

農藥理化性及毒理試驗準則 暨等同性評估原則

農藥化學組 蘇俞丞

102年12月20日

為加速農藥登記時效，
避免重複試驗並兼顧農藥安全之目的，
修正農藥理化性及毒理試驗項目。

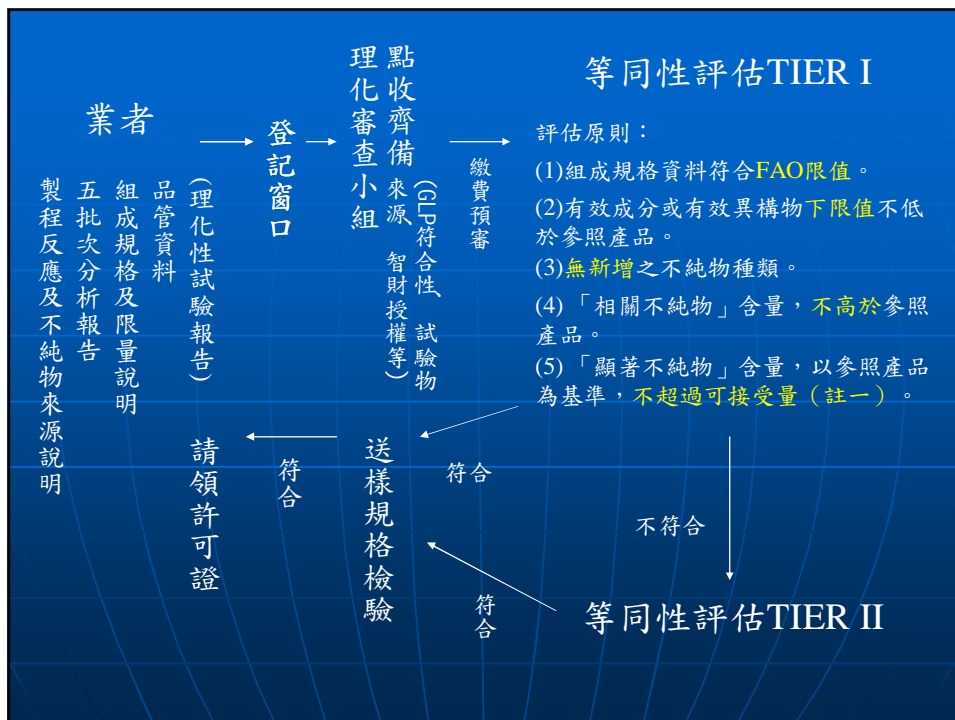
- 新增等同性評估原則之規定，符合者得減免毒理試驗項目。
- 簡化理化性及毒理試驗之需求項目。
- 配合國際保護蜜蜂趨勢。

農藥原體等同性評估 (理化性評估原則)

申請已核准登記之原體時，

屬不同生產來源(包括不同地點；不同批次
產能或設備規模；不同製程、條件；不同
原料規格、來源)

時，應提供其製程、五批次組成分析報告
及不純物來源說明，進行等同性評估。



註一、顯著不純物可接受之增加量如下所示：

參照產品 顯著而非相關不純物上限值	替代產品 可接受之最大增加量
≤ 6 g/kg (0.6%)	3 g/kg (0.3%)
> 6 g/kg	上限值之50%

當參照產品之不純物上限值 ≤ 6 g/kg (0.6%) 時，則替代產品之不純物上限值為參照產品不純物上限值 + 3 g/kg (0.3%)；

當不純物上限值 > 6 g/kg 時，替代產品之不純物上限值為參照產品不純物限值 + (不純物限值 * 50%)。

例：0.4 % + 0.3% = 0.7%

0.8% * (1+50%) = 1.2%

Sanco/10597/2003-rev.7 final 12.
2005.

