

農藥佐劑對哺乳類動物可能的毒性與危害

蔡三福 戴仔奴 黃振聲

前 言

人類使用合成農藥最早可回溯至 20 世紀初期。數 10 年以來，農藥的使用滿足了大眾營養上的需求，例如食物的供給變得較安全且充足，及攜帶性傳染疾病發生率的降低(Barr *et al.*, 2002)。現今國內許可上市的農藥產品將近 5,000 種，分別以約 500 種主成分(或稱活性成分 *active ingredient*)搭配不同的配方而成。而在美國環境保護署(U. S. Environmental Protection Agency)登記上市的農藥產品則約有 20,000 多種，主成分近 800 種(Barr *et al.*, 2002)。配方之中除了主成分之外，其餘大部分為佐劑(或稱惰性成分 *inert/other ingredients*)，佐劑是除主成分以外的任何物質，可以當作溶媒，使主成分得快速穿透植物的表面，或是延長農藥的活性，使農藥免於降解。

農藥佐劑的毒性與危害研究漸受重視，主要乃因目前國內外眾多上市的農藥產品中，主要活性成分往往只佔整個製劑配方的一小部分，使得佐劑含量常較主成分高；由於一個農藥產品內所含的佐劑可以多於 1 種，加上各國農藥相關規範亦未要求將各個佐劑的含量與成分詳細標示在產品上，只需標出這些佐劑的總百分比即可(US EPA, 2006)，故常導致使用者容易忽略佐劑可能產生的危害。表 1. 為美國市場成品農藥含佐劑的情況(Environmental Protection Bureau, 2000)，在 1999 年調查 113 件的農藥產品中，將近 100% 含有佐劑成分；其中 9 成的成品中佐劑含量更高達 90% 以上，然而卻沒有任何的產品將所有佐劑成分完整地標示清楚。目前美國環境保護署(US EPA)將農藥佐劑分為 4 大類，除了已確認毒性的第 1 類及較小風險性或已確認當下使用較安全無虞的第 4 類佐劑外，尚有許多具潛在毒性或是毒性未明的佐劑亟待進一步評估研究其安全性。第 2 類佐劑大多具有刺激性、中樞神經毒性，容易危害各組織器官，部分佐劑更被歸類為動物致腫瘤物質，如氟氯碳化物(*freons*)、苯類或二乙二醇類(*diethylene glycol*)。另外，磷苯二甲酸酯類(*phthalates*)的揮發性小水溶性低，雖然對人類的影響不大，卻因其結構有類似異雌激素(*xenoestrogen*)的作用，更是擾亂生態環境中自然生殖過程的元兇之一。

國內常用的農藥佐劑部分作為溶劑之用，如丙酮(acetone)，甲醇(methyl alcohol)，N-甲基四氫吡咯酮(n-Methyl-2-pyrrolidinone)，二甲苯(xylene)以及環己酮(cyclohexanone)；部分作為介面活性劑，如磷酸二乙基己基酯(phosphoric acid, bis(2-ethylhexy) ester)，三苯基磷酸酯(phosphoric acid, triphenyl ester)及磺酸化丁二酸(sulfosuccinic acid)；另外尚有作為抗氧化劑或染劑，如苯甲醇丁酯(butylated hydroxytoluene)或 C. I. Acid Blue 9。我國農委會為降低農藥使用的風險性，依據農藥管理法第 12 條及農藥標準規格準則第 6 條，對危害性高之有機溶劑進行列管並訂定管制限量。舉例來說，二甲苯因閃火點低(25°C)，在製造過程中容易引火燃燒，危險性較高，並且具有神經毒性。為降低農藥乳劑的危險性，農委會遂規定農藥乳劑中二甲苯的含量應少於 10%，或以 Solvesso 系列溶劑，如 S-100 代替(蔡等, 2004)。上述國內常用的農藥佐劑均被美國環保署列為第 2 類或第 3 類，其相關毒性與危害值得進一步探討。因此，本文將就現有的文獻資料，探討被美國環保署列為第 1 類與第 2 類佐劑的各種毒性，以歸納出對人類或實驗動物的各種影響，如刺激性、免疫毒性、神經毒性，致變異毒性、致腫瘤性、生殖毒性、發展毒性及潛在的環境危害等。並就相似結構關係(SAR)比較成分間毒性的差異，以期對部分常被輕忽的農藥佐劑之潛在危害有更深一層的了解。更期待國內相關研究人員能進一步對具潛在毒性或毒性不明的佐劑，做系統性的毒性研究與評估，以釐清或提供更完整的危害資料，作為政府更換或限量部分佐劑的使用，降低農藥暴露之風險性，並提供業界配製農藥成品的參考。

