

生物農藥 登記毒理資料要求

蔡鍵任

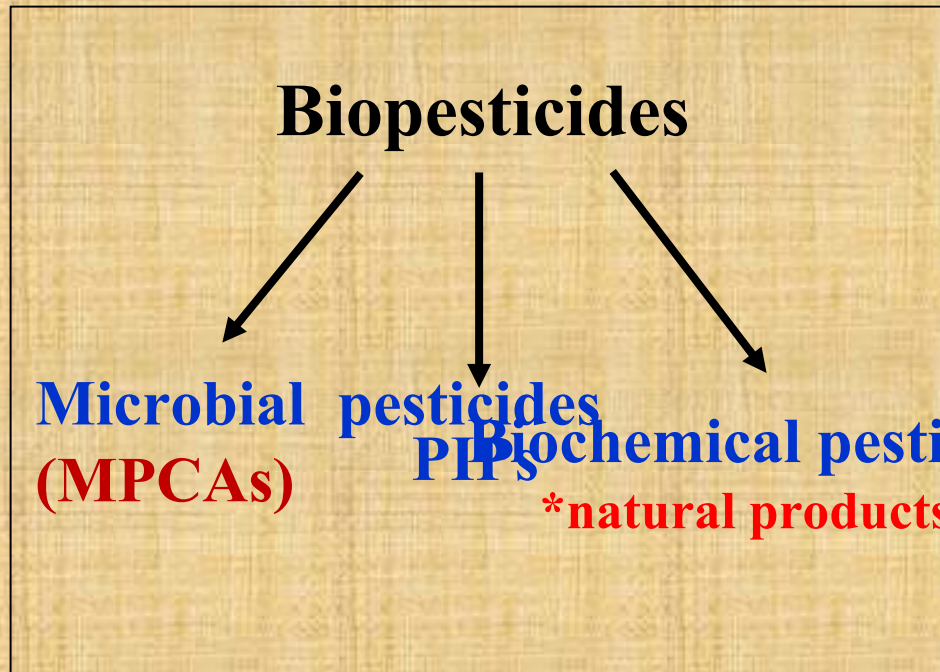
農業藥物毒物試驗所 應用毒理組

sftsai@tactri.gov.tw

Classes of Biopesticides

USEPA

Genetic material



↓
GMO

↓
PIPs

(plant-incorporated-protectants)

↓
Bt

(CryIAb, CryIIIA, Cry1F)



Toxicology data requirement (USEPA)

Active agent and/or technical grade

- TIER 1
- Acute oral pathogenicity
- Acute inhalation (pulmonary) pathogenicity
- Mutagenicity/genotoxicity (when metabolites of concern)
- Intraperitoneal injection for infectivity (fungi and protozoa)
- Intravenous injection for infectivity
- Discussion of the effects of repeated human exposure
- TIER 2 dependent on outcome of Tier 1
 - Sub-chronic toxicity 28 day NOAEL
- TIER 3 dependent on outcome of Tier 2
- Chronic, carcinogenicity, neurotoxicity, teratogenicity, reproductive toxicity



