

毒物動力學於農藥毒理評估之應用

廖俊麟^{1*}、李懿庭¹、蔡建任¹

摘要

廖俊麟、李懿庭、蔡建任。2021。毒物動力學於農藥毒理評估之應用。臺灣農藥科學 10 : 1-28。

毒物動力學 (toxicokinetics) 是探討化學物質經暴露後在人體內經由吸收 (absorption)、分佈 (distribution)、代謝 (metabolism) 及排泄 (excretion) 的過程，常簡稱為 ADME，可應用於評估包括農藥等具毒性疑慮之外來物質。本文以探討農藥經攝食途徑之評估為主，簡要介紹相關測試之試驗方法及闡述評估原則。首先關於「吸收」評估上會進行時間進程研究 (time course studies)，以瞭解藥劑於血液中的濃度－時間變化，並再配合排泄試驗結果得到口服吸收率數據，以瞭解農藥於體內經口吸收的速率及程度；在「分佈」評估上會檢測投藥後於體內不同組織分佈情形，作為確認引起毒性之標的器官 (target organ) 所使用，相關數據亦可瞭解藥劑在體內的蓄積性質；在「代謝」評估上會配合所獲得的排泄物及血液檢體，進行殘留主成分或代謝物的分析及比較，可釐清試驗物於動物體內的代謝路徑及瞭解相關代謝反應是否具劑量或性別差異等；在「排泄」評估上會配合所獲得的排泄物包括尿液、糞便及膽汁等檢體進行殘留分析，以瞭解藥劑吸收後主要的排泄方式及排泄速率。除對於 ADME 等關鍵流程說明外，本文亦舉例說明如何將相關毒物動力學資訊應用於農藥的毒理風險評估上，可作為釐清農藥之作用機制以及將關鍵的暴露劑量效應關係 (dose response) 連結之參考依據。應用毒物動力學試驗數據還可協助其他毒理試驗設計，尤其在於劑量之選擇，現今國際已發展了動力學衍生最大劑量 (kinetically-derived maximum dose, KMD) 評估概念以嘗試替代傳統最大耐受劑量 (maximum tolerance dose, MTD) 評估，除了可增加與人體危害風險預測能力外，還可減少非必要的動物使用，符合目前國際追求實驗動物福祉 3R 的趨勢。透過本文之回顧性研究以期促使國人對於農藥等化學品之毒物動力學評估有更深入之瞭解，並以此科學探討作為精進毒理風險評估技術之基礎。

關鍵詞：農藥、毒物動力學、代謝、動力學衍生最大劑量

接受日期：2021 年 6 月 8 日

* 通訊作者。E-mail: clliao@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

毒物動力學是以藥物動力學 (pharmacokinetics) 理論作為基礎，利用建立數學模型進而探討化學物質經暴露後，在人體內歷經吸收、分佈、代謝及排泄的過程，一般常簡稱為 ADME⁽⁴⁵⁾。毒物動力學可應用於評估廣泛化學品並針對具有暴露及毒性疑慮者，會與毒物效力學 (toxicodynamics) 作連結，其目的在於協助農藥等化學品之毒理風險評估及其他應用等^(10, 12, 16, 33, 36, 42, 45, 51, 62)，主要用途包括 (1) 將暴露劑量與效應關係的關鍵連結、(2) 幫助釐清其作用機制 (mode of action)、(3) 確認引起毒性之標的器官、(4) 提供是否具備生物累積性 (bioaccumulation) 之證據、(5) 獲得農藥在體內進行生物轉化 (biotransformation) 的訊息及路徑、(6) 作為其他毒性試驗 (如亞急性至慢毒性) 之劑量設計參考，或用以減少不必要的動物試驗、(7) 提供對於急性中毒治療方針的考量、(8) 建立以生理為基礎之毒物動力學模型 (physiologically based toxicokinetic model, PBTK) 及 (9) 作為農藥之取食風險殘留定義 (residue definition for dietary risk assessment) 評估之參考⁽²⁶⁾，相關數據可協助釐清動物代謝試驗所評估代謝物，是否已可囊括植物代謝試驗出現關注之主要殘留代謝物。藥物動力學則是探討治療用藥為主，並與藥物效力學

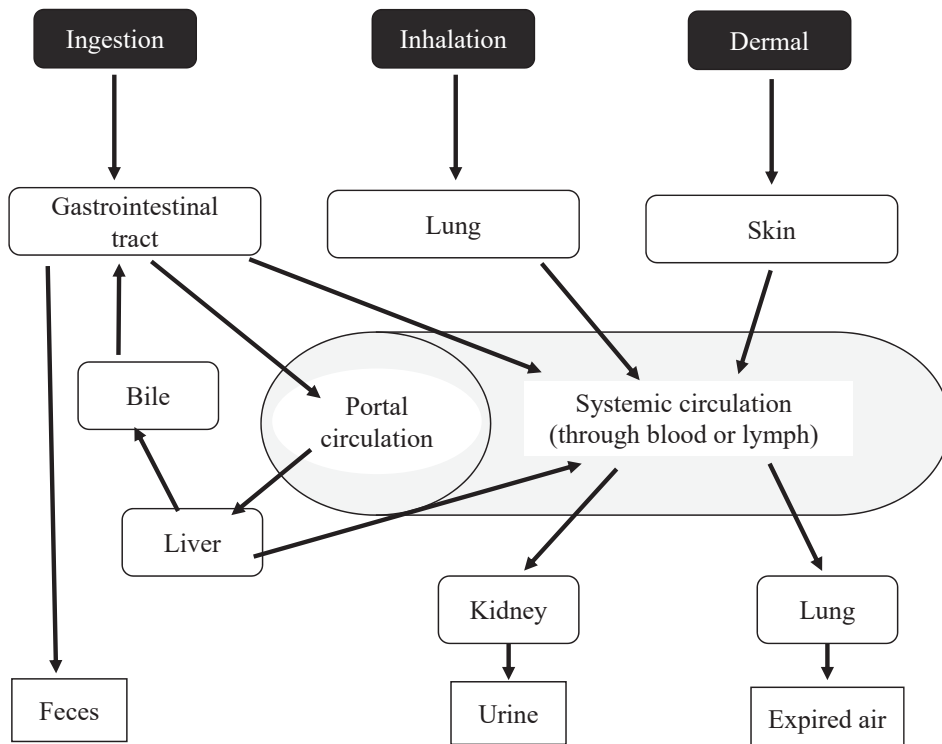
(pharmacodynamics) 作連結，其目的除安全性評估外，主要在於規劃臨床試驗及評估藥物於臨床治療方針的應用等⁽⁶¹⁾。相較毒物效力學是瞭解化學品暴露對於生物體產生的效應 (response)，毒物動力學是瞭解生物體如何利用體內的免疫、消化、排泄、循環等系統處理暴露之化學品的過程，兩者是影響化學品暴露後在動物體產生毒性嚴重程度的關鍵，尤其是在評估不同物種或個體間對於化學品毒性感受程度差異的主要原因，因此相關數據常作為風險評估之個體或途徑外推 (extrapolation) 考量因子所參考，其試驗結果對於藥物的研發、風險評估及應用上皆扮演不可或缺的角色^(10, 56, 59)。