佐劑之分類

美國環境保護署將農藥中的佐劑，依據毒性分為 4 大類。第 1 類佐劑為已確認具有特定毒性，包括神經毒性、致癌性、生殖毒性等，或是會造成環境生態學上的影響。農藥產品若含這一類的佐劑，標籤上需著明內含毒性物質以及其名稱。過去超過 50 種化學物質歸類於第一類，然而由於風險性高，大部分已被剔除禁止使用。目前僅剩 8 種化學物質仍然有條件地被使用，常見的如對苯二酚(hydroquinone)，氯苯(chlorobenzene)，酚(phenol)，正己烷(hexane)，乙二醇單甲醚(ethylene glycol monoethyl ether)等。第 2 類佐劑為大部分顯示對動物均具有潛在毒性，但是對於人類的影響尚未評估，或者在結構上相似於已知毒性的化學物質，或第一類農藥佐劑；值得更深入的研究與測試。第 3 類佐劑是毒性不明的物質，需要更多的研究證據與評估，當評估呈現具體結果時，它們或許會被重新歸到其他合適的分類。第 4 類佐劑為較無風險性或已確

認當下使用安全無虞。

一、第 1 類佐劑對哺乳類動物之毒性探討

現今仍然被使用的第 1 類佐劑有 8 個，因為化學結構與特性而有不同的毒性。

(一)己二酸雙-2-乙基己酯[Adipic acid, bis(2-ethylhexyl) ester, DEHA]

是一種塑化劑，除了作為農藥佐劑外，最常被用在食品保存的包裝上。揮發性低故急毒性低，人類案例報告與動物實驗均顯示不具皮膚或眼睛刺激性，也不會引起免疫方面的反應。動物研究數據顯示，肝臟為己二酸雙-2-乙基己酯最主要的慢性毒性標的器官，因其導致肝臟過氧化酶體的增生(peroxisome proliferation)，長期暴露易進一步形成癌症細胞(見表 3.)。雖然不會造成明顯的生殖毒性，胚胎發育的過程卻會受到影響；如懷孕中的大鼠皮下注射己二酸雙-2-乙基己酯會造成胎兒的體重明顯的下降(OECD SIDS, 2000)。

(二)氯苯(Chlorobenzene)

為一無色液體，常被用來當作生成他種化學藥品過程中的溶劑；除了相關從業人士以外，一般人也容易經由廢土或廢水接觸到氯苯。氯苯對眼睛及皮膚均有刺激性；動物慢性餵食研究發現，氯苯具有免疫毒性，會造成胸腺的壞死，骨髓、脾臟或胸腺中淋巴細胞(lymphoid)或骨髓細胞(myeloid)的損耗等(U.S. Dept. of Health and Human Services, 1990)。儘管組織病理學上有這些改變的證據，但是無免疫功能測試的詳細數據，再加上沒有人類案例資料可以佐證，因此氯苯是否會引起免疫抑制方面的毒性，尚有待進一步證實。氯苯其他相關毒性因與第 2 類佐劑中的苯類類似，將一併於苯類中探討。

(三)乙二醇單甲醚(Ethylene glycol monoethyl ether)

屬於乙二醇類(ethylene glycol)化合物，常用於解凍劑、相片顯影液或烘焙液等。乙二醇液體會經由皮膚吸收而產生刺激性，蒸氣則會刺激呼吸道，但是因為揮發性低，故經由吸入或皮膚接觸乙二醇而產生毒性作用的風險並不高(見表 3.)。乙二醇代謝物會在腎小管形成結晶，口服途徑攝入乙二醇，會造成腎組織的破壞並影響腎功能，過量甚至引起死亡。乙二醇的中樞神經毒性則是誤食後的初期症狀，起因於醇類中毒(intoxication)，常見的症狀有運動失調(ataxia)、言語模糊(slurred speech)與困倦(somnolence)等；如不施以治療，則會導致驚厥(convulsion)或昏迷(coma)，甚至死亡(U.S. Dept. of Health and Human Services, 1997)。

(四)正己烷(Hexane)

