素

毒性(toxicity)是描述化學物本質特性的形容詞，如同描述顏色或沸點等。毒性是化學物造成傷害的能力，又稱為潛能(potency)。危害(hazard)是農藥被使用而產生的中毒危險或風險，又稱為使用危害(use hazard)(Marer *et al.*, 1988)。因此，農藥的危害可說是毒性加上暴露量(exposure dose)，即視農藥毒性本性(nature)及使用造成暴露或然率(probability)而定，故 Paracelsus(1564)即謂「劑量決定毒性」(Eaton and Klaassen, 2001)。農藥本性是一種用來殺死病蟲害物之藥物，就如同其他毒性化學物質，農藥因對生物具有傷害之潛能，故屬危險物質(hazardous)。一些毒性較高之農藥，少量時即可造成毒害，因此危險性亦較大。農藥的毒性可藉由動物試驗引起死亡劑量多寡，所謂致死劑量(lethal dose)或致死濃度(lethal concentration)來衡量，由此推估對人體及非目標生物可能之危害。

農藥造成半數(50%)受試動物急性死亡之劑量，稱為  $LD_{50}$ ，以此作為毒性等級分類依據。試驗方法可將動物分組並以不同暴露途徑進行。 $LD_{50}$  經常以農藥使用之劑量(mg)對每公斤體重(body weight, kg)之 mg/kg 為表示單位。另農藥在空氣中呈氣體狀或粉塵狀、或經由河流或湖水途徑暴露所造成半數(50%)受試動物死亡之濃度，則以  $LC_{50}$  表示。 $LC_{50}$  表示單位為  $\mu\text{g}$  (即 1/1,000,000 g) 藥劑於每公升空氣或水中，即  $\mu\text{g/l}$ 。化學毒物對不同種生物會表現出不相同的毒性，化學物質對同一種生物的毒性，又常因年齡、生活週期、健康狀態及環境等影響，而有所差異(Marer *et al.*, 1988)。

特定情況下可能增加或降低農藥之毒性及藥效，如溫度、濕度、日照、風及雨，甚至動植物基因不同、年齡及害物健康狀態等均有影響，例如缺水逆境下，或生長不佳之雜草對除草劑可能具較高耐藥性。

環境因子有時亦會將農藥轉變成其他化合物而降低或增強農藥原有之毒性，農藥喪失其一半活性時間稱之為半衰期(half-life time)。農藥之化學天然結構、製劑形態(formulation)、土壤微生物、紫外線、配製時使用水質及不純物(impurity)，形成於農藥製造、劑型、賦形劑、儲存及混合過程等均會影響半衰期。不同農藥混合時，亦可能改變其毒性及半衰期。農藥長期存在於環境中之能力，稱為持久性(persistent)。大多數農藥可製成不同型式的配方製劑，而不同劑型對目標害物、非目標生物及環境有不同效應。

自然界中存在許多毒性物質，如肉毒桿菌毒素(botulinum toxin)及戴

奧辛(dioxin)之急毒性非常強，毒性強的毒性物質或農藥對人體及環境有較高的傷害風險(表 1.)。因此，在處理與使用這些高毒性藥劑時，必須作適當預防措施。農藥之所以高風險，亦與其暴露方式進入生物體途徑有關，一般主要經由口服、皮膚、眼睛及肺臟，但亦可經由皮膚注射進入靜脈、動脈或組織中。因此經常以口服及皮膚之 LD<sub>50</sub> 測試最多。現行經核准使用之農藥急毒性，大部分仍屬輕毒性，安全性較高。

表1. 藥劑之口服LD<sub>50</sub>

藥劑名稱	商品名	口服 LD <sub>50</sub> (mg/kg)	類型
botulinum toxin		0.00001	toxin
dioxin (TCDD)		0.001	toxicant
aldicarb	Temik	0.79	insecticide
nicotine		1	cigarette
parathion		3	insecticide
azinphos methyl	Guthion	11	insecticide
paraquat		150	herbicide
acetaminophen	Paracetamol	338	antipyretic
2,4 D		375	herbicide
carbaryl	Sevin	500	insecticide
copper hydroxide	C O C S	1,000	fungicide
malathion		1,375	insecticide
aspirin		1,500	antipyretic
propargite	Omite	2,200	acaricide
iprodione	Rovral	3,500	fungicide
sodium chloride		4,000	food additive
glyphosate	Roundup	4,300	herbicide
captan		9,000	fungicide
ethyl alcohol		10,000	wine
benomyl	Benlate	> 10,000	fungicide
<i>B. thuringiensis</i>	Dipel	15,000	insecticide
methoprene	Precor	34,600	Insect growth regulator

