

應用基準劑量推估 31 種農藥每日可接受攝食量做為健康風險評估之可行性探討

呂水淵^{1*} 牟為謙¹ 陳敏貞¹ 蔡建任¹

摘要

呂水淵、牟為謙、陳敏貞、蔡建任。2016。應用基準劑量推估 31 種農藥每日可接受攝食量做為健康風險評估之可行性探討。臺灣農藥科學 1: 24-49。

本研究目的為以基準劑量方法研析農藥毒性資料，主要蒐集 109 個世界糧農組織、世衛組織農藥殘留專家聯合會議 (Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues, JMPR)、歐洲食品安全局 (European Food Safety Authority, EFSA)、以及少數其他相關組織報告或文獻之農藥毒理資料，採用美國環保署開發的基準劑量軟體 (Benchmark Dose Software, BMDS) 分析基準劑量值 (benchmark dose, BMD) 與其 95% 信賴區間下限值 (95% lower confidence limit of benchmark dose, BMDL)。本研究研析的 109 個農藥毒理資料中，只有 31 個符合 BMDS 分析的條件，然而有 2/3 以上的試驗數據無法符合，其主要原因可能為試驗設計不足與動物試驗數據的問題。本研究判定基準劑量相關分析數值的品質則依據 BMD/BMDL 比值、模式適合度及基準劑量下限值是否落於處理劑量範圍內，本研究結果顯示符合與不符合 BMD/BMDL 比值小於 2 分別為 65% 與 35%；模式適合度則依據美國環保署標準，以非連續型數據，模式表現，Akaike 信息準則 (Akaike information criteria, AIC) 等評估，數值越小較佳，本研究 31 個農藥多數以 Log-Logistic 模式最佳，AIC 值大約在 10 左右；模式適切度， P 值 (顯著性) 大約 0.90 左右，數值越大較佳；卡方殘差 (scaled residual)，小於絕對值 2；此外，符合與不符合基準劑量是否落於處理劑量範圍內分別為 94% 與 6%。此外，本研究發現大部分農藥推估的 BMDL 值大於未觀察到不良效應的最高劑量 (no observed adverse effect level, NOAEL)。本研究結論為 BMDS 可做為推估農藥每日可接受攝食量的健康風險評估重要分析工具，因此建議未來新興農藥的動物毒性試驗設計應符合以 BMD 方法學分析的精神，以利於未來數據也能以此方法進行風險評估。

關鍵詞：基準劑量、農藥、每日可接受攝食量、風險評估。

接受日期：2016 年 9 月 9 日

* 通訊作者。Email: lusueyen@tactri.gov.tw

¹ 臺中市 行政院農業委員會農業藥物毒物試驗所

緒言

長期以來，以試驗動物的觀察到未觀察到不良效應的最高劑量 (no observed adverse effect level, NOAEL) 作為保護人體健康相關的安全基準值如每日可接受攝食量 (acceptable daily intake, ADI)，近年則使用基準劑量分析方法，相較於 NOAEL 值，此方法考量較完整的動物試驗毒理劑量反應結果，此外亦可反映動物試驗結果的不確定性⁽¹⁹⁾，基於此，近年來則有許多研究機構採用 BMD 分析方法，例如 EFSA (European Food Safety Authority) 建議以它做為基因毒性與致癌性化合物評估的方法⁽²⁰⁾。此外，在 2005 年第 64 屆糧農組織與世衛組織食物添加劑聯合專家委員會 (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA)，以 BMD 方法評估丙烯醯胺 (acrylamide)、氨基甲酸乙酯 (ethyl carbamate) 及多環芳烴 (polycyclic aromatic hydrocarbons)⁽³⁹⁾。此一方法也被用於評估不同的化合物如苯 (benzene)、氯仿 (chloroform)、甲基汞 (methylmercury)、萘 (naphthalene) 及酚 (phenol)⁽¹³⁾。此外，世衛組織提供完整且全面性的劑量反應模式相關資料⁽⁶⁶⁾；而 EFSA 的科學委員會更出版 BMD 使用指引⁽²³⁾，同時 EFSA 強調進行食品風險評估需詳細評估劑量反應關係⁽²¹⁾。本文目的在檢視 109 個農藥毒理資料，並推估基準劑量值及 95% 信賴區間下限值並判定基準劑量相關分析數值的品質，探討基準劑量方法推估農藥每日可接受攝食量做為健康風險評估之可行性。

材料與方法

一、農藥毒理資料

本研究以國內常用之農藥作為主要的選取原則，共計 109 個農藥毒理資料。一方面紀錄其 NOAEL 值及評估指標，另一方面紀錄其不同劑量下的慢毒性或亞慢毒性效應發生率以及動物隻數，作為 BMD 分析的數據。由於農藥公司提送給主管機關的毒理測試資料屬機密性文件資料，故無法自網站中取得完整毒理報告及平均值與標準偏差值，因此毒理資料僅能來自 JMPR 與 EFSA 網站及少數其他相關組織報告或文獻。由於大部分資料屬發生率資料，所以選用非連續型模式之基準劑量分析。

二、毒理試驗設計與基準劑量模式指標之評估

(一) 分析毒理試驗設計

應用基準劑量分析需精確評估毒理試驗的數據品質，首先需評估動物試驗設計的 3 個重要特性，一為試驗動物總數，當動物數越多，其 95% 信賴區間越小⁽⁴⁴⁾，此一特性對取得良好 BMDL 數據的重要性最大，但目前必需考量實驗動物減量等 3R 的意識；二為劑量組，劑量反應數據含有高劑量組較易擬合出最佳模式⁽⁵⁸⁾，而理想的劑量組數為 8~10 組，但評估指標的變異係數 (coefficient of variation, CV) 大等於 18%，建議劑量組數為 6 組，此一特性對取得良

好 BMDL 數據的重要性屬中等；三為劑量間距，劑量組間間距影響到反應大小的範圍，劑量間距應根據劑量反應關係的陡度來訂，但此一特性對取得良好 BMDL 數據的重要性屬低度⁽⁴⁵⁾。

(二) 分析評估指標

1. BMD/BMDL 比值

不同的毒性終點應考量不同的基準反應值，一般設定基準反應值為 5%，但可能對致癌率而言太高，或對神經毒性指標太低。以 95% 信賴區間下限值定義為基準劑量下限值，並計算 BMD/BMDL 比值。此比值可作為比較不同估指標間的不確定性，而當此比值越大則表示為不確定度越高。若 BMDL 小於 BMD 值之二分之一時，意謂著不確定度很大。因此，歐洲學者認為 BMD/BMDL 小於 2，其不確定度較小⁽⁴⁵⁾。

2. 模式適合度測試

(1) 適合度測試表示模式對數據合適程度，不論是連續型 (continuous data) 或非連續型 (quantal data) 數據，歐洲學者認為當一模式以一或多個參數延伸所產生的結果，其最似然估計取對數值 (log-likelihood of the best fitting model) 相較另一較高最似然估計取對數值未達顯著性做判斷標準⁽⁵⁷⁾。而美國環保署的觀點，在非連續型數據之模式表現 (model performance) 上，AIC (Akaike information criteria) 數值越小較佳，AIC 定義為 $-2 \times (LL - p)$ ，其中 LL 為最似然估計

取對數值； p 為模式中估計參數的數目⁽²⁵⁾；模式適切度 (goodness of fit, GOF) 上，卡方殘差 (scaled residual) 以大寫 C 表示，需小於絕對值 2⁽⁴⁾；模式適切度 P 值越大較佳。美國環保署以 3 個指標包括模式表現 AIC 值、模式適切度卡方殘差及其模式顯著性機率值等判斷其適合程度。