MPs–Toxicology data requirements

Tier test

Tier Scheme

Acute test

**Tier 1 without
evidence of hazard**

Subchronic test

Taiwan

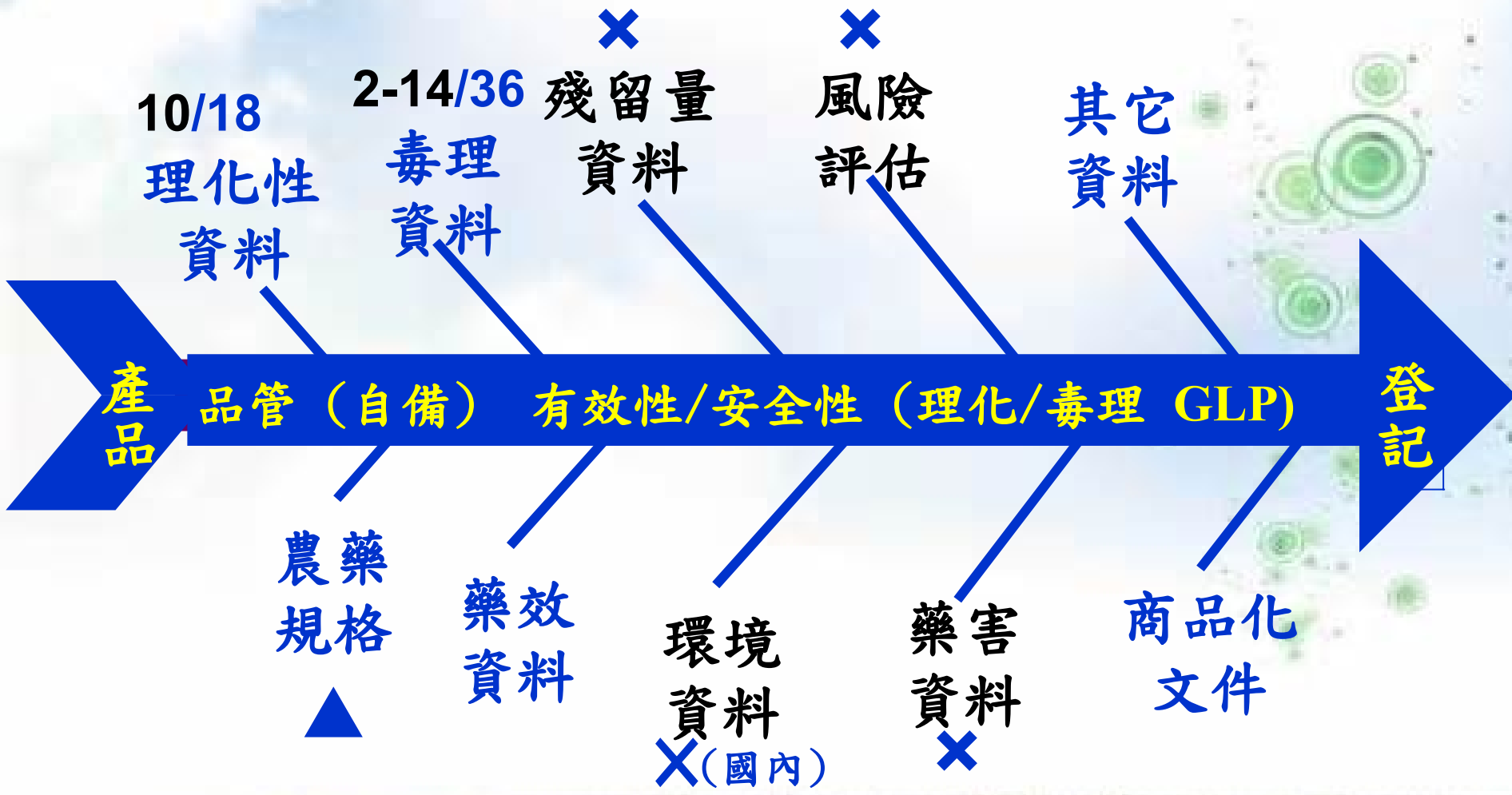
USEPA

***Infectivity**
***Toxicity**

***Allergenicity**
***irritancy**

Chronic test

微生物製劑-登記需求資料



農藥管理法(微生物製劑)

毒理試驗項目規定-1

資料項目	新有效成分		新劑型 或含量	新增使 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	
急毒性/致病性試驗								
口服急毒性/致病性	○	○	△	*	*	√	√	1
皮膚急毒性	○	○	△	*	*	√	√	1
肺急毒性/致病性	○	○	△	*	*	√		
靜脈、腹腔注射	△	△	×	×	×	√		2
皮膚刺激性	△	△	×	×	×	√	√	3
眼刺激性	○	○	△	*	*	√	√	3
皮膚過敏性	△	△	×	×	×	√	√	4
細胞培養	△	△	×	×	×	√		5

○：必備資料 ×：不需檢送 △：試情況而定 *：摘要資料
 √：登記為原體或成品農藥需檢送項目



農藥管理法(微生物製劑)

毒理試驗項目規定-2

資料項目	新有效成分		新劑型 或含量	新增使 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	
非目標生物毒性/致病 性試驗								
水生物急毒性/致病性	△	△	△	△	×	√	√	6
鳥類急毒性/致病性	○	○	×	×	×	√		
非目標植物毒性	△	△	×	×	×	√		7
捕食及寄生天敵毒性	△	△	×	×	×	√		8
蜜蜂急毒性/致病性	△	△	△	△	△	√	√	9
其他	△	△	△	△	×			10