LD<sub>50</sub> 值可能因劑型而改變，本表中部份農藥已被禁用。

修改自 Marer, P. J., Flint, M. L., and Stimmann, M. W. 1988. Pesticide toxicity. In: *The Safety and Effective use of Pesticides*. Chapter 4. pp. 73 - 80. University of California, Statewide Integrated Pest Management Project. Division of Agriculture and Natural Resources Publication 3324.

但必須注意，農藥之致死劑量或致死濃度之毒性分類，並不能代表其慢性(chronic)或長期(long term)之毒性效應。高LD<sub>50</sub>值的農藥(毒性較低)並不一定是無慢性或長期的毒害，有些亞致死劑量下的農藥，亦可造成

皮膚或眼刺激性、頭痛、惡心或其他症狀，此類農藥則必需加以警告標誌及文字，以維護操作人員的安全。因此訂定化學物之限量閥值(threshold limit values, TLV)，如農藥使用為燻蒸劑(fumigant)，即為空氣中暴露濃度為百萬分之一(ppm 或  $\text{mg}/\text{m}^3$ )，而在此藥量濃度下工作一段期間而不造成毒害之濃度。TLV 值主要針對操作員而設，即暴露在低濃度藥劑下，每日工作 8 小時、每週 5 天為計算。有時 TLV 值亦以操作員必需進入工作區操作及短時間高暴露情況下訂定，此濃度一般高於長期暴露之濃度，但並不會引起毒性傷害。TLV 值經常以動物試驗在空氣中暴露不同濃度，並觀察及分析毒性傷害之結果得知。

## 農藥之急急性毒性

針對目標害物，田間推廣試驗是要建立使用劑量濃度，可決定在不同環境狀態下，農藥的使用對目標害物之毒殺能力，稱之為藥效(efficacy)。短期毒性試驗(short term toxicity test)是為建立  $\text{LD}_{50}$  或  $\text{LC}_{50}$  值，通常被稱為急性毒性(acute effects)。動物經由投予一次高劑量農藥後，研究者可觀察立即毒性反應，進一步研究其作用機制，亦可藉此預測人體長期暴露後之影響。毒性試驗經常以小鼠、大鼠、兔子或狗為對象，亦對面臨農藥暴露危險之非目標的植物、昆蟲(如蜜蜂)、魚類、兩棲動物(如青蛙、蟾蜍)、鹿、鳥類及其他野生動物進行試驗。

農藥之急急性毒性係以農藥對哺乳動物(大鼠)經口服、皮膚、呼吸毒性試驗之半數致死劑量( $\text{LD}_{50}$ )或半數致死濃度( $\text{LC}_{50}$ )來判定毒性大小(Chan and Hayes, 1994)。此外亦需考量農藥對哺乳動物之眼刺激性試驗、皮膚刺激性及過敏性試驗，以作為其對使用者之急急性暴露風險評估。急性毒性試驗主要目的為農藥毒性等級分類，可作為運輸、儲存及使用參考，政府管理農藥依據，同時作為毒性作用機制之探討，及臨床中毒時診斷與急救之參考(OECD, 2002)。

原體或成品農藥，其理化性質如具刺激性、爆炸性、易氧化性、腐蝕性及毒性屬於第一、二、三類(極劇毒、劇毒、中等毒)者，應在產品標示上加註警告標誌及文字如附圖 1。農藥原體或成品之毒性分類如表 2，其中成品農藥應依其成品急性毒性值分類。農藥原體及成品農藥儲藏或使用時應注意事項，除以文字敘述外，應於標示加註「警告」及「注意」標誌，請參考附圖 1.及 2。