(2) 基準劑量分析詳細流程可見美國環保署網站其模式分類與數學模式分別如附錄一、附錄二與附錄三所述，詳細流程可見美國環保署網站 (<https://www.epa.gov/bmds/benchmark-dose-bmd-methods>)⁽²⁵⁾，藉由 BMD 分析結果比較 NOAEL 值與 BMDL 值。A. 數據收集：蒐集 109 個世界糧農組織及世衛組織農藥殘留專家聯合會議與歐洲食品安全局及少數其他相關組織報告或文獻之農藥毒理資料接著進行 BMD 分析。B. BMD 分析。C. 模式指標評估。

3. 基準劑量最好落在處理劑量範圍

原則上，即使 BMD 值落在劑量組範圍外，仍可被推估取得，若高於動物試驗所測試的最高劑量，意謂所選擇的基準反應水準 (benchmark response level, BMR) 值高於最大可觀測到的反應百分率；相反地，若低於動物試驗所測試的最低劑量，意謂所選擇的 BMR 值低於最小可觀測到的反應百分率，然而上述兩種狀況必需以數學模式加以推估，因此 BMD 值最好落在劑量組範圍內⁽⁴⁵⁾。

結果

一、BMD 模式分析

採用美國環保署 BMDS 軟體分析 BMD 與 BMDL 值，其中多數毒理資料未能符合模式條件，符合模式條件分析的農藥為 31 個(表一)。動物性別、評估指標、最佳模式、AIC、Scaled residual、P、BMD、BMDL、BMD/BMDL 及資料來源等呈現於表一。表中數據提供試驗設計分析與評估指標品質分析。多數毒理資料動物性別無法取得。

二、試驗設計與評估指標品質分析

農藥毒理試驗分析結果，試驗動物總數大致區分為 5 個範圍如 < 100、100 ~ 200、201 ~ 300、301 ~ 400 及 401 ~ 500，而相對應的試驗次數分別為 5、11、8、5 及 2 (圖一)。分析每一試驗使用的劑量數區分為 3、4、5 及 6，相對應的次數分別為 1、16、11 及 3 (圖二)。另外，也分析每一試驗的劑量間比值，區分為 5 個範圍，< 2、2 ~ 4、> 4 ~ 6、> 6 ~ ≤ 8 及 > 8，相對應的次數分別為 0、12、7、2 及 10 (圖三)。分析 BMD/BMDL 比值，區分為 11 個範圍，1.0 ~ 1.1、> 1.1 ~ 1.2、> 1.2 ~ 1.3、> 1.3 ~ 1.4、> 1.4 ~ 1.5、> 1.5 ~ 1.6、> 1.6 ~ 1.7、> 1.7 ~ 1.8、> 1.8 ~ 1.9、> 1.9 ~ 2.0 及 > 2，相對應的次數分別為 2、3、0、2、4、2、1、1、3、2 及 11 (圖四)。

判定基準相關分析數值的品質，包括

BMD/BMDL 之比值、模式適合度測試及基準劑量是否在處理劑量範圍內，在 BMD/BMDL 方面，符合與未符合小於 2 比值分別為 65% 與 35%；模式適合度測試依美國環保署標準，非連續型數據的模式表現，在 Scaled residual 上，符合與未符合絕對值小於 2，分別為 81% 與 19%；而符合與未符合基準劑量是否在處理劑量範圍內分別為 94% 與 6% (圖五)。

三、農藥的 NOAEL 與 ADI 值

分別蒐集 JMPR 或 EFSA 網站及少數其他相關組織報告或文獻之國內常用農藥毒理資料的 NOAEL 與 ADI 值。內容包括試驗動物種類、NOAEL、最低可見毒害劑量 (lowest observed adverse effect level, LOAEL)、安全係數 (safety factor, SF) 及 ADI。大部分安全係數為 100，但毆殺松 (acephate)、加保利 (carbaryl)、達有龍 (diuron) 及安丹 (propoxur) 等分別考量不同情況而有不同，毆殺松因對乙醯膽脂酶抑制反應並無性別差異及物種差異，因此不考慮物種間的毒理動力學差異之不確定性因子 4，但額外考慮實驗數據之不確定性因子 2，因此安全係數為 50。加保利採用小鼠 2 年致腫瘤試驗之 LOAEL 值，除預設之安全係數 100 外，也考慮採用 LOAEL 推估至 NOAEL 之安全係數 10 及額外的安全係數 2 (因雄小鼠出現少數的惡性腫瘤血管瘤)。達有龍，分別因 2 年大鼠長期與致腫瘤試驗中溶血性貧血與補償性造血在原先安全係數 100 再乘以 3 (USEPA) 或 2.5 (EFSA)；安丹

表一、分析 31 種農藥之基準劑量與其最適模式、相關參數及資料來源

Table 1. Parameters and source of BMD analysis for the 31 pesticide risk assessment models

Pesticide	Sex	Endpoint	BM ⁴⁾	AIC	SR ⁵⁾	P	BMD	BMDL	BMD/ BMDL	RN ⁶⁾
Acephate	F	EryChE ¹⁾	LL	12	-0.3	0.920	17.9	5.1	3.51	(1, 2)
Carben- dazim	NA	Malforma- tion	L	26	0.1	0.91	88.6	75.9	1.17	(8, 9)
	NA		LL	27	-0.5	0.86	519.2	198.6	2.61	
Carbo- furan	F	EryChE	LL	14	0.7	0.68	4.9	1.6	3.06	(10, 11)
	M	EryChE	LL	14	0.6	0.86	5.4	1.7	3.18	
	F	EryChE	LL	15	0.6	0.73	5.4	1.2	4.5	
Chlorpy- rifos	M	EryChE	LL	15	0.6	0.71	5.5	1.6	3.44	
	F	BrainChE ²⁾	LL	9	0.3	0.97	0.06	0.006	10	(14)
	M	Plas- maChE ³⁾	LL	10	0.3	0.96	0.05	0.005	10	
	F	EryChE	LL	10	0.1	0.99	0.07	0.004	17.5	
	M	EryChE	LL	9	0.04	0.99	0.08	0.007	11.4	
	M	PlasmaChE	LL	18	0.3	0.91	1.24	0.23	5.39	
	F	EryChE	LL	16	0.4	0.93	1.22	0.24	5.08	
	M	EryChE	LL	16	0.3	0.97	1.00	0.23	4.35	
	F	EryChE	LL	10	0.1	0.95	0.32	0.05	6.4	
	F	PlasmaChE	LL	12	0.6	0.72	0.25	0.03	8.33	
M	EryChE	LL	9	0.3	0.91	0.85	0.08	10.6		
Metho- myl	M	PlasmaChE	LL	11	0.6	0.72	0.34	0.05	6.8	
	F	EryChE	LL	11	0.05	0.88	0.44	0.11	4	(42, 43)
	M	EryChE	LL	6	0	0.99	0.35	0.16	2.19	
	F	EryChE	LL	11	-0.04	0.86	0.35	0.11	3.18	
	M	EryChE	LL	10	-0.1	0.99	0.64	0.10	6.4	
	F	EryChE	LL	9	-0.1	0.98	0.52	0.10	5.2	
Feni- trothion	M	EryChE	LL	10	-0.1	0.99	0.61	0.09	6.78	
	F	PlasmaChE	G	11	-0.1	0.94	1.10	0.43	2.56	(31, 32)
Terbufos	M	PlasmaChE	G	10	-0.1	0.94	1.33	0.45	2.96	
	F	BrainChE	G	14	-0.01	0.99	0.58	0.19	3.05	(59, 60)
F	PlasmaChE	G	17	-0.1	0.87	0.43	0.17	2.53		

表一、分析 31 種農藥之基準劑量與其最適模式、相關參數及資料來源 (續)

Table 1. Parameters and source of BMD analysis for the 31 pesticide risk assessment models (continued)