以農藥之毒理風險評估而言，根據我國農藥管理法之理化性及毒理試驗準則⁽²⁾，針對最常使用之有機化學製劑申請要件，申請新有效成分應繳交生物代謝試驗文件，包括動物代謝及植物代謝報告，其中的動物代謝部分主要即為評估農藥有效成分毒物動力學數據的資料。由於農藥之常態暴露途徑包括消化道攝食、呼吸道吸入或皮膚接觸等方式而可能進入人體 (圖一)⁽⁵¹⁾。對於普遍消費者而言，以攝食到農藥殘留的農產品作為主要暴露途徑；而包括農藥生產工廠的操作人員、農民等農藥施用人員、於農田執行採收等其他工作或周圍環境生活居民的暴露來源，則可能尚包括吸入或皮膚接觸等途徑。不同的暴露途徑會影響藥劑吸收的速率及程度，進而影響毒性反應的嚴重程度，也因此針對

不同投藥途徑的毒性試驗結果，在數據解讀上應考量不同途徑的動力學差異，才能精準評估，尤其在對農藥評估上，使用常態暴露途徑的結果應是作為最主要參考的依據。本文將針對農藥等化學品於毒物動力學評估上，以攝食途徑為主，簡要介紹相關測試之試驗方法，依序對於吸收、分佈、代謝及排泄等關鍵流程及基礎數據的解讀進行介紹，以及如何將相關毒物動力學的資訊應用於農藥的毒理風險評估進行說明，期望促使讀者對農藥在此方面評估上能有更深層認識。

毒物動力學試驗之執行

針對農藥等化學品物質之實驗動物毒物動力學試驗執行上，因通常涉及放射線標記同位素的使用，對於試驗之操作包括放射線物質的儲存、調配、投予或對於相關有接觸放射線物質的試驗材料廢棄上，皆需要具備合乎規定的實驗室、操作儀器設備、操作流程及具相關放射性物質操作執照的人員^(1, 5)，以國內大多實驗室而言，普遍無法執行，故以下只簡要介紹相關試驗之研究流程供初步瞭解。



圖一、農藥之常態吸收與排泄途徑⁽⁵¹⁾。

Fig. 1. Common absorption and excretion routes of pesticides⁽⁵¹⁾.

依據經濟合作暨發展組織 (Organization for Economic Cooperation and Development, OECD) (編號: OECD test guideline 417) ⁽⁴⁵⁾ 及美國環保署 (United States Environmental Protection Agency, US EPA) ⁽⁵⁴⁾ (編號: OPPTS 870.7485) 公開之毒物動力學試驗指引，考量不同的化學品主管單位對於所關注的評估方針及想獲得的測試終點可能有所差異，因此主管單位可依據各自需求而針對相關毒物動力學試驗評估流程，制定其應具備要點 ⁽¹²⁾。以農藥而言，除非有證據顯示使用其他品種動物具備更高的人體風險相關性等特殊原因，於毒物動力學試驗中最常使用的動物品種為大鼠，其品系應與其他毒理試驗所使用大鼠一致，每劑量組最少使用 4 隻同性別動物，當有其他毒理試驗顯示有性別差異之毒性反應時，應使用 2 種性別進行。相較其他毒理試驗最大差異在於試驗物應經同位素放射性標記，可有效提高檢測方法的專一性及靈敏度，尤其代謝試驗常需要鑑定非常微量的代謝物殘留，包括定性其結構及定量殘留數據等。相關試驗最常使用的標記物為 ¹⁴C，以放射活性標記的純度應至少大於 95%，並應標記於不易代謝分解的試驗物官能基上，倘若標記於容易代謝比如水解反應的官能基上，則 ¹⁴C 標記即可能於早期離開主成分 (parent compound) 而不利追蹤分析藥物在體內的代謝路徑。

毒物動力學試驗的規劃上一般會包括前試驗 (pilot study) 及主試驗 (main

study)，在前試驗通常只進行 1 個劑量且單次投予的初步研究；而主試驗則會至少包括 2 個劑量 (低及高)，以利釐清劑量反應關係，無論低或高劑量皆應使用足夠高的劑量，而可以分辨殘留代謝物的種類及比例，並且除單次外還會包括重複劑量投予試驗。在給藥途徑以胃管灌注為主，另外為有效評估藥劑的口服生物可利用率 (bioavailability)，可能會再增加靜脈投予 (intravenous, IV) 的試驗。針對試驗中包括血液、臟器組織及排泄物等檢體經前處理比如進行組織氧化後，會再以液體閃爍計測儀 (liquid scintillation counter, LSC) 量測 ¹⁴C 的放射活性。相關物質含量之殘留數據通常會以 2 種形式呈現，包括殘留量佔投藥劑量百分比 (percentages of administered dose) 或殘留濃度，其計算皆需要檢測物質的放射率，一般以每分鐘衰變數 (disintegrations per minute, dpm) 代表，以及物質的放射活性比度 (specific activity) 等數據 ⁽⁴⁵⁾。有關試驗執行的 ADME 評估要點將在以下分別進行說明，並總結 (表一)。

吸收

以一般執行短期至長期毒理試驗的目的為評估物質的系統性毒性 ^(15, 57)，故扣除部分具備刺激或腐蝕性物質可能在接觸的位置即會產生相關反應外，外來物質經吸收進入人體而經由循環到各分佈器官組織或透過其他上下游路徑後，才會影響產