圖1. 產品標示上加註「警告」標誌及文字。



圖2. 產品標示上加註「注意」標誌及文字。

### 一、農藥之口服、皮膚及呼吸急毒性

我國農委會參考世界衛生組織(WHO)的規定(Copplestone, 1988), 將農藥急毒性或可能對人造成急性毒害作用, 分為四個等級 (category): I. 極劇毒(extremely hazardous)、II. 劇毒(highly hazardous)、III. 中等毒 (moderately hazardous)及 IV. 輕毒(含低毒) (slightly hazardous) (表 2.)。美國環保署(USEPA)則將極劇毒及劇毒合併等級歸為等級 I。等級 I, 表示具有劇毒性或高傷害性, 必需加以禁用或限制使用; 等級 IV, 表示對人體僅有低毒性或低傷害(EPA, 1998)。依不同毒性等級進行分類管理, 例如需在密閉室內混拌藥劑, 需有防護裝備或安全措施, 或需特別申請使用許可, 設定施藥區與非目標區域間距離等。劇毒農藥中以有機磷劑居多, 其次為氨基甲酸鹽劑及燻蒸劑; 巴拉刈因無解毒劑且易誤食中毒死亡, 亦列入劇毒農藥管理。

表2. 我國農藥急毒性等級分類

急毒性分類 (class)		I.極劇毒 (extremely hazardous)	II.劇毒 (highly hazardous)	III.中等毒 (moderately Hazardous)	IV.輕毒 (slightly hazardous)
半數致死量 (mg/kg body weight)					
口服急毒性 (acute oral, LD <sub>50</sub> , mg/kg bw)	固體 (solid)	≤5	5 50	50 500	>500
	液體 (liquid)	≤20	20 200	200 2,000	>2,000
皮膚急毒性 (acute dermal LD <sub>50</sub> , mg/kg bw)	固體 (solid)	≤10	10 100	100 1,000	>1,000
	液體 (liquid)	≤40	40 400	400 4,000	>4,000
呼吸急毒性 <sup>1</sup> (acute Inhalation, LC <sub>50</sub> , mg/L)		≤0.05	0.05 0.5	0.5 2	2 20

<sup>1</sup>4 小時。

引自 Copplestone J.F.1988. The development of the WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard. *Bull WHO* 66: 545-551.

### 1. 極劇毒(等級I)農藥

我國認定農藥毒性等級 I(極劇毒)農藥，即固態劑型口服 LD<sub>50</sub> ≤5 mg/kg、皮膚 LD<sub>50</sub> ≤20 mg/kg；液態劑型口服 LD<sub>50</sub> ≤100 mg/kg、皮膚 LD<sub>50</sub> ≤40 mg/kg；或呼吸 LC<sub>50</sub> ≤0.05 mg/l 者。極劇毒類農藥最為危險，農委會採取嚴格管制措施，禁止登記及使用。

### 2. 劇毒(等級II)農藥

我國認定農藥毒性等級 II (劇毒)農藥，即固態劑型口服 LD<sub>50</sub> 介於 50mg/kg、液態劑型介於 20 200 mg/kg；固態劑型皮膚 LD<sub>50</sub> 介於 10 100 mg/kg、液態劑型介於 40 400 mg/kg 或呼吸 LC<sub>50</sub> 介於 0.05 0.5 mg/l 者。標籤上需註明『劇毒農藥』並加上骷髏頭及以骨頭畫『×』等警告標誌及文字(圖 1.)。

相對於 WHO 及我國等級 II 之農藥，美國環保署(USEPA)列為等級 I 農藥(Category I)，即口服 LD<sub>50</sub> ≥50 mg/kg 或皮膚 LD<sub>50</sub> ≥200 mg/kg 者，該等級農藥屬劇毒性藥劑，幾滴至一湯匙藥量即可致死，標籤上需註明『危險』(Danger)、『毒物』(Poison)，並加上骷髏頭及以骨頭畫『×』等警告標誌及文字。

### 3. 中等毒(等級III)農藥

我國認定農藥毒性等級 III(中等毒)農藥，即固態劑型口服 LD<sub>50</sub> 介於 50 500mg/kg、液態劑型介於 200 2,000 mg/kg；固態劑型皮膚 LD<sub>50</sub> 介於 100 1,000 mg/kg、液態劑型介於 400 4,000 mg/kg 或呼吸 LC<sub>50</sub> 於 0.5 2 mg/l 者。標籤上需註明『中等毒』並加『×』等警告標誌及文字(圖 1.)。

相對於 WHO 及我國等級 III 農藥，美國環保署列為等級 II 農藥(Category II)，即口服 LD<sub>50</sub> 介於 50 500 mg/kg 或皮膚 LD<sub>50</sub> 介於 200 2,000

mg/kg 者，該等級農藥為中等毒性藥劑，約 1 湯匙至 1 盎司(約 28 克，6 湯匙)藥量即可使成人致死，標籤上需註明『警告』(Warning)等警告標誌及文字。