Pesticide	Sex	Endpoint	BM ⁴⁾	AIC	SR ⁵⁾	P	BMD	BMDL	BMD/ BMDL	RN ⁶⁾
	M	BrainChE	G	8	-0.02	0.99	0.68	0.21	3.24	
	M	PlasmaChE	G	12	-0.04	0.96	0.54	0.19	2.84	
Paraquat	M	EryChE	G	328	-0.03	0.96	3.32	1.94	1.71	(46)
	M	Cataract	G	304	-0.01	0.48	4.13	2.85	1.45	
Captan	NA	Adenoma- carcinoma	G	346	-0.04	0.18	406	126	3.22	(6, 7)
	NA	Kidney adenoma	G	99	-0.16	0.52	320	172	1.86	
Methi- dathion	NA	Adenoma	G	244	-0.18	0.008	0.056	0.007	8	(40, 41)
	NA	Carcinoma	M	299	-0.007	0.83	5.11	3.28	1.56	
Carbo- sulfan	F	PlasmaChE	M	299	0	0.63	78.2	77	1.02	(12)
	M	PlasmaChE	M	376	0	0.016	70.2	67	1.05	
	F	EryChE	M	360	0	0.17	78	77	1.01	
	M	EryChE	M	353	0	0.54	66	66	1	
Fipronil	NA	Thyroid adenoma	QL	70	-1.3	0.72	4.84	3.32	1.46	(33, 34)
	NA	Thyroid adenoma	M	166	-0.39	0.90	0.04	0.02	2	
	NA	Thyroid carcinoma + adenoma	G	112	0.03	0.13	4.52	1.71	2.64	
	NA	Thyroid carcinoma	M	68	0.98	0.09	4.03	1.35	2.99	
Ethephon	NA	EryChE	M	397	-0.004	0.005	757	713	1.06	(26, 27)
Tri- adimefon	NA	Liver tumor	QL	33	0.34	0.16	405	132	3.07	(64, 65)
	NA	Liver hy- perplasia	LL	189	0	1	170	28	6.07	
Propineb	NA	Tumors	G	160	0	0.03	76	35	2.17	(52, 53)
	NA	Lymphoid hyperplasia	LL	204	1.42	0.03	100	43	2.33	

表一、分析 31 種農藥之基準劑量與其最適模式、相關參數及資料來源 (續)

Table 1. Parameters and source of BMD analysis for the 31 pesticide risk assessment models (continued)

Pesticide	Sex	Endpoint	BM ⁴⁾	AIC	SR ⁵⁾	P	BMD	BMDL	BMD/ BMDL	RN ⁶⁾
	NA	Hepatoad- enoma	LL	261	-0.002	0	90	11	8.18	
	NA	Hepatoad- enoma	G	379	0.001	0	163	23	7.09	
	NA	Hepatoad- enoma	LL	248	0.32	0	3	2	1.5	
	NA	Thyroid lesion	LP	133	-0.01	0	4.2	1.1	3.82	
Iprodi- one	NA	Space be- tween body wall and organ	LL	116	-0.09	0.76	79	13	6.08	(38)
	NA	Small fetus	LL	104	0.42	0.86	38	16	2.38	
	NA	Benign and malignant liver tumor	M	132	-0.22	1	213	72	2.96	
	NA	Lutemoa	LL	104	-0.72	0.08	172	93	1.85	
8,9-ziso- mer of avermec- tin B1	NA	Left palate, fetus bsais	LL	60	-0.16	0.99	0.06	0.03	2	(3)
Aver- mectin	NA	Left palate, fetus bsais	M	100	0.05	0.94	0.39	0.12	3.25	(3)
Chlor- pyrifos- methyl	NA	Adrenal vacuolation	LL	141	-1.6	0.10	22	1.72	12.8	(15)
Thiod- carb	NA	Liver masses	LL	139	-0.01	0.41	71	35	2.03	(61, 62)
	NA	Kidney mineral deposit	LL	266	0.14	0.81	35	22	1.59	

表一、分析 31 種農藥之基準劑量與其最適模式、相關參數及資料來源 (續)

Table 1. Parameters and source of BMD analysis for the 31 pesticide risk assessment models (continued)

Pesticide	Sex	Endpoint	BM ⁴⁾	AIC	SR ⁵⁾	P	BMD	BMDL	BMD/ BMDL	RN ⁶⁾
	NA	Kidney mineral deposit	LL	214	0	0	615	67	9.18	
	NA	Hepatocyte pleiomorphism	LL	278	1.45	0.05	11	6	1.83	
	NA	Hepatocyte pleiomorphism	M	129	-1.05	0.34	274	89	3.08	
	NA	Spleen haemosiderosis	M	174	-0.01	0.56	259	36	7.19	
	NA	Hepatocellular carcinoma	LL	169	0.39	0.12	74	49	1.51	
	NA	Hepatocellular adenoma	LL	296	0.01	0.68	28	17	1.65	
	NA	Hepatocellular adenoma	LL	158	0.001	0.98	97	33	2.94	
Propamocarb hydrochloride	NA	Tumor	LL	146	-0.91	0	9	5	1.8	(50, 51)
Diflubenzuron	NA	Stomach acanthosis or hyperkeratosis	LL	179	0.03	0.54	35	25	1.4	(18)
	NA	Stomach acanthosis or hyperkeratosis	QL	141	-1.4	0.26	59	44	1.34	

表一、分析 31 種農藥之基準劑量與其最適模式、相關參數及資料來源 (續)

Table 1. Parameters and source of BMD analysis for the 31 pesticide risk assessment models (continued)

Pesticide	Sex	Endpoint	BM ⁴⁾	AIC	SR ⁵⁾	P	BMD	BMDL	BMD/ BMDL	RN ⁶⁾
Propoxur	NA	Bladder hyperplasia	LL	61	0	1	202	74	2.73	(54, 55)
Dicofol	NA	Liver adenoma	LL	83	0	1	22	15	1.47	(17)
	NA	Hepatocellular carcinoma	LL	197	-0.55	0.03	10	5	2	
Etofenprox	NA	Adrenal vacuolation	LL	358	0.52	0.87	29	16	1.81	(29)
	NA	Adrenal vacuolation	LL	197	-0.08	0.05	83	30	2.77	
Fenarimol	NA	Hyperplastic nodule	LL	64	-0.14	0.46	5	3	1.67	(30)
	NA	Hepatic adenoma	LL	33	-0.04	0.95	11	6	1.83	
Bifenthrin	NA	Bladder leiomyosarcoma	P	274	1.95	0	18	15	1.2	(5)
Flusilazole	NA	Hepatocellular vacuolation	LL	72	-0.59	0.90	27	11	2.45	(35)
	NA	Hepatocellular vacuolation	LL	86	-0.09	0.60	12	7	1.71	
	NA	Hydronephrosis	G	221	-1.83	0	0.49	0.41	1.2	
	NA	Liver acidophilic foci	LL	153	0.01	0.97	5	2	2.5	
	NA	Liver diffuse fat	LL	266	0.05	0.88	2.25	1.12	2.01	

表一、分析 31 種農藥之基準劑量與其最適模式、相關參數及資料來源 (續)

Table 1. Parameters and source of BMD analysis for the 31 pesticide risk assessment models (continued)