○：必備資料 ×：不需檢送 △：試情況而定 *：摘要資料
√：登記為原體或成品農藥需檢送項目

國內產製之微生物製劑，微生物自國內自然環境分離，且未經人為誘變或遺傳基因改造者，其毒理試驗項目為口服急毒性/致病性及肺急毒性/致病性⁷

本土微生物毒理試驗需求

毒理試驗 登記要件

皮膚過敏性、皮膚急毒性、
眼刺激性、水生物急毒性/
致病性、非目標植物毒性、
捕食及寄生天敵毒性

哺乳類動物細胞培養
(毒性、感染性)

大鼠口服急毒性/致病性
大鼠肺急毒性/致病性

基改
微生物

病毒
類

細菌
、真
菌類

Intratracheal instillation



微生物製劑-毒理資料要件

階層試驗 Tier test

First tier without
evidence of hazard

Final report of MPCAs in TACTRI

Years/20-	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17
No. reports	4	5	0	0	2	12	10	12	10	18

微生物製劑與化學農藥之資料需求比較



化學農藥

Biopesticide-19 months
and \$48,621 USD in
USEPA; 6 months 10,500
TWD in Taiwan



微生物製劑

微生物製劑毒理試驗項目需求(安全評估)

有效成分(成品之源頭)

微生物及其代謝物

微生物本身

成品

原體配方

口服/肺致病性

口服毒性
眼刺激性
過敏性

口服/肺致病性

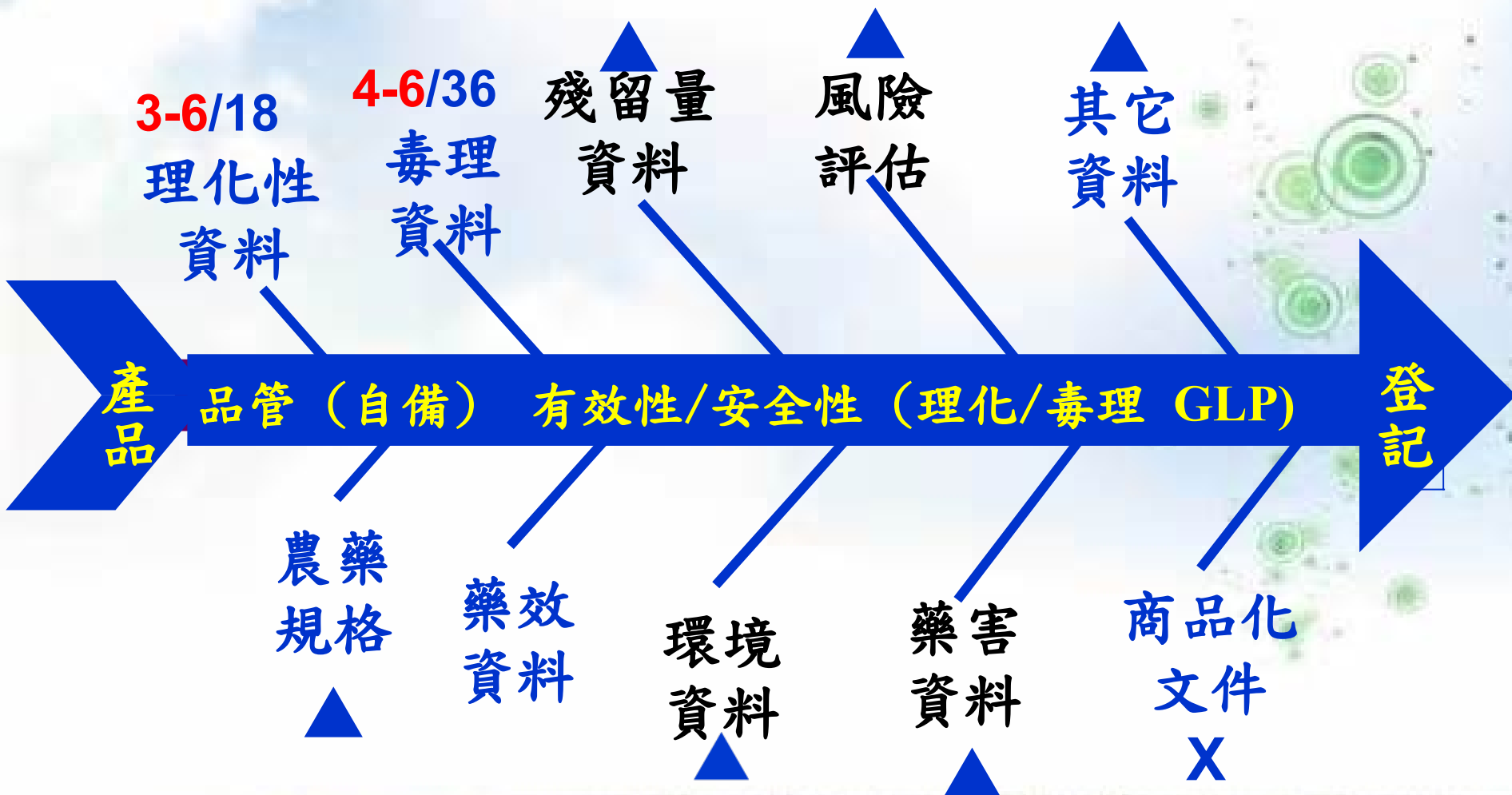
*有效成分以代謝物為主

*只有代謝物
(case by case)

亞急毒性
出生前發育毒性



天然素材-登記需求資料



各國法規對天然資材產品毒理安全資料之要求

	臺灣 (天然素材)	臺灣 (生化農藥)		美國 (生化農藥)		澳洲 (生物農藥)	
	成品	原體	成品	原體	成品	原體	成品
口服急毒性	△	○	○	○	○	○	○
皮膚急毒性	△	○	○	○	○	○	○
呼吸急毒性	△	○	○	○	○	○	○
眼刺激性	△	○	○	○	○		○
皮膚刺激性	△	○	○	○	○		○
皮膚過敏性	△	△	△	○	○		○
基因毒性		○		○		○	
水生毒性	△	△		○	○		