是一種無色液體，揮發性高，可燃性高，常與其他類似化學物質混合當作溶劑，日常生活常用以粹取植物油、或添加於各式清潔劑中。由

於其物理特性，從業人員以及一般民眾接觸到正己烷的機率相當高，最主要的途徑為吸入。雖然不會刺激眼睛或呼吸道，卻會造成皮膚的紅腫刺痛，以及周邊神經炎(peripheral neuropathy)(見表 3.)；動物實驗發現長期暴露在高劑量的正己烷下會造成生殖以及發育毒性，無顯著不良作用劑量(no observed adverse effect level, NOAEL)為 5000 ppm(U.S. Dept. of Health and Human Services, 1999)。

(五)對苯二酚(Hydroquinone)

對苯二酚常用來當化學物質穩定劑或各式影片的顯影劑，是橡膠產品製造過程中，合成抗氧化劑的中間活性物。在許多食物或飲品中發現，例如小麥製品，水果，咖啡，啤酒，紅酒等。製造過程中對苯二酚會被釋放到空氣，水或是土壤裡，由於其生物降解的速率非常快，並且水溶性高，對生態系造成的影響也相對的大，尤其對水生生物的急毒性特別高。共價鍵的形成以及氧化的能力是對苯二酚對哺乳類動物造成毒性的主因，氧化的對苯二酚代謝物會與細胞中的大分子(macromolecules)或低分子量的親核性物質(nucleophiles)結合，例如麩胺基硫(glutathione)鍵結，抑制酵素活性，導致核酸改變或是細胞增生等作用，進而造成腎毒性與癌症。最近的報告指出對苯二酚與其他酚類(phenol)交互作用會造成血液、細胞、免疫與基因方面的毒性，比個別接觸對苯二酚或酚更具危險性(OECD SIDS, 2002)。

二、第 2 類佐劑對哺乳類動物之毒性探討

經動物急性試驗或人類案例報告資料，第 2 類的佐劑多數會直接對皮膚、眼睛以及呼吸道黏膜引起輕度至重度不等的刺激性。

(一)氟氯碳化物(Freons)

使用遍及各種工業以及日常生活用品，包括二氯氟甲烷(dichloromonofluoromethane, F21)、二氟氯甲烷(monochlorodifluoromethane, F22)跟三氯氟甲烷(trichlorofluoromethane, F11)、二氯二氟甲烷(dichlorodifluoromethane, F12)等，均含有極高的揮發性，急性危險性除了產生刺激外，並無太大毒性。但是長期吸入揮發氣體易造成中樞神經毒性，典型的症狀包括頭暈、頭痛、噁心、嘔吐、嗜睡等(見表 2.)，以及系統方面病變，如心臟、肝臟或腎臟損害等(ECETOC working group, 1989；1990；Lessard *et al.*, 1977)。此外，早在 70 年代即有幾起過敏性接觸濕疹的病例發生，起因於使用內含 F11、F12 與 F21 的除臭噴霧劑(Van Ketel, 1976)，但是進一步相關研究則闕如。過去的數 10 年間，氟氯碳化物排放在大氣中的量已經相當可觀；它們安定性高且不易分解，在大氣中不斷累積，最後上升至平流層，受紫外線照射而分解產生氯離子。氯離子與臭氧反應後，使臭氧分解消失，等於是造成臭氧層破洞的兇手之一。除

了因臭氧層破壞而間接增加皮膚癌的發生率外，目前沒有充足的證據顯示上述 4 種氟氯碳化物會導致癌性(Maltoni *et al.*, 1988)。今日相較於對人體的危害，氟氯碳化物的使用對於環境的影響更是重要的考量。

第 2 類中的 1,1,1-三氯乙烷(1,1,1-trichloroethane)，又稱甲基氯仿，就結構而言也屬於氟氯碳化物的一種，與上述的化學物質有著類似的活性與毒性，例如揮發性高、急毒刺激性、系統毒性以及釋放氯離子破壞臭氧。就中樞神經毒性而言，許多案例報告指出，因職業性的暴露於 1,1,1-三氯乙烷蒸氣除了會導致頭痛及噁心，還會減低人體的運動性及探究行為(Astrup, 1996)。動物方面的研究發現，大鼠吸入過量的 1,1,1-三氯乙烷會降低局部大腦的血糖消耗，反之局部的血流量會增加，因此導致大腦功能的抑制(Hougaard, 1984)。周邊神經的研究也發現，1,1,1-三氯乙烷會抑制周邊神經元上鈣離子通道，使得鈣離子電流受阻而引起周邊神經病變(Okuda, 2001)。

(二)磷苯二甲酸酯類(Phthalates)