農藥原體等同性評估 (理化性評估原則)

- n 已提交製程、不純物來源說明及五批次分析報告，得繳費預審。
- n 如暫缺理化性試驗報告，擬俟規格比對結果後補交者，宜請考量分段提交資料所衍生增加之審查費用及時程。

農藥研發成果發表暨登記作業研討會

農藥理化性及 毒理試驗準則暨等同性評估原則

應用毒理組 蔡韙任 組長

2013.12.20

修訂重點：

一、明訂理化性與毒理試驗要求項目：

- 混合劑需求/水生生物毒性
， 蜜蜂毒性



二、增訂原體等同性評估（SANCO/10597）：

可能面臨面題：等同性評估比對（參考）的農藥原體
在國內無完整資料時？

三、增訂生化農藥之費洛蒙之要求項目：

- 已知SCLPs結構類似或同一群者可免
， 用量超過375g/ha/year的安全需求

等同性評估

1. 申請已核准登記之原體時，其屬不同生產來源(不同地點、批次產能或設備規模、不同製程、條件或不同原料規格、來源)時，得提供其製程、五批次組成分析報告及不純物來源說明，進行等同性評估。
2. 農藥原體不符合等同性評估時，依其新不純物或不純物增量程度，應依規定提供毒理試驗項目。

不符合等同性/毒理資料需求1

農藥原體登記滿8年時所需繳交毒理資料比較表

項目	舊制	新制
需經等同性評估	未強迫	是
毒理試驗需求項目 是否固定	是 1.口服/皮膚/呼吸 急毒性 2.三項致變異性	否
毒理試驗需求 依不純物含量而定	否	是

不符合等同性/毒理資料需求2

農藥原體登記滿8年時所需繳交毒理資料比較表

項目	舊制	新制
不純物含量 ≥0.1~1%	NA	三項致變異性
不純物含量 ≥1~5%	NA	1. 三項致變異 2. 口服急毒性 3. 皮膚過敏性 4. 出生前發育毒性
不純物含量 ≥5%	NA	1. 三項致變異 2. 口服急毒性 3. 皮膚過敏性 4. 出生前發育毒性 5. 28天或90天餵食亞急或亞慢毒性試驗

不符合等同性/毒理資料需求3

項目	對應測試指引(guideline)	備註
細菌基因逆向變異試驗 (基因致變異性試驗)	OECD test guideline 471 EPA OPPTS 870.5100	新準則必備
	OECD test guideline 480 <small>很少用</small> EPA OPPTS 870.5140, 5250	
哺乳動物細胞微核試驗 (染色體致變異性試驗)	OECD test guideline 487	新準則必備
	OECD test guideline 473,476 EPA OPPTS 870.5375,5300	
小鼠紅血球微核試驗 (染色體致變異性試驗)	OECD test guideline 474 EPA OPPTS 870.5395	新準則必備
	OECD test guideline 475,483,485 EPA OPPTS 870.5385,5380,5460	
細胞姊妹染色體交換試驗 枯草桿菌重組檢定試驗 (DNA致變異性試驗)	OECD test guideline 479 <small>2014.4.2</small> EPA OPPTS 870.5900	新準則非必備 (視情況需要)

不符合等同性/毒理資料需求4



項目	對應測試指引(guideline)	備註
動物出生前發育毒性 (一種動物-大鼠)	OECD test guideline 414 EPA OPPTS 870.3700	新準則適用
28天餵食亞急毒性試驗	OECD test guideline 407 EPA OPPTS 870.3050	新準則適用

混合劑之毒理資料需求

必備：

口服急毒性

皮膚急毒性

眼刺激性

視情況：

呼吸急毒性

皮膚刺激性

皮膚過敏性

混合劑之有效成分、其他成分均在各已登記單劑成品農藥組成分範圍內者，則可免。

1. A藥劑A1.A2.A3其他成分
B藥劑B1.B2其他成分
2. (A+B) 混合劑含有其他成分A1.A2.A3. B1.B2等5種組合則可免
- 3.不在A1.A2.A3. B1.B2 時則需繳交。

水生生物毒性試驗需求



1. 申請原體者提供原體試驗，使用於水域時，應另提供成品試驗資料。

- 淡水魚類急毒性 (Freshwater fish LC50, 96小時)
- 淡水無脊椎生物急毒性 (Freshwater invertebrate EC50, 48小時)



2. 原體魚毒高時 (LC50<0.5mg/L)，需加註警語或提供成品魚毒試驗資料。

3. 提供水生生物之生活週期試驗 (life cycle study)(原體)，成品農藥登記使用於(水稻/芋/茭白筍/蓮/菱角/荸薺等)水生作物

- 對水生生物毒性屬劇毒者(LC50或EC50 \leq 1 mg/L)
- 對水生生物毒性屬中等毒者 (1 < LC50或EC50 \leq 10 mg/L)，且具有生物蓄積性或具水中持續性($K_{ow} \geq 1000$ 或水中半生期 >4天或BCF >100)
- 對水生生物毒性屬輕毒者 (10 < LC50或EC50 \leq 100 mg/L)，且具有具水中持續性($K_{ow} \geq 1000$ 且水中半生期 >4天)。