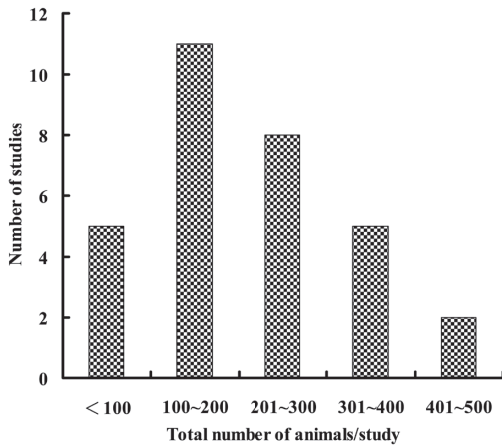
Pesticide	Sex	Endpoint	BM ⁴⁾	AIC	SR ⁵⁾	P	BMD	BMDL	BMD/ BMDL	RN ⁶⁾
	NA	Squamous cell carcinoma	M	59	0.02	0.20	10	5	2	
	NA	Hepatocellular fatty change	LL	249	-0.66	0.40	1.89	0.86	2.2	
	NA	Hepatocellular fatty change	LL	202	0	0.35	25	3.2	7.81	
	NA	Adenoma +carcinoma	LL	438	-0.35	0.08	268	46	5.83	
	NA	Adenoma +carcinoma	Lc	268	-0.23	0.59	120	99	1.21	
	NA	Hepatocellular hypertrophy	LL	233	-0.62	0.38	6.0	3.18	1.89	
	NA	Hepatocellular hypertrophy	G	241	-0.02	0.97	3.02	2.77	1.09	
	NA	Liver foci alteration	LL	335	-0.86	0.13	1.55	0.99	1.57	
	NA	Bladder papillomas carcinoma	G	78	0.19	0.94	19	13	1.46	
	NA	Bladder papillomas carcinoma	G	112	-0.84	0.13	33	25	1.32	
	NA	Testicular tumor	LL	191	0	0.34	28	13	2.15	
	NA	Cleft palate	G	36	0	1	171	50	3.42	
	NA	Absence of renal papilla	G	37	0	1	163	50	3.26	

表一、分析 31 種農藥之基準劑量與其最適模式、相關參數及資料來源 (續)

Table 1. Parameters and source of BMD analysis for the 31 pesticide risk assessment models (continued)

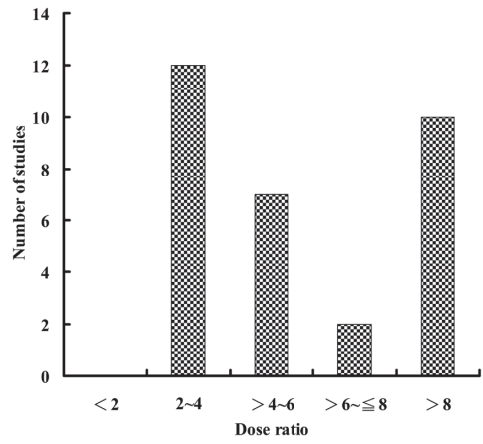
Pesticide	Sex	Endpoint	BM ⁴⁾	AIC	SR ⁵⁾	P	BMD	BMDL	BMD/ BMDL	RN ⁶⁾
Phosa- lone	NA	Testicular atrophy	LL	243	-0.84	0.001	0.70	0.35	2	(48)
Imazalil	NA	Adenoma	LL	238	-1.94	0.007	4	3	1.33	(36, 37)
	NA	Adenoma	G	205	0	0.46	83	22	3.77	
	NA	Adenoma	G	179	0	0.005	99	55	1.8	
	NA	Carcinoma	LL	71	-0.68	0.12	176	44	4	
	NA	Thyroid carcinoma	LL	315	-0.39	0.05	14	8	1.75	
Etho- prophos	NA	Regen- eration of epithelium of kidney	LP	380	0	0	3.42	0.46	7.43	(28)

¹⁾ EryChE: erythrocyte cholinesterase.²⁾ BrainChE: brain cholinesterase.³⁾ PlasmaChE: plasma cholinesterase.⁴⁾ BM: best model; LL: log-logistic; L: logistic; G: gamma; M: multistage; QL: quantal-linear; LP: log-probit; P: probit.⁵⁾ SR: scaled residual.⁶⁾ RN: reference number.



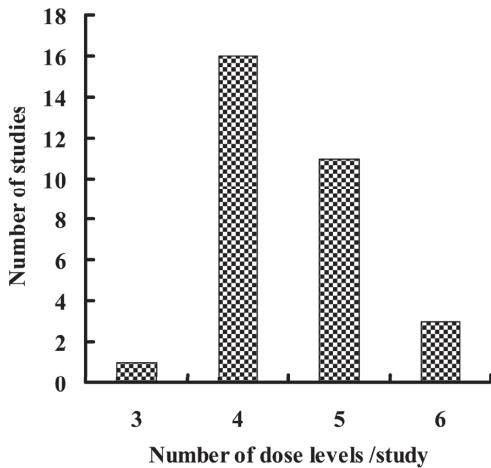
圖一、符合 BMD 模式條件分析，全部農藥毒理試驗資料使用之總動物數情形。

Fig. 1. Total number of animals used in pesticide studies that met criteria for BMD analysis.



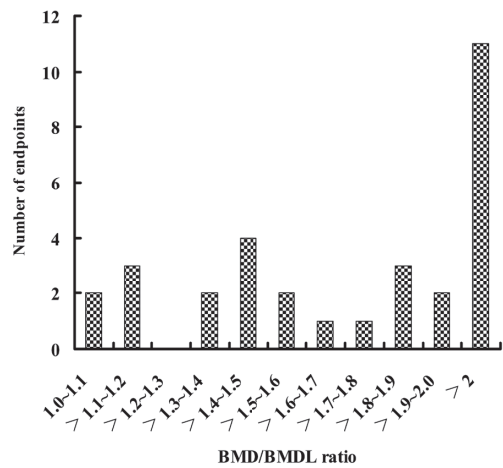
圖三、符合 BMD 模式條件分析，個別農藥毒理試驗使用的劑量之間距比值情形。

Fig. 3. Dose ratios considered in pesticide studies that met criteria for BMD analysis.



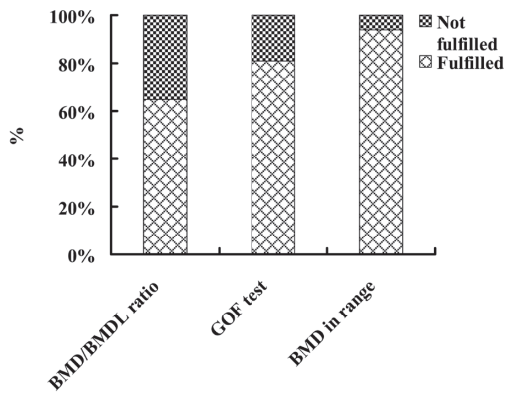
圖二、符合 BMD 模式條件分析，個別農藥毒理試驗研究使用的劑量組別數目情形。

Fig. 2. Number of dose levels considered in pesticide studies that met criteria for BMD analysis.



圖四、符合 BMD 模式條件分析，全部農藥毒理試驗資料之評估指標 BMD/BMDL 比值分布情形。

Fig. 4. BMD/BMDL ratio of endpoints in pesticides that met criteria for BMD analysis.



圖五、符合 BMD 模式條件分析，全部農藥毒理試驗資料之評估指標 BMD/BMDL 比值、適合度測試 (GOF test) 及 BMD 是否落在劑量組範圍內情形。

Fig. 5. BMD/BMDL ratio, GOF test and BMD in range of endpoints of all pesticides that met criteria for BMD analysis.