磷苯二甲酸二乙酯(diethyl phthalate)、磷苯二甲酸二丁酯(dibutyl phthalate)、鄰苯二甲酸丁酯苯甲酯(butyl benzyl phthalate)、鄰苯二甲酸二甲酯(dimethyl phthalate)與磷苯二甲酸二烯丙酯(diallyl phthalate)在結構上類似於第一類的鄰苯二甲酸乙基辛基脂[phthalic acid, bis(2-ethylhexyl)ester, DEHP]，為一種磷苯二甲酸酯類(phthalate)，其活性與毒性都有類似之處。這些化學物質常被添加到各種塑膠製品裡，以增加塑膠的彈性，它們不會輕易地揮發且水溶性低，就算是小量地從塑膠製品被釋放到空氣中，對人體亦不會造成太大的危害。但是只在大量誤食的情況下，會導致腸胃道不適；大鼠與小鼠的口服實驗發現長期攝取此類物質對肝、腎、內分泌的影響最大，雖然只有少數研究顯示基因突變的結果，但肝臟仍然可以發現慢性腫瘤的形成，因此將鄰苯二甲酸乙基辛基脂歸類為動物的致癌物質(Kenneth, 2000)。

除了系統毒性及致癌性之外，對生殖作用及生態的影響是磷苯二甲酸酯類另一項值得關注的議題。磷苯二甲酸酯類的結構(見圖 1.上)有類似異雌基素(xenoestrogen)的作用，可以仿效或是刺激生物體內的雌激素。環境裡的磷苯二甲酸酯進入動物體，會在生殖作用的過程中扮演著「偽傳信者(false messenger)」的角色，擾亂了自然的生殖過程。針對動物實驗或是野生動物的觀察發現，此種特性對雄性動物的影響為甚，過量的雌激素會抑制精子生成而導致精子量不足或是減低活性，使生殖能力減退。具有相似性質的第 2 類農藥佐劑還有壬基苯酚(Nonylphenol, 圖 1.下; Laws *et al.*, 2000)，惟其生殖以外的毒性尚未有充足的研究證據，值得進一步探討。

(三) 苯類(Benzene)

甲苯(toluene)是一個有特殊味道的溶劑，除了汽油、油漆、指甲油，也常加在各種漆或膠的產品裡，因此除了相關職業人員外，一般民眾也極可能從空氣、水、食物裡接觸到甲苯。根據美國毒性物質及疾病登記署(ATSDR)的報告指出(Dept. of Health and Human Services, 2000)，除了會刺激眼睛、皮膚以及呼吸道外，甲苯對健康最大的威脅在於中樞神經毒性，頭暈嘔吐及嗜睡等症狀會隨著甲苯的清除而消失。然而一旦暴露時間過長或是劑量過高，對腦部將造成不可逆的永久性傷害，不僅會有語言、聽力、視覺上的障礙，還會喪失記憶、平衡感以及肌肉控制。高劑量的甲苯亦會傷害肝臟、腎臟與肺臟；人類案例報告與動物實驗發現甲苯會引起生殖與發育毒性，惟人類於工作環境中暴露的氣體成分較複雜，故尚無法斷定甲苯對人類生殖或成長方面的影響。

第 2 類佐劑中，二甲苯(xylene)、乙苯(ethylbenzene)及鄰氯甲苯(2-chlorotoluene)在化學結構上類似於甲苯。三者在外觀上也是無色液體，有一種特殊的氣味，揮發性高且易燃，工業上的用途非常廣泛。二甲苯在美國是前 30 種產量大的化學物質之一，除了做為溶劑外，也被拿來當作清潔劑、油漆稀釋劑。三者的毒性作用除了刺激性、系統毒性、中樞神經毒性以及生殖毒性與甲苯相似，動物實驗指出，長期暴露在高劑量的乙苯蒸氣下可能會造成腫瘤細胞的生成，惟實驗所用的劑量遠超出人類日常生活所暴露的量，故尚須更進一步的研究以判定乙苯是否會致癌(U.S. Dept. of Health and Human Services, 1999, 2005; The Health Council of the Netherland, 2004)。苯類可能危害人體健康的例子，在 1997 年發生於美國紐約的一起案例，顯示出農藥佐劑對健康的複雜影響。一個 3 歲的小男孩與他父母在接受 2 次某公司使用殺蟲劑驅除住家的白蟻後，產生不正常高熱以及呼吸道問題，其中母親還在 1 年內遭遇 2 次流產。相關單位接獲抱怨後前往實地勘查，收集住家附近的空氣進行化驗，發現其內混合多種已知對人體健康造成危害的化學物質，如苯(benzene)、甲苯、乙苯、二甲苯等(Cox, 1999)。這些苯類除了會造成上述毒性之外，根據國際癌症研究機構(International Agency for Research on Cancer, IARC)認定，苯對於人類是致癌物質，長期暴露在苯蒸氣下會增加白血病的發生率；動物研究亦發現苯會造成基因方面的傷害，易造成多種組織器官產生腫瘤細胞。美國環境保護署早在 1987 年即將苯歸於第 1 類，並且要求農藥製造商停止使用；至 1991 已全面禁止苯的使用。雖然苯已沒有直接用於農藥中，但苯類化學物質仍然有機會混雜在其他佐劑中。此案例進一步檢測氣體中所含的苯，確實是來自於殺蟲劑中的佐劑及混合的石油蒸餾液中(petroleum distillates)，這說明了如果只針對活性成分進行檢測，佐劑