#### 4. 輕毒(等級IV)農藥

我國認定農藥毒性等級 IV(輕毒)農藥，即固態劑型口服  $LD_{50} \geq 500$  mg/kg、液態劑型 $\geq 2,000$  mg/kg；固態劑型皮膚  $LD_{50} \geq 1,000$  mg/kg、液態劑型 $\geq 4,000$  mg/kg 或呼吸  $LC_{50}$  於 2 20 mg/l 者，標籤上可免加註警告標誌。

相對於 WHO 及我國等級 IV 農藥，美國環保署則為等級 III 農藥(Category III)，即其口服  $LD_{50} \geq 500$  mg/kg 或皮膚  $LD_{50} \geq 2,000$  mg/kg 者，該等級農藥為一輕毒藥劑，口服大於 1 盎司(6 湯匙)藥量才可使成人致死，標籤上需註明『注意』(Caution)。美國環保署另列等級 IV 農藥，其口服  $LD_{50} \geq 5,000$  mg/kg 或皮膚  $LD_{50} \geq 5,000$  mg/kg 者，該等級農藥為一低毒性藥劑，標籤上需註明『注意』(Caution)，經常被歸類在等級 III 農藥。

#### 二、農藥之皮膚、眼刺激性及皮膚過敏性

測試農藥對生產者、使用者之皮膚及眼睛造成刺激性或皮膚過敏性反應，若為中度等級以上需加警告標誌，工人在使用及產製過程需加強安全防護措施。兔隻因對化學物之皮膚及眼刺激性較為敏感，故一般以其作為測試對象。皮膚刺激性係依據 Draize 方法(Draize et al., 1944)，取 0.5 g 或 ml 藥劑施藥於背部皮膚正常區域，面積約  $2.5 \times 2.5$  cm 覆蓋皮膚，以透氣膠布包紮固定於 4 小時，觀察並記錄第 4、24、48 及 72 小時皮膚刺激性，若皮膚刺激性未消失，需再繼續持續觀察至 21 天。依 Draize 評估方法求出皮膚刺激指數(primary irritation index, PII)，判定標準為：微刺激性(0 2)；中度刺激性(3 5)；強刺激性(6 8)。

眼刺激性則取 0.1 g 或 ml 藥劑置入眼窩內，使眼瞼閉合數秒，處理後 1、24、48 及 72 小時觀察，若具眼刺激性，另需繼續觀察至 21 天，各觀察期並以眼底鏡檢查眼睛受損情形，必要時加螢光劑滴於眼睛，以加明辨精確。依據 Draize 評估方法之眼刺激性指數(PII)計分，眼刺激等級分類如表 3.：

表3. 眼刺激性等級分類

等級	刺激指數 (PII)
無刺激性 (non irritation)	0~5
弱刺激性 (slight irritation)	5~15
輕度刺激性 (mild irritation)	15~30
中度刺激性 (moderate irritation)	30~60
強度刺激性 (strong irritation)	60~80
嚴重刺激性 (severe irritation)	80~110

皮膚過敏性屬於一種遲發性過敏反應(type IV)，因藥劑重覆暴露後所造成過敏性皮膚炎。天竺鼠為敏感性動物為測試對象。雖然多種測試方法，但普遍以 Draize Test 及 Buehler Test 兩種為主。試驗藥劑經由覆蓋皮膚或以皮內注射，或增加使用佐劑增強其感受性，經由多次重覆暴露並持續觀察 2 至 4 週，再以無刺激性濃度暴露，作為判讀引起皮膚紅腫反應。藥劑之皮膚過敏反應等級評估標準如表 4.：

表4. 皮膚過敏反應等級評估標準

過敏百分率(%)	等級	分類
0 8	I	弱
9 28	II	輕微
29 64	III	中等
65 80	IV	強度
81 100	V	極強

低毒性農藥亦可能因對皮膚及眼睛造成嚴重傷害或對環境具有高危險性者，而被歸類在等級 I (表 5.)。此類農藥標籤上需註明『危險』，但不加註『毒物』、骷髏頭及以骨頭畫『×』等警告標誌及文字。