其他(如:90日餵食毒性)		○		○		○	



我國對天然素材登記需求

定義：

天然產物之有效成分無法以化學方法純化或再加以合成之農藥，可經粗萃、脫水、乾燥、壓榨、磨粉、製粒等物理及適當調配加工程序之製劑，登記上一般以成品為主。

毒理試驗項目需求：

視個案需要指定所需之急性毒性及非目標生物毒性試驗。

毒理試驗項目需求(安全性)

天然素材

粉劑 急性毒性 液劑

口服/皮膚急毒性
眼/皮膚刺激性
呼吸急毒性

口服/皮膚急毒性
眼/皮膚刺激性
皮膚過敏性

亞急毒性
出生前發育毒性

非目標生物毒性

水生生物毒性
(魚類與水蚤)

蜜蜂急性毒性
(口服與接觸)

生化農藥-昆蟲性費洛蒙產品在國際上的管理情形

費洛蒙產品登記管理情形(產品/使用方法)

國別	性費洛蒙誘餌/監測or偵測	性費洛蒙誘餌/大量誘殺	交配干擾劑/交配干擾防治法	備註
美國	免登	免登	登記(交配干擾劑使用量在50 g/ha以下,則可免除殘留量資1料需求)	
加拿大	免登	免登	登記(交配干擾劑使用量在50 g/ha以下,則可免除殘留量資1料需求)	
OECD	免登	未提	登記	2
歐洲	免登	須商品化時再辦理登記	須商品化時再辦理登記	2
日本	登記	登記	登記	3
澳洲	登記資料依個案要求	登記資料依個案要求	登記資料依個案要求	4
印尼	Notification	Notification	Notification	5
泰國	Notification	Notification	Notification	5

備註：1.美國聯邦法條 40 CFR 152.25 條。2.OECD 之2002年費洛蒙及其他化學傳訊素登記資料指引 (Guidance for registration requirements for pheromones and other semiochemicals used for arthropod pest control.)。3. 台灣經濟研究院生物科技產業研究中心整理 (2012), 日本農林水產消費安全技術中心報告。4.澳洲2014 Guideline for the regulation of biological agricultural products。5. Harmonization of Registration Requirements in Southeast Asia. p11, 12.(<http://www.biopesticides-seasia.net>)