對健康的危害容易被疏忽。

(四)二乙二醇類(Diethylene glycol)

二乙醇單甲醚(diethylene glycol monomethyl ether)、二乙醇單乙醚(diethylene glycol monoethyl ether)、二乙醇單丁醚(diethylene glycol monobutyl ether)屬於二乙二醇(diethylene glycol)類(見圖 2.)，為澄澈的無臭無味液體，常作為溶劑；和水混合後可當作冷卻劑；由於具有甜味，因此也常添加於食物中。依據世界衛生環境組織(WHO)的報告，二乙醇單乙醚的急毒性為刺激眼睛及皮膚，慢性毒性則包括輕微的中樞神經毒性，系統性的損害(包括肺臟、肝臟、腎臟)及生殖與發育毒性(Kimmel, 1996)。二乙醇單丁醚的毒性稍強於二乙醇單乙醚，其餘性質則類似(Department of Health and Human Services, 2006)。世界各國，如南非、印度、奈及利亞、阿根廷、巴拿馬等，有多起案例報告因為藥劑中添加二乙二醇類物質而引起的中毒(O'Brien *et al.*, 1998; Calvery, 1939)，也促成美國聯邦藥物、食品與化妝品法(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act)法案設立，這項法案是美國食品藥品管制局 FDA 審核食品、藥品與化妝品的法源依據(Wax, 1995)。另外，有報告指出，二乙醇單丁醚引起的人類接觸性皮膚炎，這起案例發生在一名中年女性，因工作環境重新整修而導致過敏反應，包括眼睛、上呼吸道刺激，以及臉部紅腫的症狀。經過皮膚貼片測試(Patch test)後發現，油漆中有機溶劑的二乙醇單丁醚為主要原兇(Berlin *et al.*, 1995)。

結 語

我們幾乎每天都會接觸到各式的化學藥劑，而大多數的接觸是不自覺或無法控制的。由於農藥裡的配製除了主成分之外，農藥佐劑數量龐大，卻尚無充足的研究去證實它們的生物活性以及毒性。加上農藥的登記管理，只要求製造者必須針對主要活性成分，或是以整個農藥配方，提供一系列毒性與環境的安全評估測試報告，而往往忽略了佐劑可能造成的影響。雖然目前美國 EPA 公佈常用佐劑的名稱並制定分類管理，卻沒有法令規定，製造商應詳細標示出農藥產品裡含有哪些佐劑，以及它們可能造成的危害。錯誤的觀念以及資訊不足，導致使用者與一般大眾懵懂暴露在危險中。綜合前面的敘述，說明了實際上有許多農藥中毒的案例可能是佐劑所引起。相關單位應該加速佐劑危害的研究與測試；並且利用化學結構與活性的關係(SAR)，以美國環保署公告的第 1 類佐劑為藍本，評估第 2 第或 3 類佐劑的活性與毒性。一方面可以釐清或提供更完整的危害資料，供業界選擇更安全的佐劑作為配製新劑型之參考；一