生毒性症狀。以攝食途徑而言如圖一，外來物質經口服攝入後，會依序通過口腔、食道、胃、小腸及大腸等器官，雖然在口、食道或胃體部的微血管叢已可透過交換而將外來物質吸收，但最主要吸收器官是位於小腸，而口服途徑在通過胃部及小腸時，還會吸收並透過門脈循環 (portal

circulation) 送入肝臟進行代謝，再透過膽汁分泌進入腸肝循環 (enterohepatic circulation) 重新回到消化道或直接進入系統循環中^(43, 51)。因此以口服途徑暴露之外來物質，會先透過消化道包括肝臟酵素、胃酸及微生物作用而將物質進行代謝排除，此作用即為首渡效應 (first pass

表一、應用毒物動力學於農藥危害辨識及試驗策略之評估關鍵^(12, 33)

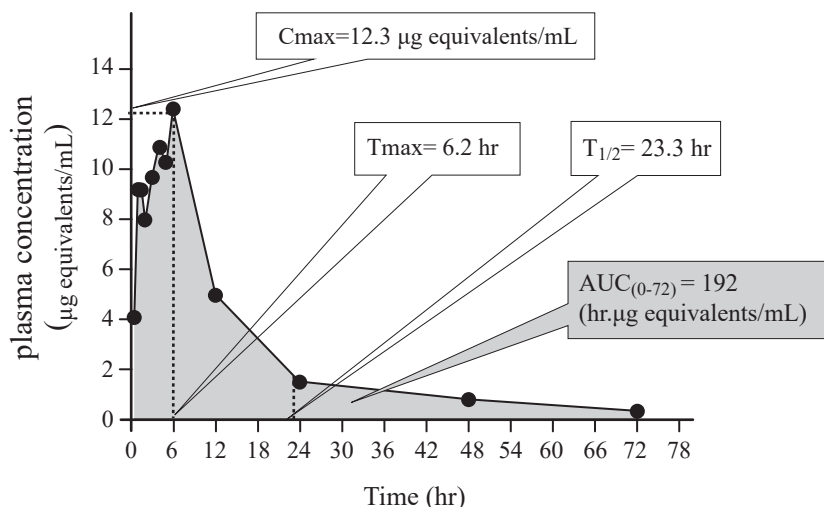
Table 1. Key endpoints and testing strategies used in evaluating hazard identification of pesticide via toxicokinetics (ADME)^(12, 33)

| Endpoint | Key Item | Application for hazard identification and testing strategy |
|--------------|--|---|
| Absorption | <ol style="list-style-type: none"> 1. How much (extent) and how fast (rate) 2. Percent absorption or bioavailability | <ol style="list-style-type: none"> 1. Low absorption may indicate waiving of testing 2. Choice of most relevant route for systemic toxicity testing 3. Low absorption means lowers risk estimate 4. Route-to-route or interspecies extrapolation 5. Low bioavailability may indicate low risk for systemic effects |
| Distribution | <ol style="list-style-type: none"> 1. Where pesticide is distributed (tissue distribution), clarify in specific organs or extensive 2. Whether there is still tissue-residue remaining after studies obviously | <ol style="list-style-type: none"> 1. Indication for organs that will be affected in toxicity studies (target organ) 2. Incorporate in mode of action analysis framework 3. Indication of bioaccumulation |
| Metabolism | <ol style="list-style-type: none"> 1. What metabolite is formed, compare composition with parent compound 2. Description in metabolic pathway | <ol style="list-style-type: none"> 1. Part of kinetic modelling to be used for interspecies, intraspecies, route-to-route and high to low dose extrapolation 2. Residue definition for dietary risk assessment |
| Excretion | <ol style="list-style-type: none"> 1. How fast (rate) 2. Which is the main route | <ol style="list-style-type: none"> 1. Very slow excretion may indicate bioaccumulation 2. Assess relevance of particular species used for effects testing |
| Common point | Is there a species, gender or dose difference | |

effect)，也是影響口服途徑與其他暴露途徑吸收率最大差別原因^(13, 43, 50)。

以農藥等化學品於毒物動力學試驗的吸收評估上，首要須進行物質之動力學(kinetics)測試，也可稱為時間進程研究(time course studies)，主要以單次或重複投藥後，測定藥劑於血液中的濃度－時間變化(concentration-time change in blood)等數據，包括達到血中最高濃度時間(T_{max})、血中最高濃度(C_{max})、血中半衰期($T_{1/2}$)及血中藥物濃度－時間曲線下面積(area under curve, AUC)等參數^(39, 45)。在相關試驗會同時測定血漿(plasma)及全血(whole blood)等血中濃度，而一般而言會以血漿中濃度代表，主要因為全血中有許多會干擾檢測的物質⁽⁵⁰⁾。以某 A 農藥為例，假設經單次口服投予後，測定血中濃度－時間變化(圖二)，X 軸代表

投藥後時間，Y 軸代表測定藥劑於血漿中濃度，可見藥劑的 T_{max} 為投藥後 6.2 小時， C_{max} 為 12.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ， $T_{1/2}$ 為 23.3 小時，而將投藥後 0~72 小時內以積分方式計算 AUC_{0-72} 為 192 $\text{hr}\cdot\mu\text{g}\text{equiv}/\text{mL}$ ，可代表藥劑在此間期內吸收的量，此血液中的濃度－時間變化可判斷為一階動力反應(first order reaction)模式，表示在單位時間內的消除量會與血中藥物濃度成正比，而部分藥劑可能在吸收過程中，因於吸收相(absorption phase)階段早期時大量儲存於膽囊，再逐漸釋放回流至血液中，造成有多個波峰的多階動力反應模式⁽¹³⁾。一般來說農藥達到 T_{max} 的時間越短，代表吸收速率越快，因此也被認為是具有急毒性的潛在證據之一； $T_{1/2}$ 時間越長，代表藥劑在體內存在時間較長，不易排除，也可能較具有蓄積性的潛在風險⁽³³⁾。



圖二、農藥於血中濃度－時間變化(例)⁽⁴³⁾。

Fig. 2. Example of a blood concentration-time profile for a target pesticide⁽⁴³⁾.