我國生化農藥-費洛蒙毒理試驗項目需求

置於釋放裝置內而未直接接觸作物，預期對人類健康無風險性及對環境無不良影響者，經評估得免提供毒理與殘留試驗資料

原體使用量每年超過375g/ha需提供之毒理試驗項目

費洛蒙原體屬於特性明確的Straight Chain Lepidopteran Pheromones (SCLPs)同一化學結構群(急性毒性與刺激性低)

資料項目	需求資料		備註	
	原體	成品		
急性毒性試驗	口服急毒性	原體	△	1
		成品	○	
	皮膚急毒性	原體	△	
		成品	○	
	呼吸急毒性	原體	△	
		成品	○	
致變異性試驗	眼刺激性	原體	×	2
		成品	△	
	皮膚刺激性	原體	×	
		成品	△	
	皮膚過敏性	原體	×	
		成品	△	
非目標生物毒性試驗	水生生物毒性	原體	△	4
		成品	△	
		原體	×	
鳥類毒性	成品	△		
	其它	原體	△	6



同一有效成分之植保資材登記後產品異動問題

☀產製條件或製程不同

☀副料配方不同

產品等同性評估-比對/比較前後產品組成分

1. 安全性考量-有無危害性成分
2. 理化性差異-性質變異是否過大
3. 藥效考量-是否影響藥效

判斷是否可引用前一產品資料

天然素材(化工原料)

有機化學農藥毒理試驗

急性毒性試驗 (Acute toxicity testing)	劑型或成分		新劑型 或含量 (含混合劑)	新增使 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	
口服急毒性 (Acute oral toxicity)	○	○	○	*	△	√	√	1
皮膚急毒性 (Acute dermal toxicity)	○	○	○	*	×	√	√	2
呼吸急毒性 (Acute inhalation toxicity)	○	○	△	*	×	√	√	3
眼刺激性 (Acute eye irritation)	○	○	○	*	×	√	√	4
皮膚刺激性 (Acute dermal irritation)	○	○	△	*	×	√	√	4
皮膚過敏性 (Dermal sensitization)	○	○	△	*	△	√	√	5

以具農藥用途外其他廣泛用途之化工原料加工而成之成品農藥，得免提供原體之毒理試驗資料，惟新有效成分者其成品農藥依新劑型或含量辦理。



■ 毒理安全首要必備項目--毒性分級標示/保護農友

急毒性分級表 (ROC/COA)

途徑	極劇毒	劇毒	中等毒	輕毒	低毒
口服 LD ₅₀ (mg/kg)	≤5	> 5-≤50	> 50-≤2000	> 2000-≤5000	> 5000
皮膚 LD ₅₀ (mg/kg)	≤50	> 50-≤200	> 200-≤2000	> 2000-≤5000	> 5000

標示



**LD₅₀ (mg/kg)

呼吸急毒性(LC50)分級表 (GHS)