表5. 農藥之刺激性及過敏性分類

刺激性分類 (class)	I.嚴重 (severely irritation)	II.強度 (strongly irritation)	III.中度 (moderately irritation)	IV.輕度 (slightly irritation)
眼刺激性 (eye irritation)	致死性或腐蝕性(眼角膜或其他眼組織呈不可逆性傷害或眼角膜傷害至處理後第21天仍未恢復者)	眼角膜傷害或眼刺激性可在處理後第8~21天恢復者	眼刺激性可在處理後第7天內恢復者	眼刺激性可在處理後第24小時內恢復者
皮膚刺激性 (skin irritation)	致死性或腐蝕性(傷及皮膚真皮層或產生結痂者)	處理後第72小時仍呈嚴重刺激性	處理後第72小時仍呈中度刺激性	輕微或無皮膚刺激性者
皮膚過敏性 (dermal sensitization)	81~100%(+) <sup>1</sup>	65~80%(+)	29~64%(+)	Less 28% (+)

<sup>1</sup>過敏陽性率(sensitization incidence)。

### 三、農藥之遲發性神經毒性

有機磷類農藥除抑制膽鹼酯酶(acetylcholinesterase, AChE)活性，引起神經傳導抑制劑及急性呼吸衰竭，造成急性中毒。部份有機磷類農藥亦可能會抑制神經毒性酵素(neuropathy toxic esterase, NTE)活性，造成周邊末梢神經系統之神經軸變性、斷裂及脫髓鞘病變，導致神經衝動傳導受阻，具有潛在遲發性神經毒性。臨床上，輕度中毒者 1~2 週出現四肢無力(foot drop)，無法行動，重症者，則會造成死亡。試驗以萊亨蛋雞 (White

Leghorn strain)為敏感性動物，投藥後觀察神經中毒症狀，處理後 21 或 28 天進行腦均質液分析 NTE 活性，倘若抑制 NTE 比率達 70% 以上，出現神經中毒症狀及組織切片觀察腦、坐骨、翼神經及脊髓(頸椎、胸椎、腰薦椎)之神經軸呈現腫脹、斷裂及空泡化等病變者，即為遲發性神經毒性之陽性藥劑。

## 農藥之長期或慢性毒性

如前述，農藥常以植物及動物進行毒性測試，以推估對人體、非目標生物及動物的毒性及傷害，藉此亦可幫助建立其暴露量及作用機制。視所需資訊進行不同的毒性測試，有時動物每日食用(投予)少量藥劑，如低於 LD<sub>50</sub> 之亞致死量(sublethal dose)，以便得知無毒性作用劑量(NOEL)，提供作為進行長期或慢性(long term or chronic)試驗劑量選擇依據。其他長期或慢性毒性試驗，如造成不孕(birth defects)、生殖缺陷(causing sterility)、致癌性(cancer)或其他毒性傷害試驗。

### 一、亞急毒性(subacute toxicity)試驗

為亞慢毒性之前試驗，大鼠每組 20 隻、雌雄各半，以至少 3-4 種不同劑量之藥劑重覆投予 28 天，或以狗連續投予 14 天，進行血液臨床及組織病理檢查。以亞急毒性之試驗結果，訂定亞慢毒性試驗最高劑量範圍，以不超過 10% 死亡率。

### 二、亞慢毒性(subchronic toxicity)試驗

通常需進行 2 種不同品種啮齒類及哺乳動物，大、小鼠及狗，觀察臨床症狀、體重、飼料消耗量等，連續投予 90 天後，進行血液臨床、尿液學及組織病理等檢查。由此試驗結果可看出藥劑是否對特定器官具有毒性作用，找出「最低毒害作用劑量(lowest observed adverse effect level, LOAEL)」，並作為慢毒性及致癌性試驗之劑量選擇依據。

### 三、慢性毒性及致癌性試驗

以藥劑連續投予小鼠 18 個月及大鼠 2 年，此試驗期為該受試動物之全部生活期，以狗為試驗對象則為 1 年，藉此觀察藥劑長期連續投予後，由此試驗結果可看出藥劑是否引起器官慢毒性或致癌性，統計學上致癌率增加 0.5%，被視為具高致癌性風險。但老年雌、雄動物均有其自發性腫瘤(spontaneous neoplasm)，為一腫瘤發生率基本背景值(background incidence of tumors)，如正常老年 F344 大鼠之皮膚乳突瘤(skin papilloma)自發性比率高達 60-90%，而老年 B6C3F1 小鼠有較高之腎上腺皮質瘤(adrenal cortical tumors) (Eaton and Klaassen, 2001)，因此判讀藥劑之致癌性比率增加與否，需與該品系自發性腫瘤背景值作一比較。