透過毒物動力學試驗須再得到藥劑之口服吸收率數據 (percent absorption)，可代表藥劑在體內吸收的程度 (extent)，通常藉由測得藥劑於體內的質量平衡 (mass balance) 包括排泄物及臟器組織等殘留占投藥劑量比例而計算⁽⁴⁵⁾。口服吸收的定義是指藥劑經攝食暴露後，由腸腔進入到門脈再到系統循環的過程，然而並非藥劑的全部投予劑量都會吸收進入循環中，藥劑之部分可能透過消化道經由糞便而直接排除，因此當計算口服吸收率時，應扣除於糞便中或消化道 (gastro-intestinal tract) 的殘留比例，但由於藥劑會經由門脈及腸肝循環而再分泌成膽汁回到消化道，因此當透過一般質量平衡數據無法精確確認口服吸收率時，比如藥劑在糞便中的殘留比例超過 20%，因為糞便的殘留可能部分是由膽汁而來，為釐清其糞便排除率組成，而需要另外計算膽汁排除量或者進行靜脈投予的試驗，其中膽汁排除量之計算須以經膽管插管等外科手術後的動物進行。因此以膽管插管的試驗而言，其計算口服吸收率公式如下：

$$\text{吸收率 (percent absorption)} = \frac{\text{殘留量} [\text{膽汁 (bile)} + \text{尿液 (urine)} + \text{呼氣 (expired air)} + \text{消化道內容物以外的組織連屠體 (tissues and carcass without GI tract contents)}] \div \text{投予劑量 (administered dose)}}{\times 100} \text{ (45)}$$

當進行靜脈投予的試驗，透過相關數據還可計算口服生物可利用性，其定義為

藥劑透過口服吸收後以原形狀態到達系統循環的比例⁽⁴⁵⁾，雖然亦可代表物質經口服吸收進入人體的程度，但與口服吸收率之評估仍有定義的落差，其關鍵在於生物可利用性取決於藥物被吸收的程度外，還包括藥劑到達系統循環仍未被肝臟代謝清除的比例⁽¹³⁾，一般會假設靜脈投予途徑的生物可利用性是 100%，因此口服生物可利用性的計算公式如下：

$$\text{口服生物可利用性 (oral bioavailability, 常用符號 } F \text{ 代表)} = [\text{AUC}_{\text{oral}} \div \text{AUC}_{\text{iv}}] \times [\text{Dose}_{\text{iv}} \div \text{Dose}_{\text{oral}}] \text{ (45)}$$

通常會利用相同劑量分別以口服及靜脈途徑投予後，得到兩者的 AUC 後計算而得。無論口服吸收率或生物可利用性除了可評估藥劑經口服吸收的程度外，還常以路徑外推 (route-extrapolation) 方式作為評估職業暴露農藥風險的每日可接受操作暴露量 (acceptable operator exposure level, AOEL) 所使用^(23, 24)，一般職業暴露會特別關注吸入或皮膚接觸途徑的風險，但是大部分藥劑較缺乏相關途徑的重複劑量試驗，因此在使用口服試驗的推估起點劑量 (point of departure, POD) 外推至相關途徑時，會以較高風險的呼吸途徑暴露進行計算，並以保守方式先假設外來物質藉由吸入進入體內的吸收率為 100%，在進行外推風險時須考量不同途徑吸收率的差異，尤其當物質的口服吸收率小於 80% 時，會進行口服吸收率的校正^(23, 24)，有關 AOEL 其計算公式如下：

每日可接受操作暴露量 (AOEL) (mg/kg/day) = [口服試驗的推估起點劑量 (POD_{oral}) × 口服吸收率 (常以符號 *A* 代表)] ÷ 不確定因子(uncertain factors, Ufs)⁽²³⁾

一般來說口服的吸收率或生物可利用率等係數皆可用於 AOEL 的吸收率校正，但當兩者皆具備時，為更有效評估物質在生物體的體內暴露情形，口服生物可利用率被認為是更精準的⁽⁴⁵⁾。

影響口服吸收速率及程度的因子眾多，以農藥的有效成分本身而言，其物理化學特性的不同是最主要影響因子^(13, 33, 36, 43, 50)，由於藥劑在吸收的過程中須要不斷穿過生物體的細胞膜，主要以被動擴散方式 (passive transport) 為主，決定因子包括：(1) 分子大小，當分子小時吸收能力較高、(2) 脂溶性質，當脂溶性較高時吸收能力較高、(3) 分子帶電荷情形，當分子不易帶電荷，屬於非離子狀態，較不具極性者其吸收能力較高、(4) 酸鹼值 (pH)，其中亨德森－哈塞爾巴爾赫方程式 (Henderson-Hasselbalch equation) 是決定關鍵，可利用藥物之溶解度與 pH 的關係式推得，一般藥劑多屬於中性、弱酸或弱鹼性之有機化合物，其離子化程度受其 pKa (酸性藥物解離常數的負對數值) 以及所在環境狀態的 pH 而定，弱酸性之藥劑在胃較容易吸收，弱鹼性之藥劑則在腸道較容易吸收。以農藥固殺草 (glufosinate) 除草劑而言，其辛醇水分配係數 (Log Kow) 為 -3.9，水溶性高，藥劑容易解離

成極性狀態，也因此口服吸收率較低，約為 10%⁽³¹⁾。以同樣的毒性及投予劑量基準狀態比較下，低口服吸收率一般被視為經口服暴露途徑較不易產生毒性風險。除藥劑有效成分本身的物化特性外，其他影響吸收的因子包括成品佐劑的種類及劑型的差異，例如已知大多的有機磷類 (organophosphorus) 農藥原體之主成分吸收程度皆較高，而根據部分的人體試驗顯示，有機磷類農藥成品的劑型差異卻可以降低其吸收率達 20 至 70%⁽³⁵⁾，另外動物個體本身包括胃排空速率及腸道蠕動性 (比如受到食物存在與否或服用其他外來藥劑) 等生理狀態差異也會有所影響⁽³³⁾。

分佈

分佈是外來物質已吸收進入體內血液循環後，再逐漸轉移到體內各臟器組織的過程。與影響吸收之原則相似，物質在體內的分佈也主要是藉由濃度梯度 (concentration gradient) 再經被動擴散而進行，也因此小分子、具脂溶性質及不具極性等容易通過細胞膜的特性也較傾向可分佈到組織⁽⁵¹⁾。一般在毒物動力學試驗會配合排泄試驗，檢測至少單一劑量投藥後 7 天的組織分佈情形，以瞭解農藥在體內的標的器官⁽⁶¹⁾，另外也可能會進行重複劑量 (通常為連續 14 天) 的暴露試驗，以利瞭解藥劑在體內的蓄積性，倘若農藥在單一劑量或重複劑量暴露後，檢測其各臟器組織普遍無明顯殘留情形，可視為