方面政府可規範製造商在農藥包裝上應標明具危險性的佐劑名稱與含量，以提供充足的資訊給農藥使用者與社會大眾，避免可能的中毒意外或慢性中毒之發生。

引用文獻

1. 蔡孟君、黃振聲、陳家鍾、王順成、廖俊旺。2004。農藥溶劑更換對哺乳動物口服急毒性差異之評估。植物保護學會會刊 46：267-280。
2. Astrup, J. A. 1996. Criteria document for 1,1,1-Trichlorethane. CEC. Occupational exposure limits. 54 pp.
3. Attorney General of New York State, Environmental Protection Bureau. 2000. The Secret Ingredients in Pesticides: Reducing the Risk. Available at <http://www.mindfully.org/Pesticide/Inerts-Pesticides-NY-AG-May00.htm>
4. Barr, D. B., Needham, L. L. 2002. Analytical methods for biological monitoring of exposure to pesticides : a review. Journal of Chromatography B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences. 1-2 : 5-29.
5. Berlin, K., Johanson, G. and Lindberg, M. 1995. Hypersensitivity to 2-(2-butoxyethoxy) ethanol. Contact Dermatitis. 32 : 54.
6. Calvery, H. O. and Klumpp, T. G. 1939. "The toxicity for human beings of diethylene glycol with sulfanilamide". South Med. J. 32 : 1105-1109.
7. Caroline Cox. 1999. Inert Ingredients in Pesticides : Who's Keeping Secrets. Available at <http://www.usersafe.com/Pesticides/about%20inerts.htm>
8. Van Ketel W.G. 1976. Allergic contact dermatitis from propellants in deodorant sprays in combination with allergy to ethyl chloride. Contact Dermatitis. 2 : 115-119.
9. Department of Health and Human Services. 2006. National Toxicology Program : Diethylene glycol monobutyl ether. Available at <http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=E87C7AAB-BDB5-82F8-F365035BCF734484#1>
10. ECETOC working group. 1990. ECETOC Joint Assessment of Commodity Chemicals: Dichloromonofluoromethane. 16 : 20.
11. ECETOC working group. 1989. ECETOC Joint Assessment of Commodity Chemicals : Monochlorodifluoromethane. 9 : 63.
12. U. S. Environmental Protection Agency. 2006. Website of Inert Ingredient in Pesticide Products. Available at <http://www.epa.gov/opprd001/inerts/>
13. Hougaard, K., Ingvar, M., Wieloch, T. and Siesjö, B. K. 1984. Cerebral metabolic and circulatory effects of 1,1,1-trichloroethane, a neurotoxic industrial solvent. 1. Effects on local cerebral glucose consumption and blood flow during acute exposure. Neurochemical Pathology. 2 : 39-53.
14. Kenneth Green, D.Env. 2000. Phthalate and Human health : Demystifying the Risks of Plastic-softening Chemicals. Available at <http://www.reason.org/peg2.html>
15. Kimmel. C. A. 1996. Reproductive and developmental effects of diethylene and triethylene glycol (methyl-, ethyl-) ethers. Occup Hyg. 2 : 131-151.

16. Laws, S. C., Carey, S. A., Ferrell, J. M., Bodman, G. J. and Cooper, R. L. 2000. Estrogenic activity of octylphenol, nonylphenol, bisphenol A and methoxychlor in rats. *Toxicol. Sci.* 54 : 54-167.
17. Lessard, Y., Desbrousses, S., and Paulet, G. 1977. Cardiac arrhythmia in rabbits under the action of epinephrine and difluorodichloromethane (FC12). *C. R. Seances. Soc. Biol Fil.* 171 : 883-895.
18. Maltoni, C., Lefemine, G., Tovoli, D. and Perino, G. 1988. Long-term carcinogenicity bioassays on three chlorofluorocarbons (trichlorofluoromethane, FC11 ; dichlorodifluoromethane, FC12; chlorodifluoromethane, FC22) administered by inhalation to Sprague-Dawley rats and Swiss mice. *Ann N Y Acad. Sci.* 534 : 261-282.
19. O'Brien, K. L., Selanikio, J. D., Hecdivert, C., Placide, M. F., Louis, M., Barr, D. B., Barr, J. R., Hospedales, C. J., Lewis, M. J., Schwartz, B., Philen, R. M., St Victor, S., Espindola, J., Needham, L. L. and Denerville, K. 1998. "Epidemic of pediatric deaths from acute renal failure caused by diethylene glycol poisoning". *JAMA.* 279 : 1175-80.
20. OECD SIDS Initial Assessment Report for Adipic acid, bis(2-ethylhexyl) ester, 2000. Available at [http : //www.inchem.org/documents/sids/sids/103231.pdf](http://www.inchem.org/documents/sids/sids/103231.pdf)
21. OECD SIDS Initial Assessment Report for Hydroquinone, 2002. Available at [http : //www.inchem.org/documents/sids/sids/123319.pdf](http://www.inchem.org/documents/sids/sids/123319.pdf)
22. Okuda, M., Kunitsugu, I., Kobayakawa, S. and Hobara, T. 2001. Inhibitory effect of 1,1,1-trichloroethane on calcium channels of neurons. *J. Toxicol. Sciences.* 26 : 169-176.
23. The Health Council of the Netherland. 2004. Health-based Reassessment of Administrative Occupational Exposure Limits of 2-chlorotoluene.
24. U.S. Dept. of Health and Human Services. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 1990. Toxicological profile for Chlorobenzene.
25. U.S. Dept. of Health and Human Services. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 1999. Toxicological profile for Ethylbenzene.
26. U.S. Dept. of Health and Human Services. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 1997. Toxicological profile for Ethylene glycol and propylene glycol.
27. U.S. Dept. of Health and Human Services. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 1999. Toxicological profile for n-Hexane.
28. U.S. Dept. of Health and Human Services. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2000. Toxicological profile for toluene.
29. U.S. Dept. of Health and Human Services. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2005. Toxicological profile for total xylenes.
30. Wax. P. 1995. "Elixirs, diluents, and the passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act". *Ann. Intern. Med.* 122: 456-61.