美國國家癌症研究所(NCI/NPT)曾以  $TD_{50}$  來表示致癌潛力 (carcinogenic potency),  $TD_{50}$  之定義是以長期餵飼藥物, 在測定動物標準生命期結束時, 半數(50%)動物標的器官(target organs)產生腫瘤的每日餵食劑量(單位 mg/kg body weight/day)。國際間對藥物致癌性之分類標準雖然不是很一致, 但大致上是很雷同, 如表 6。美國環保署以 A、B、C、D 及 E 等五個等級來表示藥物致癌風險性, 如表 7。

表 6. 國際間對藥物致癌性之分類

IARC	HWC	EPA	IFSTP
Group 1	Group I	Group A	Group 1
Group 2A	Group II	Group B <sub>1</sub>	Group 2a
Group 2B	Group III	Group B <sub>2</sub>	Group 2b
-	-	Group C	-
Group 3	Group IV	Group D	Group 3a
-	-	-	Group 3b
-	-	-	Group 3c
Group 4	Group V	Group E	-

IARC = 國際癌症研究機構; HWC = 加拿大健康福利署; EPA = 美國環保署; IFSTP = 國際毒物病理學家協會聯盟。

表 7. 美國環保署對致毒物之分類標準

致毒等級	分類標準
A (Human carcinogen 人類致毒物)	在流行病學調查及臨床上均有充分證據顯示可在人體引起致毒性(偶然、偏差、混淆變異性可排除)。
B (Probable human carcinogen 疑似人類致毒物)	B1 動物試驗已有充分致毒證據, 但在人類流行病學調查僅有疑似或有限證據顯示致毒性(偶然、偏差、混淆變異性尚未排除)。例如: 具基因毒性物質且動物試驗有充分致毒性證據, 如在二種獨立試驗顯示會引起良性和惡性腫瘤, 或動物試驗顯示發生與劑量具正相關性。 B2 動物試驗已有充分證據, 但在人類流行病學調查有限或尚無充分證據。例如: 具基因毒性物質且引起動物良性腫瘤或自發性腫瘤發生增加。
C (Possible human carcinogen 可能為人類致毒物)	動物試驗有限致毒證據, 但在人類尚無資料。例如: 僅引起動物良性腫瘤或 neoplasm 發生率增加在臨界值且不一致。
D (Not classifiable as to human carcinogenicity 未歸類為致毒物)	在人體及動物均無致毒證據資料。
E (Evidence of noncarcinogenicity for humans 非人類致毒物)	在人類流行病學調查顯示對人類不具致毒性。

#### 四、發育及生殖毒性

第一階試驗為發育毒性試驗, 主要觀察藥劑對動物發育至成熟期是否有影響, 生殖毒性則探討藥劑對受胎及胎兒發育是否有影響。試驗以

雄性大鼠給藥 60 天，雌性大鼠於配種前給藥 14 天，並在懷孕期連續給藥，檢查受孕率、死胎及存活胎兒數、胎兒性別比率等。

第二階試驗為畸胎性試驗則觀察藥劑對懷孕期動物胎兒是否引起畸形，於懷孕期第 6 至 15 天連續給藥，並於分娩前(大鼠懷孕第 20 天，兔隻懷孕第 30 天)時，經剖腹取出檢查胎兒器官發生畸形比率。

第三階試驗為懷孕期中期(prenatal)及分娩後(postnatal)毒性試驗，於懷孕期第 15 天開始連續給藥至分娩後 3 週，檢查存活胎兒體重、數目及生長發育等。

多代生殖毒性(mutigenerational study)為觀察藥劑對後代之生殖能力，第 0 代(F0)於 30 日齡開始連續給藥至性成熟期(140 日齡)、懷孕期、分娩及泌乳期，及第 1 代(F1)及第 2 代(F2)全期，檢查幼鼠第 4、7、14 及 21 天體重，並於離乳後檢查全身臟器之病理變化。