較無明顯蓄積性⁽⁴⁵⁾。部分藥劑如有機氯類 (organochloride) 農藥，在長期暴露下由於吸收速率大於排除速率，可蓄積於體內脂肪而不易排除，而具有明顯生物累積性，以 DDT (dichloro-diphenyl-trichloroethane) 農藥而言，在人類體內的半衰期可長達 7 年之久⁽⁴⁷⁾。根據不同藥劑的性質可能需增加其他評估時間點，比如當具有低半衰期及排除快速特性的藥劑，於投藥後 7 天在幾乎所有的臟器組織已無法檢出，不利於判斷藥劑在體內影響的標的器官，因此會配合動力學試驗所獲得的血液濃度－時間變化數值，增加以 T_{max} 或尿液排泄量最高的時間點犧牲動物檢測臟器分佈的試驗，在該試驗也建議除最高時間點外，往後可再增加不同時間點進行檢測，以瞭解藥劑在組織的消退情形，作為時間依賴性 (time dependency) 的研究⁽⁴⁵⁾。試驗中檢測的組織一般有包括肝臟、腎臟、肺臟、心臟、脂肪、脾臟、胰臟、腦、全血、消化道、內分泌腺、生殖器官、屠體及其他在毒理試驗有出現毒性反應的器官⁽⁴⁵⁾。

在初期影響藥劑於體內分佈位置的因子先取決於暴露的途徑⁽³³⁾，以攝食途徑而言，藥劑通過消化道後，首要影響器官通常是肝臟；以吸入途徑而言則是肺臟，並會再透過循環至心臟；而皮膚接觸途徑則取決於暴露的位置，並透過周圍的淋巴管路線影響附近的臟器組織。在初期分佈的速率及程度會先受到血液灌流量的影響，由於體內不同的臟器組織通常具有相異的灌流量情形，灌流量高的組織比如腎

臟及肝臟，一般容易殘留較高藥劑濃度，而灌流量低的組織如肌肉，其殘留量通常較低⁽¹⁴⁾。當藥劑已經在體內運行於系統循環時，可先計算藥劑的分佈體積 (volume of distribution, V_D)， V_D 是一個表示血漿中藥物濃度與體內總藥量關係的參數，可代表藥劑在臟器組織的分佈能力，其與血漿蛋白結和的關係可利用下列公式代表：

$$\text{分佈體積}(V_D)(L) = \text{血漿容積}(V_p) + [\text{血漿中未結合態藥物比例}(f_u) \div \text{組織中未結合態藥物比例}(f_{ur})] \times \text{組織容積}(V_T)^{(13)}$$

由公式可得知高血漿蛋白 (plasma protein) 結合能力的藥劑，較會保留在血液中而不易轉移到其他組織，其 V_D 較低，比如殺鼠靈 (warfarin) 農藥，並配合其具有維生素 K 拮抗的作用機制，因此在毒理評估上會具有明顯抗凝血的血液毒性反應⁽⁵¹⁾。而到後期藥劑在體內影響分佈位置的特性，主要取決於與體內各臟器組織的親和力 (affinity)，也就是探討物質於各組織的分配係數 (tissue partition coefficient)⁽³³⁾，比如脂肪組織雖然血液灌流量低，在初期殘留濃度不會快速增高，但高脂溶性的農藥如有機氯類藥劑包括 DDT、阿特靈 (aldrin) 及地特靈 (dieldrin) 等農藥，一般具有高辛醇－水分配係數 (Log K_{ow}) 值，最後還是會逐漸殘留於脂肪中並達到高濃度，其 V_D 通常也較高。另外像四環黴素類 (tetracyclines) 農藥或含鉛物質，則是與鈣質親和力強，

因此容易蓄積於骨頭或牙齒等組織⁽⁵¹⁾。

在體內特殊的器官以腦組織而言，由於具有生命控制中樞的特性，當受到外來物質或病原侵入時會影響個體的生理恆定而可能造成嚴重的毒性反應，因此發展出血腦障壁 (blood-brain barrier, BBB) 的機制，其機制為透過血管內皮細胞緊密的接合 (tight junction)、神經膠細胞 (neuroglial cells) 以及主動運輸蛋白 (active transporter) 如 P-glycoprotein 的存在，一般可控制並避免大部分外來物質尤其是高水溶性的化學物進入^(33, 51)。有機磷類農藥之作用機制為對乙醯膽鹼酯酶 (acetylcholinesterase, AChE) 的抑制反應，可導致有過度的乙醯膽鹼累積在周圍及中樞神經系統的神經末端，而引起調控機制失衡，在過量時可能造成相關神經毒性反應⁽⁵¹⁾，目前研究顯示有機磷類農藥可能影響血腦障壁，其機制為透過減輕血管內皮細胞緊密接合作用，降低對於中樞神經發生毒性反應的閾值濃度，進而增加其毒性反應^(49, 51)。不同物種對於血腦障壁的差異也可能造成不同的毒性反應，以阿巴汀 (abamectin) 農藥而言，阿巴汀可作為 P-glycoprotein 的受質 (substrate)，而 CF-1 小鼠由於基因缺陷而具有 P-glycoprotein 表現障礙，因此當投予阿巴汀時，會引起嚴重的神經毒性反應，CF-1 小鼠發生神經毒性的劑量閾值可遠低於其他動物品種或品系達 100 倍以上，而人類並無此基因缺陷之表現，也因此 CF-1 小鼠投予阿巴汀等 avermectin 類藥劑出

現的神經毒性危害反應，被認為是與人類風險較不相關的⁽³⁷⁾。

除血腦障壁外，動物體內其他重要器官包括胎盤或睪丸皆有類似功能之構造防禦機制，比如胎盤具有胎盤障壁 (placenta barrier, PB)，可透過主動運輸方式吸收胎兒必要的營養，並防止母體內的外源物質對胎兒的生長發育造成不良影響^(9, 33)，但部分物質如有機氯類藥劑的 DDE (dichloro-diphenyldichloro-ethylene) 農藥，仍舊可穿過胎盤障壁進而影響胎兒，可能造成包括生理性發育異常、神經心理性發育障礙 (neuropsychological dysfunction)、生殖問題甚至於晚期有致癌風險^(8, 35, 65)。因此透過瞭解毒物動力學對於穿過胎盤的能力，可協助我們更釐清評估中農藥是否具有出生前發育毒性⁽⁹⁾。