因採用人體試驗單次口服毒性 (0.2 mg/kg)，僅考慮安全係數 10 (個體間差異性)。其餘如大滅松 (dimethoate)、愛殺松 (ethion)、馬拉松 (malathion)、毆殺滅 (oxamyl)、大利松 (diazinon)、滅大松 (methidathion)、達馬松 (methamidophos)、益收生長素 (ethephon)、腐絕 (thiabendazole) 及甲基陶斯松 (chlorpyrifos-methyl) 等均因採用人類的資料，其安全係數均為 10 (data not shown)。

四、NOAEL 值與 BMDL 值比較

由 31 個農藥的毒理資料，經 BMD 分析取得 BMDL 值，與 NOAEL 值比較 (表二)，除少數農藥的 BMDL 值小於或接近 NOAEL 值外，大部分農藥的 BMDL 值大於 NOAEL 值，此意味著 NOAEL 值可能過度

表二、比較 31 種農藥之 NOAEL 與 BMDL

Table 2. Comparison of NOAEL and BMDL values for 31 pesticides

Pesticide	Endpoint	SF ³⁾	NOAEL	BMDL	ADI (NOAEL/SF)	ADI (BMDL/SF)
Acephate	EryChE ¹⁾	50/100	0.58	5.1	0.01	0.05
Carbofuran	EryChE	100	0.22	1.2	0.002	0.01
Chlorpyrifos	EryChE	100	1	0.004	0.01	0.00004
Methomyl	EryChE	100	3	0.1	0.03	0.001
Terbufos	PlasmaChE ²⁾	100	0.06	0.17	0.0006	0.0017
Carbendazim	Malformation	100	2.5	75.9	0.03	0.76
Fenitrothion	PlasmaChE	100	0.5	0.43	0.005	0.0043
Paraquat	EryChE	100	0.45	1.94	0.005	0.02
Captan	Kidney adenoma	100	12.5	172	0.13	0.17
Methidathion	Carcinoma	100	0.11	3.28	0.001	0.03
Carbosulfan	PlasmaChE	100	1	77	0.01	0.77
Fipronil	Thyroid adenoma	100	0.025	0.02	0.0003	0.0002

表二、比較 31 種農藥之 NOAEL 與 BMDL (續)

Table 2. Comparison of NOAEL and BMDL values for 31 pesticides (continued)

Pesticide	Endpoint	SF ³⁾	NOAEL	BMDL	ADI (NOAEL/SF)	ADI (BMDL/SF)
Ethephon	EryChE	100	0.5	713	0.005	0.7
Triadimefon	Liver hyperplastic	100	2.5	28	0.03	0.28
Propineb	Tumors	100	0.74	35	0.007	0.35
Iprodione	Luteoma	100	6	93	0.06	0.93
8,9-zisomer of avermectin B1	Left palate	100	NA	0.03	NA	0.0003
Avermectin	Left palate	100	0.2	0.12	0.002	0.001
Chlorpyrifos- methyl	Adrenal vacuolation	100	0.1	1.72	0.001	0.02
Thiodcarb	Kidney mineral deposit	100	1	22	0.01	0.22
Propamocarb hydrochloride	Tumor	100	39	5	0.4	0.05
Diflubenzuron	Stomach acanthosis	100	2	25	0.02	0.25
Propoxur	Bladder hyperplasia	5/100	0.1	74	0.02	0.74
Dicofol	Liver adenoma	100	2.5	15	0.03	0.15
Etofenprox	Adrenal vacuolation	100	3.1	16	0.03	0.16
Fenarimol	Hepatic adenoma	100	1.2	6	0.01	0.06
Bifenthrin	Bladder leiomyosar- coma	100	1.5	15	0.02	0.15
Flusilazole	Hepatocellular vacu- olation	100	0.14	1.12	0.001	0.01
Phosalone	Testicular atrophy	100	0.625	0.35	0.006	0.004
Imazalil	Thyroid carcinoma	100	2.5	8	0.03	0.08
Ethoprophos	Regeneration of epithelium of kidney	100	0.04	0.46	0.0004	0.005

¹⁾ EryChE: erythrocyte cholinesterase.

²⁾ PlasmaChE: plasma cholinesterase.

³⁾ SF: safety factor.

保守。但毆殺松 NOAEL 值採用大鼠 90 天口服毒性試驗；而其 BMDL 值採用實驗動物為狗 1 年毒性試驗，不考慮在不同動物及性別敏感度問題。另外，安丹 NOAEL 值採用人類的資料；而其 BMDL 值則採用小鼠 2 年慢毒性試驗資料。

討論

BMD 的分析時，發現取得的數據，連續型數據與非連續型數據必需符合模式條件。非連續型數據模式需考量劑量組間比值與劑量組數及每一劑量需有反應的動物數。而連續型數據模式需考量劑量組數、每一劑量動物數及每一劑量反應的平均值與標準偏差等，由於取得的農藥毒理資料無平均值與標準偏差，因此本試驗採用非連續型數據。

BMD 的分析結果顯示主要取決於試驗動物總數而非每一組分配數，將同一試驗動物總數分配至較低與較高的劑量組，其 BMD 分析精確度並無差別。前人研究指出，基準劑量分析劑量組數與劑量間距^(57, 58)對數據品質較具影響。其中較多劑量組的優點是可避免錯放劑量的位置⁽⁵⁶⁾，而較少劑量組的試驗設計比較會得到不夠完整的結果，因為極可能錯放劑量的位置⁽⁵⁷⁾。另外，動物試驗數據點與擬合曲線間的距離可參考殘差變異與觀測值的變異係數，若殘差變異大，例如劑量組內變異過大，則較多劑量組數如 6 個劑量組數其優點可將較高機率不全然呈現的劑量一反應關係加以抵消，

如 6 個劑量組數⁽⁵⁷⁾；此外，大部分的試驗劑量組數是 4 或 5 個或是以低、中、高劑量及對照組的試驗，其劑量反應擬合曲線可能存在相當大的不確定度，大部分的試驗劑量數是 4 或 5。以 5 或更多的劑量組的試驗設計較可分辨出較佳的劑量反應關係；然而具有極端多劑量組數（大約 40）的試驗設計並不會較中度劑量組數（大約 10）可得較佳的 BMD 分析，因此中度的劑量組數應是最適合的試驗設計⁽⁵⁸⁾。

動物毒理試驗目的乃希望至少總會有 1 組高劑量是已呈現明顯毒性，1 組低劑量呈現不明顯毒性，及一些介於高低劑量間的劑量。因此，BMD 結果介於劑量範圍內應屬預期的，然而涵蓋高劑量（高於假定 BMD 值與可能較大的反應）是很重要的，此可幫助擬合曲線⁽⁵⁷⁾。進一步說，劑量間距本身並不是一個問題，但動物試驗反應間的距離則是關鍵，為避免此種間隙，動物試驗反應間的距離應加以縮小，以免造成劑量反應關係流於無效。然而要檢視此種情況很困難，因為所要分析的是觀測試驗反應的大小而非試驗設計，因此 Muri 等學者提供了一個合適的生物試驗設計，以供推估可靠的 BMD 值⁽⁴⁵⁾。另外，試驗動物總數是試驗設計的重要特性之一，例如評估因處理甲基益發靈 (tolylfluand) 而導致氟化物累積在牙齒之動物分析每組 10 隻，但該試驗每組 120 隻，總數為 600 隻，此種取樣數偏少情況往往造成結果具高度不確定性。在我們分析過程中亦發現，在 31 個農藥毒理試驗資料實驗動物總數主要介於 100 與 400

間(圖一),動物總數小於100僅5個試驗,而每個試驗的劑量組數多數落在4~5個之間(圖二)。因此BMD模式分析時選擇一個正確的基準反應水準(BMR)極為重要,開始時選擇一較小的BMR如5%或10%或許是好的做法,然而可能是偏低的BMR,尤其對在反應大小的範圍較大情況下,或劑量組內的變異偏高的情況下更明顯。

不確定度可能來自不同來源,如相同劑量下動物間處理反應程度大小之不同。高變異表示動物反應程度具有很大的差異,導致劑量預期反應程度大小的變異性,另外,劑量一反應關係上,當劑量組中僅有一劑量顯現反應,將會造成使用模式決定擬合曲線斜率(slope of fitted curve)很大的缺點,造成不確定度偏高。單調式增減可能是另一種不確定來源,換句話說,高劑量反應程度低於低劑量甚至對照組情況下,就要質疑觀察值是否正確或人為誤植等。同樣地,在高劑量下出現逐漸下降的反應程度,也會增加不確定度⁽⁴⁵⁾。評估指標的不確性,推估出的BMD/BMDL之比值、模式適合度測試及基準劑量在處理劑量範圍等3指標未完全符合時,則評估指標推估出的BMD必定存在一定程度的不確定度,在此時應檢視模式中的數據每1劑量樣品數,一般樣品數低於15視為偏低。模式評估指標的不確性可從3個指標進行評估,即推估出的BMD/BMDL之比值、模式適合度測試及基準劑量在處理劑量範圍等。由本次整理資料中,發現65%評估指標其BMD/BMDL比值小於2,表示其不確定度低,而