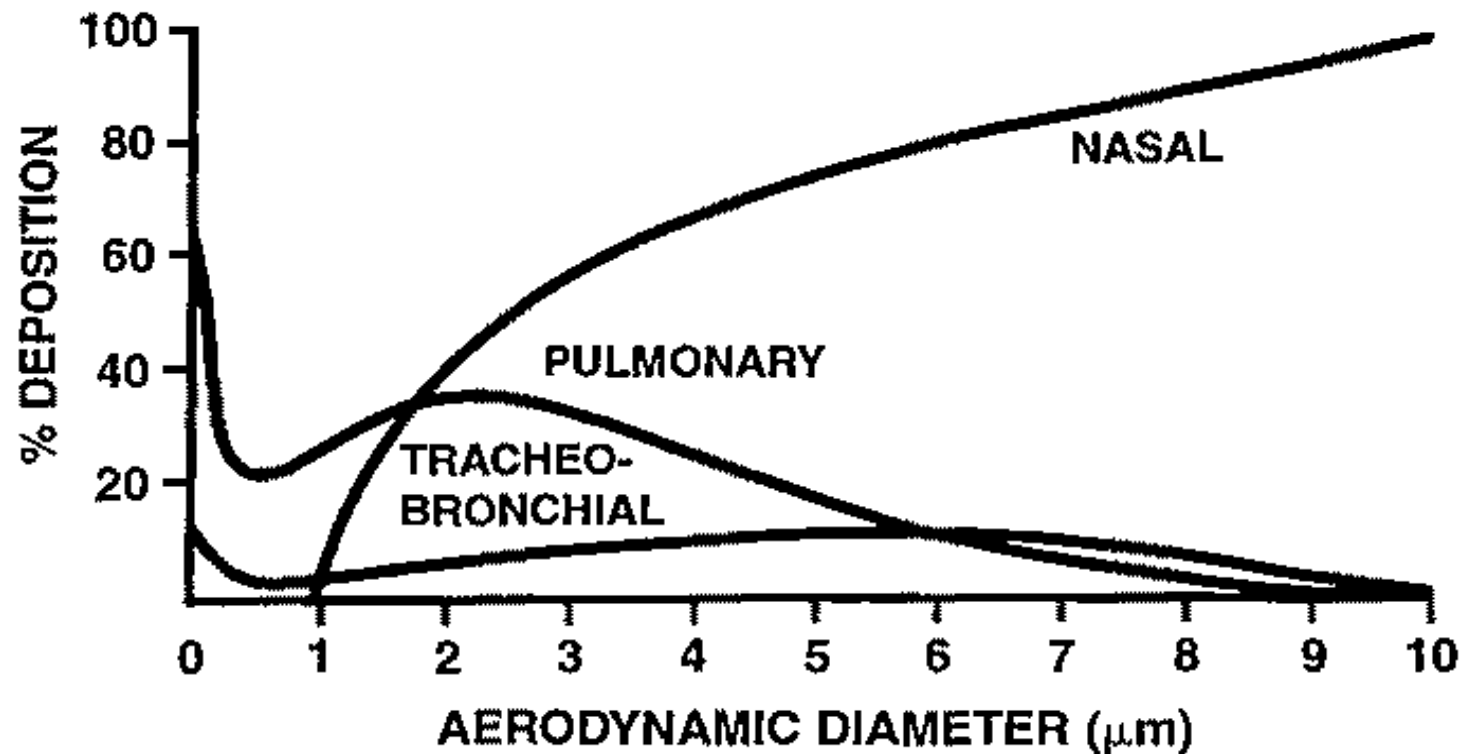
途徑	極劇毒	劇毒	中等毒	輕毒	低毒
氣體 (ppmV)	100	500	2500	5000	> 5000
蒸氣 (mg/L)	0.5	2.0	10	20	> 20
粉塵和霧滴 (mg/L)	0.05	0.5	1.0	5.0	> 5



內涵-呼吸毒的顆粒大小 (PM2.5)

Particle size deposition in the three major divisions of the respiratory tract of humans

PARTICLE SIZE DEPOSITION PROBABILITIES FOR PARTICLES OF VARYING SIZES



刺激性分級表

刺激性 (Classification)	嚴重 Severely (I. Danger)	中度 Moderately (III. Caution)	輕微 Slightly (IV. Caution)
眼刺激性 (PEII)	具腐蝕性(不可恢復性)，角膜混濁或眼刺激性 > 21天	角膜混濁或眼刺激性於8-21天內恢復	角膜混濁或眼刺激性 ≤ 7天內恢復
皮膚刺激性 (PDII)	皮膚刺激指數平均值 ≥ 4.0	皮膚刺激指數平均值 ≥ 2.3-4.0	皮膚刺激指數平均值 < 2.3


標示或警語於運輸車/外包裝/工作場所



眼刺激性與皮膚刺激性：

刺激性 (Classification)	嚴重 Severely (I. Danger)	中度 Moderately (III. Caution)	輕微 Slightly (IV. Caution)
-------------------------	--	---	--

- 眼刺激性敏感度大於皮膚刺激性
- pH值影響刺激性
- 不同皮膚部位吸收率不同亦影響
(保護農民)



皮膚過敏性試驗方法-小鼠局部淋巴結分析法 (Local lymph node assay, LLNA)


(US EPA OPPTS 870. 2600 ; OECD Guidelines #406 ; Takeyoshi *et al.*, 2001)