代謝

代謝又可稱為生物轉化，是指透過體內臟器組織的酵素，將外來物質進行結構轉變的過程。由於不同物種、品系、性別、年齡、營養狀態或者是否具有疾病狀態等個體間，針對外來物質代謝的能力可能有所差異，這也是個體間對於外來物質敏感性及產生毒性嚴重程度高低的主要原因之一⁽⁵¹⁾，比如胎兒或年幼的個體因代謝系統尚未發育完全，較可能提高對於外來物質的毒性反應，因此仔細評估實驗動物的代謝試驗結果及其機制，可有助於外推至人體危害辨識之評估進行。在相關毒

物動力學試驗所獲得的排泄物包括糞尿及血液檢體，會進行殘留主成分及代謝物的分析，一般對於殘留量占投藥比例 5% 以上的代謝物進行辨識，將其結構鑑定並描述，可藉由質譜儀 (mass spectrometer) 及核磁共振 (nuclear magnetic resonance, NMR) 等技術進行，但對於殘留量占投藥比例 5% 以下的代謝物，倘若為求更釐清其代謝路徑 (metabolic pathway) 或根據其主成分特性評估具有毒性疑慮等因素，可進一步進行辨識⁽⁴⁵⁾。在相關代謝試驗的報告結論，應探討主成分及其他代謝物殘留比較情形、描述試驗物於體內的代謝路徑以及評估其代謝反應是否具有劑量或性別差異⁽⁴⁵⁾。

雖然動物體包括肝臟、腎臟、皮膚、肺臟、腸道及神經系統等多數器官都含有可進行代謝的酵素，但肝臟根據其生理結構及特性，是體內最主要的代謝器官，也因此較頻繁發生毒性反應^(35, 51)。由於物種的差異及不同外來物質的特性，釐清所有的生物體代謝路徑是不容易的，但通常會對代謝路徑分為第一相 (phase I) 及第二相 (phase II) 等 2 種反應模式⁽³⁵⁾，一般來說物質的代謝是先經由 phase I 轉變成中間代謝物，再繼續透過 phase II 轉成進一步的代謝物而進行排除，但亦有物質可直接進入 phase II 反應。phase I 反應可藉由物質的氧化 (oxidative)、還原 (reduction) 及水解 (hydrolysis) 反應進行，會接上或切割以將物質的極性官能基顯露出來，可將具脂溶性的藥劑提高其水溶性能力，過程

通常會涉及肝臟中的酵素，其組成包括肝細胞微粒體 (microsome) 內的細胞色素 (cytochrome P450, CYP)、NADPH 等輔酶、磷脂質或過氧化酶 (peroxidase) 等酵素參與。氧化反應是農藥或其他有機化合物在 phase I 最常見的代謝反應，主要藉由混合功能氧化酶 (mixed function oxidase, MFO) 作用，造成物質包括羥基化 (hydroxylation)、去烷基 (dealkylation) 或脫硫 (desulfuration) 等；還原反應則包括硝基還原 (nitroreduction) 或偶氮還原 (azoreduction) 等，這些反應於哺乳動物的代謝系統相較不顯著，主要可能藉由環境或消化道的菌叢進行^(35, 51)，各種農藥中針對氮還原反應具代表性者為新尼古丁類藥劑 (neonicotinoid) 如益達胺 (imidacloprid) 等⁽⁵²⁾。水解反應則包括酯類 (ester) 或醯氨類 (amide) 等官能基的水解，以有機磷類農藥的巴拉松 (parathion) 而言，其有機磷酸酯 (organophosphates, OPs) 可水解成較不具毒性的氯磷酸二乙酯 (diethyl phosphorochloridate) 及對硝基苯酚 (p-nitrophenol)^(35, 58)。phase II 反應則是將一個大型的化合物分子接於中間代謝物或原始物質上，又稱為結合 (conjugation) 反應，可將物質轉成更具水溶性質。常見的 phase II 反應包括有葡萄糖醛酸化 (glucuronidation)、磺化 (sulfonation)、乙醯化 (acetylation)、甲基化 (methylation) 或與穀胱甘肽 (glutathione) 等胺基酸結合反應，其中葡萄糖醛酸化是最常見的 phase II 反應，有關農藥成分常見之代謝途徑 (表二)^(35, 51)。

表二、農藥之常見動物代謝反應 (28, 30, 35)

Table 2. Common animal metabolic reactions associated with pesticides (28, 30, 35)

| Type | Pesticide and metabolic reactions |
|------------------------------|--|
| Phase I: oxidation | |
| dealkylation | 1. atrazine, simazine and propazine → n-dealkylated derivatives 2. dimethoate, dicrotophos → des n-methyl derivatives 3. diuron → desmethyl diuron 4. acetamiprid → N-desmethyl acetamiprid |
| hydroxylation | 1. fipronil → fipronil sulfone 2. nicotine → hydroxynicotine 3. pyrethrins → hydroxymethyl derivatives |
| desulfuration | 1. parathion → paraoxon 2. diazinon → diazoxon 3. chlorpyrifos → chlorpyrifos oxon |
| sulfoxidation | 1. methiocarb → methiocarb sulfoxide 2. phorate → phorate sulfoxide |
| phase I: reduction | |
| nitro reduction | 1. parathion → aminoparathion 2. neonicotinoids |
| dechlorination | DDT → DDD |
| phase I: hydrolysis | |
| phosphate ester hydrolysis | most organic phosphorus esters → acid + alcohol |
| amide cleavage | dimethoate → dimethyl s-((methylcarbamoyl)methyl) |
| carboxylic acid formation | trifloxystrobin → trifloxystrobin acid |
| phase II: conjugation | |
| glucuronidation | bifenthrin, carbosulfan, flubendiamide, haloxyfop-methyl, methoxyfenozide, warfarin |
| sulfation | carbaryl → naphthyl sulfate |
| acetylation | fluopicolide → mercapturic acid |
| glutathione conjugation | flubendiamide → flubendiamide glutathione |
| methylation | oxydemeton-methyl → 1-(ethylsulfinyl)-2-(methylsulfinyl)ethane |