表 1. 美國市場成品農藥含佐劑調查表

Table 1. Summary of U. S. market surveys of inerts in some commonly available pesticide products

Item	Year		
	1990	1997	1999
Total products examined	85	81	113
Product containing:			
99% or more inerts*	33%	57%	48%
95% or more inerts	71%	70%	72%
90% or more inerts	76%	78%	90%
Less than 50% inerts	2%	5%	2%
Some inerts identified on label		15%	10%
All inerts identified on label		0%	0%

* % of inert ingredients in pesticide products

表 2. 第 1 類佐劑毒性一覽表

Table 2. Overview: toxicities of list 1 inert ingredients

Name / Toxic effects	Irritation	Immunotoxicity		Neurotoxicity
		HS	IS	
Adipic acid, bis(2-ethylhexyl) ester				
Benzene, chloro	+		+-	+
Ethylene glycol monoethyl ether	+			+
Hexane	+	+		+
Hydroquinone	+			
Isophorone	+		+	+
Phenol	+			+
Phthalic acid, bis(2-ethylhexyl) ester	+			

+ : toxic effects proved +- : more evidence needed ? : data inadequate

HS : hypersensitivity ; IS : Immunosuppression

表 3. 第一類佐劑毒性一覽表(續)

Table 3. Overview: toxicities of list 1 inert ingredients (con.)

Name / Toxic effects	Mutation	Carcinogen	RT	DT
Adipic acid, bis(2-ethylhexyl) ester		+		+
Benzene, chloro		?		
Ethylene glycol monoethyl ether				+
Hexane			+	+
Hydroquinone	+	+		+
Isophorone				
Phenol		+		+
Phthalic acid, bis(2-ethylhexyl) ester				

+ : toxic effects proved +- : more evidence needed ? : data inadequate

RT : Reproductive toxicity ; DT : Developmental toxicity

表 4. 第 2 類農藥佐劑的各種毒性一覽表

Table 4. Overview: toxicities of list 2 inert ingredients

Name/ Toxic effects	Irritation	Immunotoxicity		Neurotoxicity
		HS	IS	
Acetonitrile	+			+
Butyl methacrylate	+	+		
4-Chloro-3,5-dimethylphenol	+	+		
2-chlorotoluene	+			+
o-Cresol	+	+		+
Cyclohexane	+			+
Cyclohexanone	+	+		+
Diallyl phthalate	+			+
Dibutyl phthalate	+	+-		+-
Dichlorodifluoromethane	+	+		+
Dichloromonofluoromethane	+	+		+
Dichlorophene	+	+		
Diethanolamine	+	+		
Diethylene glycol monobutyl ether	+	+		+
Diethylene glycol monoethyl ether	+	+		+
Diethylene glycol monomethyl ether	+	?		
Diethyl phthalate	+	+-		
Dimethyl phthalate	+	?		
Distillates (petroleum), hydrotreated middle	+			+

Name/ Toxic effects	Irritation	Immunotoxicity		Neurotoxicity
		HS	IS	
Distillates (petroleum), hydrotreated light	+			+
Ethylbenzene	+		?	+
Fuels, diesel	+	+		+
Fuel oil, No. 2	+	+		+
Fuel oil, No. 4	+	+		+
Fuel oil, No. 6	+	+		+
Fuel oil, residual	+		+ -	+
Mesityl oxide	+		+	+
Methyl ethyl ketoxime	+			+
Methyl methacrylate	+	+		
Monochlorodifluoromethane	+			+
Nitromethane	+	+		+
Propylene glycol monobutyl ether	+	+		
Solvent naphtha (petroleum), heavy aromatic	+	+ -		+
Solvent naphtha (petroleum), light aromatic	+	+		+
Stoddard solvent	+			+
Toluene	+		?	+
1,1,1-Trichloroethane	+			+
Trichlorofluoromethane	+	+		+
Triethanolamine	+	+		
Xylene	+		?	+

+ : toxic effects proved + - : more evidence needed ? : data inadequate

HS : hypersensitivity ; IS : Immunosuppression

表 5. 第 2 類佐劑毒性一覽表(續)

Table 5. Overview: toxicities of list 2 inert ingredients (con.)