有35%評估指標BMD/BMDL比值大於2(圖四),但並不能斷定這些數據無法做為風險評估用,乃因其已考慮不確定度,使得BMDL可做為某一化合物風險評估的起始點(point of departure)。另外,在依美國環保署標準之模式適合度測試,其中有81%評估指標符合適合度測試,19%未符合(圖五),其標準為P值越大較佳⁽⁴⁾;本試驗結果31個農藥Scaled residual全部小於絕對值2,但在P值,條件為越大較佳,25個農藥中至少有一個評估指標P值大於0.05,但有6個農藥P值小於0.05,雖然美國環保署標準之模式適合度測試P值條件未明確設定,仍將此6個農藥歸為不符合美國環保署標準之模式適合度測試。基準劑量是否在處理劑量範圍內,符合與未符合此一指標分別為94%與6%(圖五),有2個農藥至少有一個評估指標之BMD值高於動物試驗劑量值,但其中一未選為最終BMD與BMDL值,而另一個雖被選為BMD,但其值與最高劑量值接近。為能選擇合適的模式,較多參數的模式不一定是必要的,因為每多加一個參數可能造成模式預估精確度的喪失。從本次整理資料結果發現,無法明確歸納出農藥毒理資料數據與品質相關性,評估指標未符合適合度測試者,並不一定造成高BMD/BMDL比值,但有助於瞭解這些模式評估指標的品質。

對於擴大BMD分析的應用性,EFSA曾指出,良好的BMD分析,應在劑量反應曲線的線性上至少有2個劑量具統計顯著性⁽²²⁾,換言之,如果在兩個處理組有反應,即使

包括對照組在內總共只有 3 個劑量也已足夠 BMD 模式分析 (圖二)，然而一個試驗中若僅在最高劑量有反應，此種情況並未符合 BMD 模式分析最低條件要求，因此為了增加觀測到超過一個劑量有反應的機會，最好設計較多的劑量組。而設計供 BMD 分析的套裝軟體，比較常被使用的包括歐盟的 PROAST⁽⁴⁹⁾ 與美國環保署的 BMDS⁽²⁵⁾，而此兩套軟體分析結果差異性不大，同時它們都可免費下載使用，但 BMR 的定義卻有不同的方式，使得評估指標的 BMR 並未統一⁽¹⁶⁾，導致計算 BMD 值目前尚未有統一的標準方法，而影響劑量反應模式分析的透明度。

利用 BMD 分析做為風險評估仍爭議不斷，不贊成者認為 BMD 操作的不熟與不易瞭解、BMD 之基準反應率定義、值與基準劑量下限值等缺乏共識⁽⁶³⁾，認為要達成國際間對大部分相關毒理學參數的 BMR 值不太可能⁽¹⁶⁾，然而應用 BMD 不同的評估指標同時給予合理的 BMR 選擇，或許以一種非正式的共識是可行的。同時部分學者認為 BMD 推估無需國際間相關 BMR 的共識，因為引導操作方法與最似然法則即可推出相似的 BMD 值⁽⁴⁴⁾。再者是軟體的標準性，最佳模式的選擇影響結果的程度遠大於不同軟體的使用，因此模式的選擇應加以標準化。最後是風險評估與風險管理混淆，BMD 推估方法應讓歐盟與美國兩大團體相關人士瞭解，但模式分析本身應是風險評估專家的事情，只是風險評估專家將結果提供給風險評估主管，供做為決定採取那些方法的根據而已。

而傾向贊成推薦使用 BMD 分析者⁽⁴⁵⁾，認為分析結果不會受限於單一個試驗劑量，因此比較不會受劑量選擇與劑量間距的影響，且在一試驗無法取得 NOAEL 值情況下，BMD 值仍可被推估，因此試驗無需重做。而在利用 PROAST 軟體 (歐盟開發與美國環保署 BMD 相似的軟體) 可同時分析 2 個相關數據組，如雌與雄、2 個次族群或兩個化合物等。如此一來，2 個數據組的敏感性潛在差異可被辨認。再者，BMD 之大約不確定度可以藉由計算 BMDL 值而得，不確定度越高，信賴區間越大，亦即 BMD 與 BMDL 間的距離與 BMD 與 BMDL 比值均越大，此意謂有額外的訊息必需進行風險管理措施。最後是 BMD 分析同時也提供劑量—反應關係的相關訊息，如暴露濃度超過 BMD 值時，在該劑量產生的反應可從劑量反應關係曲線推估。此外，BMD 分析可適合評估具有共通性作用機制的混合化合物，例如有機磷類農藥等，如此相對潛在因子可做為累積性暴露風險評估的起始點 (point of departure, POD)⁽²⁴⁾。

目前國際上利用 BMD 分析做為風險評估的角色與應用中，會同時計算分析 BMD 與 BMDL 值，若風險評估的目的在於對單一化合物推出健康為基礎的基準值，其不確定度可被量化，所以比較建議使用 BMDL 值。根據學者的意見，毒性試驗的整體 BMDL 值可藉由各不同評估指標中選取最小的 BMDL 值而得⁽⁴⁷⁾。但將來如何自很多不同試驗的不同評估指標的 BMDL 值整合至風險評估中則尚無結論，此問題乃

在於是否結合一些 BMDL 值或選擇一特定的 BMDL 值供計算 ADI 或急性參考劑量 (acute reference dose, ARfD)。然而，如果不同的化合物彼此比較，則 BMD 會更適合，因為不同試驗間的固有的不確定度是不等的，不同試驗的 BMDL 值比較，與不同試驗間化合物毒性差異比較，前者將反映更多不同試驗間的差異。再者，基準劑量分析在食品風險分析的角色與應用，相較於 NOAEL 值，學者認為 BMD 推估方法更精準且具理論科學基礎，然而在食品風險評估中此一優點並未強烈到使它成為標準方法，一般而言，對於新穎的方法學總會小心翼翼的檢視後才接受，這情形也同樣出現在 NOAEL 值與 BMD 推估⁽⁴⁵⁾。NOAEL 值存在已幾十年，眾所皆知並廣泛被全球接受，但毫無疑問的它有其缺點，大家也有所認知，但相較於 BMD 推估的複雜度，NOAEL 的容易度是一大優點。因此，學者建議應鼓勵風險評估專家在同一個風險評估案中同時使用 NOAEL 值與 BMD 推估，如此一來，對風險評估結果的影響會更明顯，同時風險管理者也會熟悉此種改變。

謝辭

感謝行政院農業委員會動植物防疫檢疫局補助本研究計畫 (101 農科 -10.2.3- 檢 -B3(6)，102 農科 -14.2.1- 檢 -B2(1)，103 農科 -14.2.1- 檢 -B1(3) 及 104 農科 -15.1.3- 檢 -B1(1))。同時要感謝農業藥物毒物試驗所應用毒理組姚成瑞與廖婧淳等二位同仁協助本報告文書處理工作。

引用文獻

1. Acephate: JMPR evaluations 2002 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/2002pr02.htm>
2. Acephate: JMPR evaluations 2005 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v2005pr02.pdf>
3. Avermectin: JMPR evaluations 1997 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v097pr02.htm>
4. Benchmark dose technical guidance. Available at https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-01/documents/benchmark_dose_guidance.pdf
5. Bifenthrin: JMPR evaluations 1992 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v92pr04.htm>
6. Captan: JMPR evaluations 1984 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v84pr46.htm>
7. Captan: JMPR evaluations 1995 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v95pr03.htm>
8. Carbendazim: JMPR evaluations 1995 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v95pr03.htm>

- inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v95pr04.htm
9. Carbenfendazim: JMPR evaluations 2005 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v2005pr05.pdf>
 10. Carbofuran: JMPR evaluations 1996 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v96pr03.htm>
 11. Carbofuran: JMPR evaluations 2002 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/2002pr03.htm>
 12. Carbosulfan: JMPR evaluations 2003 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v2003pr02.htm>
 13. Castorina, R., and Woodruff, T. J. 2003. Assessment of potential risk levels associated with U.S. environmental protection agency reference values. *Environ. Health Perspect.* 111: 1318-1325.
 14. Chlorpyrifos: JMPR evaluations 1999 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v99pr03.htm>
 15. Chlorpyrifos-methyl: JMPR evaluations 1992 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v92pr06.htm>
 16. Dekkers, S., de Heer, C., and Rennen, M. A. 2001. Critical effect sizes in toxicological risk assessment: a comprehensive and critical evaluation. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 10: 33-52.
 17. Dicofol: JMPR evaluations 1992 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v92pr08.htm>
 18. Diflubenzuron: JMPR evaluations 2001 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/2001pr04.htm>
 19. Edler, L., Poirier, K., Dourson, M., Kleiner, J., Mileson, B., Nordmann, H., Renwick, A. G., Slob, W., Walton, K., and Wurtzen, G. 2002. Mathematical modelling and quantitative methods. *Food Chem. Toxicol.* 40: 283-326.
 20. EFSA. 2005. Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to a harmonised approach for risk assessment of substances which are both genotoxic and carcinogenic. *EFSA J.* 3:282. doi:10.2903/j.efsa.2005.282
 21. EFSA. 2006. Summary report EFSA Scientific Colloquium 6: risk-benefit analysis of foods: methods and approaches. European Food Safety Authority, Parma, Italy. 157 pp.
 22. EFSA. 2006. Summary report EFSA Scientific Colloquium 7: cumulative risk assessment of pesticides to human health: the way forward. European Food Safety

- Authority, Parma, Italy. 160 pp.
23. EFSA. 2009. Guidance of the Scientific Committee on a request from EFSA on the use of the benchmark dose approach in risk assessment. *EFSA J.* 1150: 1-72.
 24. EPA. 2002. Guidance on cumulative risk assessment of pesticide chemicals that have a common mechanism of toxicity. Office of Pesticide Programs, United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA. 90 pp.
 25. EPA. 2016. Benchmark Dose (BMD) methods. Available at <https://www.epa.gov/bmds/benchmark-dose-bmd-methods>
 26. Ethephon: JMPR evaluations 1993 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v93pr07.htm>
 27. Ethephon: JMPR evaluations 2002 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/2002pr05.htm>
 28. Ethoprophos: JMPR evaluations 1999 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v99pr05.htm>
 29. Etofenprox: JMPR evaluations 1993 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v93pr09.htm>
 30. Fenarimol: JMPR evaluations 1995 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v95pr05.htm>
 31. Fenitrothion: JMPR evaluations 1992 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc133.htm>
 32. Fenitrothion: JMPR evaluations 2000 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v00pr06.htm>
 33. Fipronil: JMPR evaluations 1997 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v097pr09.htm>
 34. Fipronil: JMPR evaluations 2000 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v00pr07.htm>
 35. Flusilazole: JMPR evaluations 1995 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v95pr08.htm>
 36. Imazalil: JMPR evaluations 2001 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/2001pr06.htm>
 37. Imazalil: JMPR evaluations 2005 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v2005pr12.pdf>
 38. Iprodione: JMPR evaluations 1995 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/>

- v95pr11.htm
39. JECFA. 2005. Summary and conclusions of the sixty-fourth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Available at ftp://ftp.fao.org/es/esn/jecfa/jecfa64_summary.pdf
 40. Methidathion: JMPR evaluations 1992 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v92pr12.htm>
 41. Methidathion: JMPR evaluations 1997 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v097pr13.htm>
 42. Methomyl: JMPR evaluations 1996 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc178.htm>
 43. Methomyl: JMPR evaluations 2001 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/2001pr08.htm>
 44. Moerbeek, M., Piersma, A. H., and Slob, W. 2004. A comparison of three methods for calculating confidence intervals for the benchmark dose. *Risk Anal.* 24: 31-40.
 45. Muri, S. D., Schlatter, J. R., and Brüschweiler, B. J. 2009. The benchmark dose approach in food risk assessment: is it applicable and worthwhile? *Food Chem. Toxicol.* 47: 2906-2925.
 46. Paraquat: JMPR evaluations 2003 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v2003pr08.htm>
 47. Piersma, A. H., Verhoef, A., te Biesebeek, J. D., Pieters, M. N., Slob, W. 2000. Developmental toxicity of butyl benzyl phthalate in the rat using a multiple dose study design. *Reprod. Toxicol.* 14: 417-425.
 48. Phosalone: JMPR evaluations 2001 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/2001pr10.htm>
 49. PROAST. 2016. Available at http://www.rivm.nl/en/Documents_and_publications/Scientific/Models/PROAST
 50. Propamocarb hydrochloride: JMPR evaluations 1984 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v84pr67.htm>
 51. Propamocarb hydrochloride: JMPR evaluations 2005 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v2005pr15.pdf>
 52. Propineb: JMPR evaluations 1985 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v85pr16.htm>
 53. Propineb: JMPR evaluations 1993 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v93pr16.htm>
 54. Propoxur: risk characterization document.

- <http://www.cdpr.ca.gov/docs/risk/rcd/propoxur.pdf>
55. Propoxur: JMPR evaluations 1989 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v89pr13.htm>
 56. Rhomberg, L. R. 2005. Seeking optimal design for animal bioassay studies. *Toxicol. Sci.* 84: 1-3.
 57. Slob, W., Moerbeek, M., Rauniomaa, E., and Piersma, A. H. 2005. A statistical evaluation of toxicity study designs for the estimation of the benchmark dose in continuous endpoints. *Toxicol. Sci.* 84: 167-185.
 58. Slob, W., and Pieters, M. N. 1997. Few large, or many small dose groups? An evaluation of toxicological study designs using computer simulations. RIVM Report 620110006. National Institute of Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, The Netherlands. 15 pp.
 59. Terbufos: JMPR Evaluations 1990 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v90pr14.htm>
 60. Terbufos: JMPR evaluations 2003 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v2003pr13.htm>
 61. Thiodcarb: JMPR evaluations 2000 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v00pr09.htm>
 62. Thiodcarb: JMPR evaluations 2005 part II toxicological. Available at http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Evaluation01/16_Thiodcarb.pdf
 63. Travis, K. Z., Pate, I., and Welsh, Z. K. 2005. The role of the benchmark dose in a regulatory context. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 43: 280-291.
 64. Triadimefon: JMPR evaluations 1981 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v81pr32.htm>
 65. Triadimefon: JMPR evaluations 1985 part II toxicological. Available at <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v85pr18.htm>
 66. WHO. 2004. Principles for modelling dose-response for the risk assessment of chemicals (draft). Available at http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/dose_response/en/index.html

附錄一、基準劑量分析方法與步驟

Appendix 1. Procedure for determining benchmark dose (BMD) level

Introduction	BMDs and BMDLs vs. NOAELs and LOAELs
	Biological vs. empirical modeling
Before starting a BMD analysis	Study design
	Aspects of data reporting
	Selecting studies to be modeled
	Selecting endpoints to be modeled
	Minimum dataset for calculating a BMD
	Combining data for a BMD calculation
	Dosimetric adjustments
Decision tree for BMD modeling	See figure below
Selecting the benchmark response level (BMR)	For quantal data
Modeling the data	For continuous data
	Selecting the model
	Type of endpoint
	Experimental design
	Constraints
	Covariates
	Model fitting
Assessing how well the model describes the data	Global goodness of fit measures (p values)
	Scaled residuals at each dose level
	Graphical displays
	Improving model fit
	Comparing models
	Within a family of models: the Akaike Information Criterion (AIC)
	Other considerations
	Calculating confidence limits to get a BMDL
	Selecting the model to use for POD computation
Reporting recommendations	

Source: This information was summarized from the following website: <https://www.epa.gov/bmds/benchmark-dose-bmd-methods>⁽²⁵⁾.