- **OCSP 850.1300- Daphnid Chronic Toxicity Test**
- **OECD 211- Daphnia magna Reproduction Test**

費洛蒙毒理資料需求

訂定每年375g/ha數值

• 依1994年美國環保署(40 CFR 180.1124及40 CFR 180.1153法規)及OECD (Guidance for Registration Requirements for Pheromones and Other Semiochemicals Used for Arthropod Pest Control, 2002)文件資料。

• 此劑量的訂定為考量最大實際合理的使用量，等同於自然環境中非目標生物繁殖期的釋放量，此劑量下對人類或環境並無不良影響。

其他修訂

1. 眼比皮膚敏感，在眼刺激性達**中度刺激**，需皮膚刺激性。
2. 配合國際指引『OECD 452與EPA OPPTS 870.4150』齧齒類慢性餵食試驗**最低試驗期間得為12個月**。
3. 配合國際慣用稱呼，將「鼯鼠」改為「**小鼠**」；「畸形性」修正為「**出生前發育**」毒性及「無可見毒害劑量“NOEL”」與「每日可接受攝食量“ADI”」。
4. 配合國際趨勢【美國環保署USEPA於2009年公告11種荷爾蒙干擾作法試驗指引】要求具荷爾蒙干擾作用疑慮的藥劑提出進一步的毒理資料。
5. 依『OECD 417與EPA OPPTS 870.7485』當藥劑於糞材中**排泄大於20%**時需提供吸收試驗。

農藥登記之毒理試驗報告內容要求指引 預告指引-新劑型及原體滿8年者



1. GLP研究報告/一般要求 特定要求

凡涉及脊椎動物試驗且試驗單位在國外者，應另提供動物飼育設施、動物照護證明或實驗動物照護及使用委員會 (Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC) 同意書。

2.口服急毒性試驗 7.皮膚過敏性

固定劑量致毒性推定法
(Fixed Dose Procedure)
固定劑量致死推定法
(Acute Toxic Class Method)
定比劑量致死推定法
(Up and Down Procedure)

天竺鼠加佐劑過敏檢測法 (Guinea pig maximization test)
天竺鼠無佐劑過敏檢測法 (Buehler test)
小鼠局部淋巴結細胞增殖分析法
(Local Lymph Node Assay)

3.皮膚急毒性

8.致變異性

4.眼刺激性

細菌基因逆向變異試驗
哺乳動物細胞微核試驗
哺乳動物細胞染色體畸變試驗
哺乳動物紅血球 (或骨髓) 細胞微核試驗
哺乳動物骨髓染色體畸變試驗

5.皮膚刺激性

6.呼吸急毒性

傳統求取LC₅₀法
濃度×時間法

9.水生生物毒性

淡水魚類急毒性試驗
淡水無脊椎生物急毒性試驗



農藥理化及毒理試驗準則修訂後 對蜂毒之新增資料要項需求說明

謝再添
藥毒所應用組

緣起

- 因應國際間農藥使用對蜂毒之注意（如歐盟執委會針對蜜蜂衝擊較大之殺蟲劑如益達胺、可尼丁及賽速安等3種新菸鹼類殺蟲劑，懷疑其為蜜蜂 (*Apis mellifera*) 神秘消失之重要原因，已明確決定於2013年7月起禁用此3種殺蟲劑於玉米、油菜及向日葵等蜜源植物之授粉期間，禁用時間至少二年；另外與新菸鹼類殺蟲劑具相似殺蟲機制之芬普尼在美國亦考慮禁用於相關蜜源植物上使用）。
- 國內綠色環保組織對政府呼籲之回應。

試驗準則第三條附件二附表一、附表二

修訂後，視情況而定，提供下列資料				修訂前
蜜蜂成蟲口服急性毒性試驗	對蜜蜂幼蟲口服急性毒性試驗	對蜜蜂毒性之成品田間試驗報告	殘留農藥對蜜蜂毒性試驗	蜜蜂毒性
蜜蜂成蟲接觸急性毒性試驗				