Name/ Toxic effects	Mutation	Carcinogen	RT	DT
Acetonitrile	+		+	
Butyl benzyl phthalate		+ -	+	+ -
Butyl methacrylate			+	
4-Chloro-3,5-dimethylphenol		?	+	
2-chlorotoluene			+ -	+
o-Cresol	+ -	?		+ -
Cyclohexanone	?			+ -

Name/ Toxic effects	Mutation	Carcinogen	RT	DT
Diallyl phthalate	+-			
Dibutyl phthalate		+-	+	+
Dichlorophene	+		+-	
Diethanolamine		+		+
Diethylene glycol monobutyl ether			+	+
Diethylene glycol monoethyl ether			+	+
Diethylene glycol monomethyl ether		?	+	+
Diethyl phthalate		+		
Distillates (petroleum), hydrotreated middle	+			
Distillates (petroleum), heavy naphthenic	+	+		
Distillates (petroleum), light naphthenic	+	+		
Distillates (petroleum), heavy paraffinic	+	+		
Distillates (petroleum), light paraffinic	+	+		
Ethylbenzene		+-		+
Fuels, diesel	+-	+		
Fuel oil, No. 2		+		
Fuel oil, No. 4	+	+		
Fuel oil, No. 6	+	+		
Fuel oil, residual	+	+		+
Methyl ethyl ketoxime	+-	+	+	+
Methyl methacrylate				+-
Monochlorodifluoromethane	+-	?		
Nitromethane		+	+-	
Nonylphenol			+	
Solvent naphtha (petroleum), heavy aromatic			+?	+-
Solvent naphtha (petroleum), light aromatic				+
Trichlorofluoromethane			+	
Triethanolamine		+		+-
Toluene		?	+-	+
Xylene			+	+

+ : toxic effects proved +- : more evidence needed ? : data inadequate

RT : Reproductive toxicity ; DT : Developmental toxicity

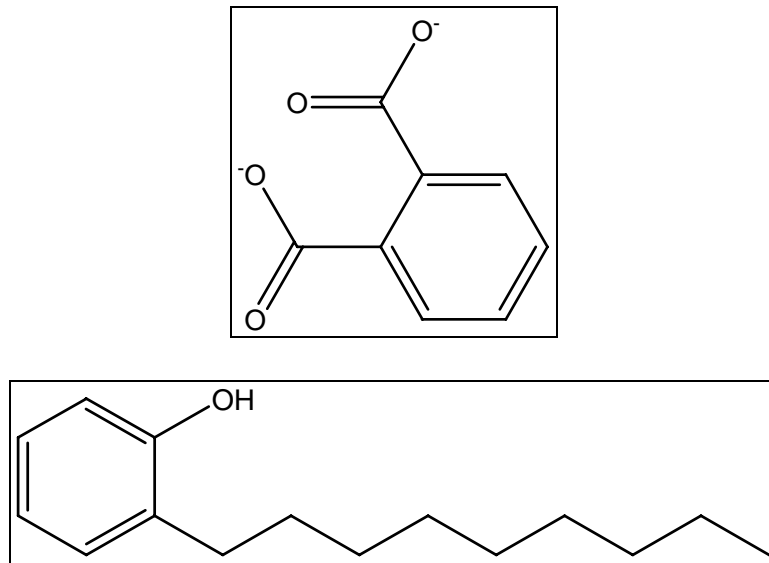


圖 1. 一般磷苯二甲酸酯(上)與壬基苯酚(下)的化學結構。
Figure 1. Structures of phthalate (above) and nonylphenol (below).

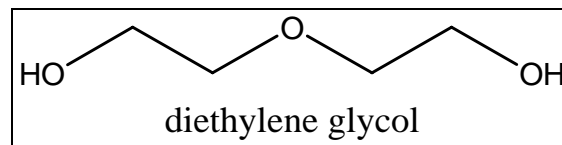


圖 2. 二乙二醇的化學結構。
Figure 2. Structure of diethylene glycol.