附錄二、基準劑量分析軟體中非連續型與連續型數據模式分類

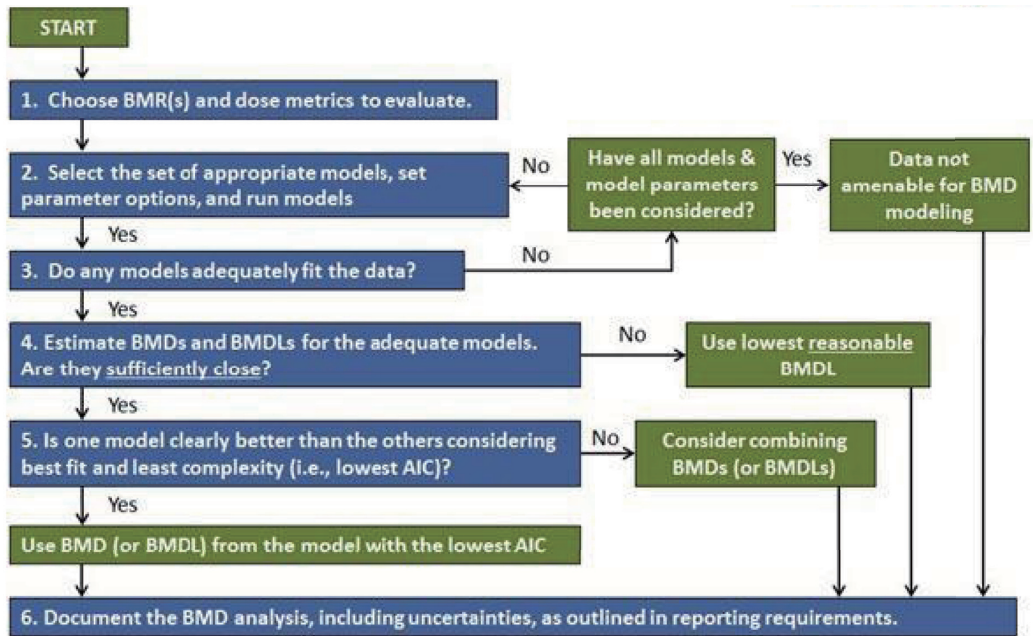
Appendix 2. Model classification of quantal and continuous data in BMDS

Model	Equation for the probability of a response	Parameter constraints
Quantal Models		Here, $0 \leq P(X) \leq 1, X > 0$
(1) Gamma Model	$P(X) = \gamma + (1 - \gamma) [\Gamma(\alpha)_{-1} \int_0^X t^{\alpha-1} e^{-t} dt]$	$\alpha \geq 0, \beta > 0, 0 \leq \gamma < 1$
(2) Logistic Model	$P(X) = F\{-(\alpha + \beta X)\} = F\{-([X + (-\alpha)(1/\beta)] / 1/\beta)\}$	$0 \leq \gamma < 1, -\infty < \alpha < +\infty, \beta > 0$
(3) Log-Logistic Model	$P(X; \gamma, \beta) = \gamma + (1 - \gamma) F\{-(\alpha + \beta \ln X)\}$	
(4) Log-Probit Model	$P(X) = \gamma + (1 - \gamma) \Phi\{\alpha + \beta \ln X\}$	$0 \leq \gamma < 1, -\infty < \alpha < +\infty, \beta > 0$
(5) Multistage Model	$P(X) = \gamma + (1 - \gamma) [1 - \exp\{-\sum \beta_j X_j\}]$	$j = 1, \dots, k, 0 \leq \gamma < 1$
(6) Multistage-Cancer		
(7) Probit Model	$P(X) = P(X; \gamma, \beta) = \Phi\{\alpha + \beta X\}$	$0 \leq \gamma < 1, -\infty < \alpha < +\infty, \beta > 0$
(8) Weibull Model	$P(X) = \gamma + (1 - \gamma) [1 - \exp\{-\beta X_\alpha\}]$	$\alpha \geq 0, 0 \leq \gamma < 1, \beta > 0$
(9) Quantal-Linear		
Continuous Models		$\mu(X)$ is the mean response at dose $X >$
Polynomial Continuous Model	$\mu(X) = \gamma + \sum \beta_j X_j$	$j = 1, \dots, n$
Power Continuous Model	$\mu(X) = \gamma + \beta X_\alpha$	$\alpha > 0, \beta > 0$
Hill Continuous Model	$\mu(X) = \gamma + v X_n / (k_n + X_n)$	
Exponential Continuous Models, a set of nested models	Model 2: $\mu(X) = \gamma \exp\{\text{sign } k X\}$ Model 3: $\mu(X) = \gamma \exp\{\text{sign}(k X)_d\}$ Model 4: $\mu(X) = \gamma (c - (c - 1) \exp\{-1 k X\})$ Model 5: $\mu(X) = \gamma (c - (c - 1) \exp\{-1 (k X)_d\})$	

Source: <https://www.epa.gov/bmds/benchmark-dose-bmd-methods>⁽²⁵⁾.

附錄三、評估指標在基準劑量分析之六步驟

Appendix 3. BMD analysis of an endpoint-six steps



Source: <https://www.epa.gov/bmds/benchmark-dose-bmd-methods>⁽²⁵⁾.

Using the Benchmark Dose Approach to Perform a Risk Assessment of 31 Pesticides

Shui-Yuan Lu^{1*}, Wei-Chien Mou¹, Min-Chen Chen¹, Wei-Ren Tsai¹

Abstract

Lu, S. Y., Mou, W. C., Chen, M. C., and Tsai, W. R. 2016. Using the benchmark dose approach to perform a risk assessment of 31 pesticides. *Taiwan Pestic. Sci.* 1: 24-49.

This study analyzed the toxicity of pesticides using the benchmark dose (BMD) approach. For this, we collected toxicological records for 109 pesticides from the Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPR), the European Food Safety Authority (EFSA), and other related reports or references. We then used software developed by the USEPA to analyze BMD and benchmark dose lower bound (BMDL) values. Among 109 pesticides, only 31 met the requirements for BMD analysis; and we therefore could not fit models for approximately two thirds of pesticides. This primarily occurred due to experimental design and effect level. For the 31 pesticides that underwent BMD analysis, criteria for quality determination were based on the BMD/BMDL ratio, goodness of fit (GOF), and the BMD range. The BMD/BMDL ratio should be less than two, and our data was fulfilled and not fulfilled with 65% and 35%, respectively. For the GOF test developed by the USEPA, smaller Akaike Information Criteria (AIC) scores, and larger P values indicate better model performance. Out of the Log-Logistic models that we developed for the 31 pesticides, the best one had an AIC score of around 10 and a P value of around 0.90. In Log-Logistic models, the absolute value of scaled residuals should be less than two. Furthermore, criteria of BMD in the range was fulfilled and not fulfilled for 94% and 6% of pesticides, respectively. We also found that, for most of the 31 pesticides, the BMDL value was greater than the no-observed-adverse-effect-level (NOAEL). Our results show that the BMD approach can serve as a robust tool for pesticide risk assessment. We strongly suggest that the animal toxicity studies which investigate new pesticides should meet the requirements of BMD analysis in order to fully elucidate associated risks.

Key words: benchmark dose, pesticides, acceptable daily intake, risk assessment.

Accepted: September 9, 2016.

* Corresponding author, Email: lusueyen@tactri.gov.tw

¹ Taiwan Agricultural Chemicals and Toxic Substances Research Institute, Council of Agriculture, Taichung.