我國衛生署曾依據美國食品藥物管理局 1980 年的規定，將藥物依致畸胎風險率分類如下表 8.，提供孕婦服用藥物的參考，此項致畸胎分類標準或可供農藥管理之參考。

表8. 藥物致畸胎性之分類標準

致畸胎等級	分類標準
A 級	在良好控制下，在人類孕婦的實驗研究，顯示並無致畸胎的危險性。
B 級	只有動物實驗而無適當的人類孕婦實驗(懷孕前三個月的安全性尚未確立，懷孕中期、末期則可以使用)。
C 級	動物實驗顯示有致畸胎性，但對人類尚無臨床實驗研究(孕婦使用必須非常小心)。
D 級	臨床使用資料顯示有致畸胎性危險性(非到萬不得已是不使用)。
X 級	無論在動物或人體研究均證實會造成胎兒異常(任何情況均不建議使用)。

## 五、無毒害作用劑量及每日可攝取劑量

亞慢毒性、生殖毒性及慢毒性試驗主要建立藥劑對動物之『無毒害作用劑量(no observed adverse effect level, NOAEL)』，即所謂『無作用劑量(no observed effect level, NOEL)』。NOAEL 值表示農藥長期暴露對動物不造成毒害反應的最高劑量，可作為對人體無毒害作用最大劑量(maximum exposure level)，並依此作為建立作物殘留容許量(residue tolerance level)的依據。

一般推估以低於 NOAEL 值之 1/100 至 1/1,000 倍之劑量(種間毒性差異為 10 倍×個體間差異為 10 倍，或加乘對器官毒性最高為 10 倍)，作為人體對藥劑之每日可攝取劑量值(acceptable daily intake, ADI, mg/kg/day) (Eaton and Klaassen, 2001)，在美國亦稱 ADI 值為『參考劑量(reference dose, RfD)』，作為管理者尋求藥劑長期暴露安全劑量之重要依據。

## 農藥之禁用

廣義農藥之毒性，為對哺乳動物急性、慢性毒性及對生態環境之影響，包括對水生物、鳥類之急性及慢性毒性、蜜蜂及蚯蚓等有益生物之毒害。目前已核准使用的農藥，適量合理正常使用情況下，對人畜並不具毒害，亦不會對生態環境造成不良影響。唯許多先進國家之農藥管理專責單位，仍不定期對人體或環境造成高風險的農藥，經整體評估後，採取禁用措施。農藥禁用原因主要為，對動物毒性屬不可逆性傷害，如極劇毒性、致癌性、致畸胎性及生殖毒性、遲發性神經毒性；對環境生態毒性，如殘留期過長、不易分解、具生物蓄積性或生物濃縮性、及破壞環境生態等風險性高之農藥進行管制。近十年(1994-2003)台灣禁用農藥種類及原因，詳見 2004 行政院農委會網站(<http://www.coa.gov.tw/>)。

## 參考文獻

1. 王順成。1994。農藥登記毒理資料之需求。藥試所專題報導。第 32 期。第 1-8 頁。台中。
2. 李國欽。1993。化學物質之毒性試驗原理。藥試所專題報導。第 31 期。第 1-14 頁。台中。
3. 行政院農業委員會網站。2004。 <http://www.coa.gov.tw/>。台北。
4. 行政院農業委員會農業藥物毒物試驗所網站。2004。 <http://www.tactri.gov.tw/>。台中。
5. Chan, P.K., and Hayes, A.W. 1994. Acute toxicity and eye irritancy, pp. 579-648. In *Principles and Methods of Toxicology*. A. Wallace Hayes (ed.), 3rd Edition, Raven Press, New York.
6. Copplestone J.F.1988. The development of the WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard. *Bull WHO* 66: 545-551.
7. Draize, J. H., G. Woodward and H. O. Carvery. 1944. Methods for the study of irritation and toxicology of substances applied topically to the skin and mucous membranes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 83, 377-390.
8. Eaton, D. L., and Klaassen, C. D. 2001. Principle of toxicology. In: *Casarett & Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons*, C. D. Klaassen, Ed, 6<sup>th</sup> ed., International Edition, McGraw-Hill, New York. pp. 11-34.
9. Environmental Protection Agency, Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances. 1998. *OPPTS Harmonized Test Guidelines*, Series 870.1100, Washington, DC.
10. Marer, P. J., Flint, M. L., and Stimmann, M. W. 1988. Pesticide toxicity. In: *The Safety and Effective use of Pesticides*. Chapter 4. pp. 73-80. University of California, Statewide Integrated Pest Management Project. Division of Agriculture and Natural Resources Publication 3324.
11. Organization for Economic Cooperation and Development. 2002. *OECD Guideline for Testing of Chemicals*. Section 4: Health Effects.