試驗準則第三條附件二附表一備註24

修訂後	修訂前
<p>(1) 除對授粉昆蟲危害風險低之使用方法免提供外，凡使用於田野環境者，必須提供原體48小時 LD_{50,contact} 及 LD_{50,oral}</p> <p>(2) 施用對象為蜜/粉源植物或使用方法易因飄散造成蜜/粉源植物、養蜂環境污染者，需提供成品農藥對蜜蜂成蟲接觸急性毒性試驗資料。</p>	<p>(1) 農藥劑型為粒劑者，免提供此項試驗資料。</p> <p>(2) 作物為蜜源植物時需提供蜜蜂接觸急性毒性試驗，試驗以原體為試驗物質。</p>

試驗準則第三條附件二附表一備註24

修訂前蜜源植物範圍

稻、玉米、高粱、蕎麥、柑桔、龍眼、荔枝、西瓜、香瓜、文旦、蓮霧、枇杷、楊桃、番石榴、梅、李、桃、紅龍果、梨、草莓、油茶樹、油菜、紫雲英、田菁等24種。

修訂後之蜜/粉源植物範圍

蜜源植物	粉源植物	蜜源&粉源植物
蕎麥、柑桔、龍眼、荔枝、瓜類作物、柳橙、文旦、蓮霧、楊桃、番石榴、梅、李、桃、梨、草莓、茶、油茶、油菜、紫雲英、田菁、鬼針草共21種	稻、玉米、高粱、小米、小麥、大麥、咸豐草、白花鬼針、葡萄、鹽膚木 共10種	枇杷、大波斯菊、大花咸豐草、向日葵、金棗(金柑)、檸檬、蘆筍、甘藍菜、小白菜、花椰菜、七里香、白千層、銀合歡、烏桕 共14種

試驗準則第三條附件二附表一備註25

修訂後	修訂前
農藥有效成份會對蜜蜂產生死亡以外之影響（如生殖發育、生長調節或其他慢性危害者）須提供試驗報告。	----

試驗準則第三條附件二附表一備註26

修訂後	修訂前
<p>(1) 以對蜜蜂成蟲之農藥成品接觸急性毒性、農藥原體口服急性毒試驗報告及田間施藥劑量，計算風險商數(RQ)，當RQ ≥ 50：需提交成品對蜜蜂之田間試驗報告 (semi-field or field study)或對於蜂巢生殖、發育等之試驗報告。</p> <p>(2) 成品農藥中添加之其他成份如已知對蜂毒較高、或混合之有效成份與其他成份對蜂毒可能具協力或加成作用時，需提供該成品對蜜蜂之田間試驗報告，或國際認可之試驗規範所完成之試驗報告。</p>	<p>24、(3)如蜜蜂接觸毒性LD₅₀ < 2ug / bee 時，應再提供藥劑噴灑對蜜蜂毒性試驗，試驗以成品為試驗物質。</p>

RQ(風險商數) 之評估

- 由每公頃農藥有效成份最大施用量(g a.i./ha)與半數致死劑量LD₅₀(ug a.i./bee) 之比值推估而得。
- 半數致死劑量LD₅₀(ug a.i./bee)：採成品接觸急性毒及原體口服急性毒兩者任選一種。
- 舉例說明：培丹50%SP登記於水稻瘤野螟，其公頃用藥量為0.8-1公斤，換算為公頃有效成份最大施用量為500公克a.i.，其對蜜蜂之LD_{50,contact/48h}=3 ug/bee，其RQ=500/3=166.7。
- 又如待克利24.9%SC登記於水稻紋枯病，其公頃用藥量為0.33公斤，換算為公頃有效成份最大施用量為82.2公克a.i.，其對蜜蜂之LD_{50,contact/48h}=100 ug/bee，其RQ=82.2/100=0.82

試驗準則第三條附件二附表三

修訂後 (備註9)	修訂前 (備註7)
<p>除對授粉昆蟲危害風險低之使用方法免提供外，凡使用於田野環境者，必須提供原體對蜜蜂致病性試驗資料。</p> <p>成品農藥中添加之其他成份已知對蜂毒較高，需提供該成品對蜜蜂接觸急性毒性試驗資料。(視情況而定檢送資料)</p>	<p>使用於蜜源植物必備。(新有效成份視情況而定，其他B、C、D類不需檢送)</p>