一般而言生物體針對毒性物質進行代謝轉換的目的是為了減輕其毒性 (detoxifications) 或者提高其水溶性，以有利腎臟等組織進行排泄，但也可能發生代謝物的毒性反應更高於主成分之情形，此現象可稱為代謝活化反應 (metabolic activations) (35)，相關代謝物質於體內透過與細胞結構包括 DNA、RNA 或蛋白質等結合依毒性高低可能引起細胞壞死、致變異性 (mutagenesis) 或致癌性 (carcinogenesis) 之可能 (35)，其中具代表性物質之一為酒精，當酒精經口服暴露後，會快速經由上消化道吸收，並可廣泛分佈於體內多數器官，但最主要還是在肝臟以進行後續代謝反應，酒精於體內主要先透過乙醇脫氫酶 (alcohol dehydrogenase) 代謝成較具毒性疑慮的乙醛 (acetaldehyde)，再藉由乙醛脫氫酶 (aldehyde dehydrogenase) 代謝成較不具毒性的乙酸 (acetate)，酒精暴露後造成的毒性反應大多與代謝物乙醛相關，其次才為酒精主成分 (51)。而除草劑中的拉草 (alachlor) 於動物試驗顯示可能提高鼻腔腫瘤發生率之毒性反應，即與其經代謝酵素包括單加氧酶 (monooxygenase) 及丙烯醯胺酶 (acrylamidase) 活化後有關，但此反應也被視為具特殊品種－組織發生特性 (species-tissue-specific response) (35)。而以含有磷－硫共價鍵 (P=S) 的有機磷類農藥為例，可經由脫硫及氧化反應產生活性代謝物 (reactive metabolites) 的氧化類似物 (oxons) 物質，oxons 可以與乙醯膽鹼酯酶結合，並釋放其部分分子，造成

膽鹼酯酶的磷酸基團可能會因失去二氧－二烷基 (O,O-dialkyl groups) 而老化或被水解，因此提高其膽鹼酯酶抑制的毒性反應 (9, 58, 63)。另外協力精 (piperonyl butoxide) 對於昆蟲等害物之作用機制，為在蟲體內代謝成更具活性之碳烯衍生物 (carbene derivatives)，並可作用在蟲體的混合功能氧化酶系統，促使其氧化反應遭到破壞，影響蟲體可代謝其他藥劑能力，常與除蟲菊精類 (pyrethroid) 農藥共同使用而提升其殺蟲能力 (35)。

排泄

農藥於體內的排除 (elimination) 可經由代謝反應及排泄作用進行，排泄是指投予藥劑自主循環到不同途徑的消除過程 (45)。有鑑於提高水溶性質一般是排泄的先決條件，因此經由腎臟的尿液排泄是最重要的排泄途徑 (51)，其他農藥的常見排泄途徑還包括糞便 (包括膽汁)，另外次要且不常被探討的排泄途徑則包括有呼氣、汗水、唾液、淚液或乳汁等。在探討排泄的毒物動力學試驗裡，主要是測定質量平衡的尿液、糞便、膽汁及呼氣等排泄物占殘留比例，以瞭解藥劑吸收後主要的排泄方式及整體排泄速率，相關參數也會作為評估吸收率所使用，其中呼氣量之檢測須視情形而定，倘若在前試驗顯示藥劑沒有明顯可透過呼氣排泄情形 (如殘留呼氣比例小於 1%)，則主試驗可不用再進行檢測 (45)，呼氣的排泄途徑在大多數農藥，其所

占排泄率比例遠低於尿液或糞便途徑，因此是相較次要考慮者，通常是高揮發性物質才容易藉由此途徑進行，比如乙醇等有機溶劑⁽⁵¹⁾。

在毒物動力學試驗中會將大鼠置於代謝籠內，搜集相關排泄物進行分析，另外也會以適當的有機溶劑清洗籠壁並分析殘留藥劑物質，此數據項目稱為籠洗物 (cage wash)，分析其參數可有利測定該試驗的回收率 (recovery rate)，並且籠洗物也會被納入吸收率評估作為累加的參數之一。除尿液於第一天應至少分析 2 次外，其他如糞便等途徑應每天至少分析 1 次，一般而言會在投藥後持續測定排泄物到 7 天後之時間點，或者當分析總排泄率已占投藥劑量比例 90% 以上皆可進行終止，可視何種情況先發生而採用⁽⁴⁵⁾。藥劑在臟器的清除能力可透過清除率 (clearance, *CL*) 表示，其定義為每單位時間內，被完全清除藥劑的血液量，常用單位為每公升／小時 (L/hr) 或毫升／分鐘 (mL/min)，可應用於評估特定器官或途徑⁽¹³⁾。半衰期可指血中藥物濃度或體內藥物總量降至原先一半時所需的時間，其排除通常是一個指數變化的過程，當把體內藥物總量取對數對時間作圖得一直線時，即所謂一級排除 (first order elimination)，以一級排除模式而言，半衰期可利用下列公式代表：

$$\text{半衰期 } (t_{1/2}) = 0.693 \times \frac{\text{分佈體積 } (V_D)}{\text{清除率 } (CL)}$$

由於半衰期是排除速率常數 (*K*) 的

倒函數，因此 0.693 為一常數，是 2 的自然對數值，由公式可推知半衰期可隨分佈體積增加或清除率減少而增加，反之亦然⁽¹³⁾。

農藥等化學品在動物體內排泄的主要途徑、速率及程度最主要取決於相關理化性質，一般而言低分子量 (小於 350 Da)、高水溶性或者不易與血漿蛋白結合等特性者藥劑為以尿液排泄為主，其排泄速率一般也較快，主要因為當含有藥劑的血液經過腎絲球體時，小分子且溶於血漿中的藥劑較容易濾過進入腎小管中，而與血漿蛋白結合的藥劑分子並不會被濾過；相反特性包括高分子量 (大於 450-500 Da)、高脂溶性或者容易與血漿蛋白結合等特性則以糞便排泄為主，其排泄速率一般也較慢，因為高脂溶性藥劑進入腎臟時可透過腎小管的被動重吸收又回到血液，直到代謝成較具水溶性的物質才容易經由尿液排出^(33, 42, 50)。為瞭解人體接觸農藥的情形，可藉由採集血液或排泄物檢體檢測農藥經吸收後殘留主成分或代謝物情形，其中又以尿液檢體最常作為偵測的方式，針對如有機磷類等農藥，至今已有許多檢測人體尿液之主成分或代謝物作為生物標記物相關研究^(3, 48)。