LLNA過敏評估模式優點：

- 試驗日程短
- 無需使用特定溶劑
- 減少動物數量
- 降低動物痛苦符合人道
- 提供客觀定量之數據
- 可評估劑量反應之結果
- 可評估染劑與有顏色之化學藥劑



皮膚過敏分級表

分 類		中度~嚴重或有過敏性	輕微或無過敏性	
標準	過敏反應動物數量之百分比 (%)	> 29	≤ 28	
	皮膚刺激指數SI (stimulation index)	放射性法	≥ 3	< 3
		DA法	≥ 1.8	< 1.8
		BrdU 標定法	≥ 1.6	< 1.6
警告標誌		 迴敏性	無	
警 語			NA	

非目標生物毒性試驗

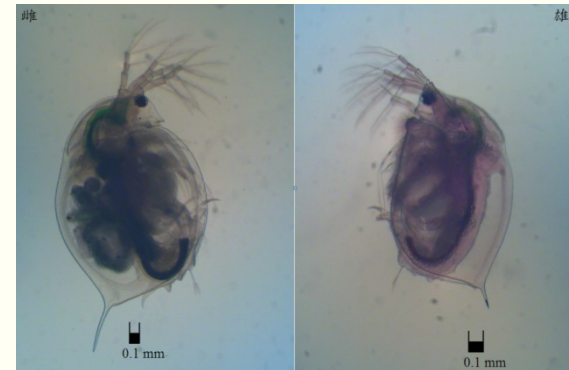
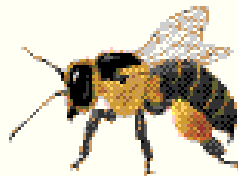
1. 水生生物毒性試驗

- 淡水魚類急毒性試驗
- 淡水無脊椎生物毒性試驗



2. 蜜蜂急毒性試驗

- 蜜蜂成蟲口服急毒性試驗
- 蜜蜂成蟲接觸急毒性試驗



水生生物毒性試驗項目

1. 淡水魚類毒性試驗 (LC₅₀)

以虹鱒(Rainbow trout)、藍鰓(Bluegill)、
斑馬魚(Zebrafish)或鯉魚(Carp)為佳

2. 淡水無脊椎生物毒性試驗 (EC₅₀)

以*Daphnidae*科之**水蚤**為佳



➤ 不活動 (Immobilisation) :

在試驗液經過溫和的攪動後，動物無法在15秒內游動，皆視為不活動 (即使觸角仍然在動)。

➤ 卵鞘 (Ephippium) :

水蚤所產生休眠卵，為水蚤因環境不佳而受到 緊迫 (stress) 時的一種反應。



(正常卵)

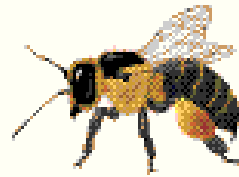
(卵鞘)

水生物急毒性分級表 (水生作物使用限制)

水生物 毒性分類	淡水魚類(96hr) LC50(mg/L)	淡水無脊椎生物(48hr) EC50(mg/L)
劇毒	≤ 1	≤ 1
中等毒	$> 1 \sim \leq 10$	$> 1 \sim \leq 10$
輕毒	$> 10 \sim \leq 100$	$> 10 \sim \leq 100$
低毒	> 100	> 100



蜜蜂影響 (Effects of Bees)



蜜源植物一覽表

作物分群	蜜源植物
稻作	水稻
雜糧	玉米、高粱、蕎麥
果樹	柑桔、龍眼、荔枝、文旦、蓮霧、枇杷、楊桃、番石榴、梅、李、桃、紅龍果-- 芒果?
蔬菜	西瓜、香瓜
特作	油茶樹
綠肥作物	油菜、紫雲英、田菁

蜜蜂急毒性分級表

編號	毒性級數 (Degree of toxicity)	半致死劑量 (LD50 $\mu\text{g}/\text{bee}$)
1	劇毒(Highly toxic)	< 1
2	中等毒(Moderately toxic)	$\geq 1 \sim < 10$
3	微毒(Slightly toxic)	$\geq 10 \sim < 100$
4	無毒(Non-toxic)或低毒	> 100

Refer to the international commission for bee botany (ICBB) (1985).





敬請指教

感謝藥毒所同仁協助