透過圖一的外來物質於體內轉移途徑 (deposition) 可得知膽汁排泄是糞便排泄的重要來源，在動物體內膽汁排泄尤其對於代謝物的排除扮演重要角色，一般而言較高血漿蛋白結合能力或高分子量的物質常經由膽汁排泄，但須考量不同物種對於

膽汁排泄的能力差異較大⁽⁶⁴⁾。由於大鼠其生理解剖特性無膽囊器官，分泌的膽汁可直接進入腸道，雖可經由膽管插管方式在膽汁尚未進入腸肝循環時進行分析，並以相關資料作為預測人體的排泄情形，惟與人類實際情形仍可能有不定程度的落差。目前有關於人體內經由膽道排除藥劑的背景資料仍有限，這主要是人類在疾病狀態下，有執行外科手術等特殊原因才可能取到膽汁檢體，通常難以獲得健康人類個體膽汁的樣本，因此現行主要仍參考實驗動物相關研究作為探討依據^(32, 33)。準確評估膽汁排除率對於 (1) 釐清其口服吸收率組成及評估對於全身清除率的貢獻、(2) 闡明肝膽毒性的潛在機制、(3) 預測藥物相互作用以及 (4) 鑑定腸肝循環之間的關係等極為重要^(32, 64)。

毒物動力學於毒理風險評估之綜合應用

一、作用機制之釐清與暴露劑量效應關係的關鍵連結

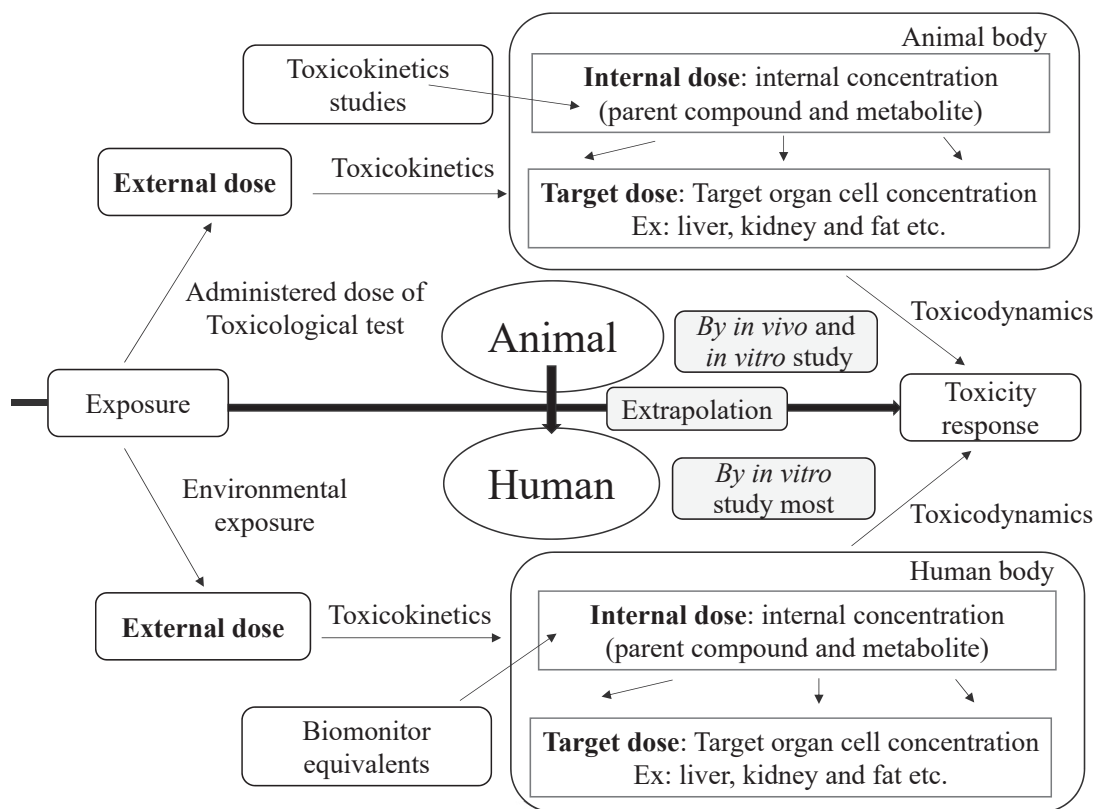
以化學品對人體風險評估而言，作用機制是探討特定物質對於生物體產生毒性反應之作用機理⁽¹⁹⁾，近年來以此理論作為基礎並發展出健康危害途徑 (adverse outcome pathway, AOP) 評估策略的概念，其中關鍵是將起始及過程關鍵事件 (event) 對於最後產生危害反應的結果 (outcome) 進行連結，過程中須探討特定

物質對於目標細胞產生交互作用的形式及程度，以及評估生物體如何透過排除或防禦系統等各種方式對於此交互作用進行反應^(19, 25)。有關應用動力學數據的情形於農藥的毒理評估上，以除草劑巴拉刈 (paraquat) 為例，雖然在國內已於 2020 年 2 月全面禁止販售及使用，但在禁用之前是農藥中毒致死的主要原因，尤其服用巴拉刈自殺是發展中國家主要的公共衛生問題⁽⁴⁾。巴拉刈造成的肺部毒性為不可逆性的肺上皮細胞壞死及肺部纖維化，至今無有效治療方式是造成致死率高的最主要因素^(4, 20)，透過巴拉刈在大鼠的毒物動力學試驗顯示，雖然巴拉刈口服吸收程度差，生物可利用率約為 22%，並且排除快速，在體內大部分臟器組織的殘留量皆偏低，但肺臟是其中相對殘留高並是最主要分佈的器官⁽²⁹⁾，巴拉刈在肺臟中的殘留濃度可高於在血漿中濃度約 6 至 10 倍⁽²⁰⁾，顯示巴拉刈與肺臟具有高度親和力特性並會影響後續相關病變發生，以風險評估而言，透過探討毒物動力學的分佈情形，可以幫助我們在早期就有效推測藥劑的標的器官，並連結到其作用機制的釐清。

農藥的劑量效應關係始終是風險評估中不可或缺一環，根據國際化學品安全規劃署 (International Programme on Chemical Safety, IPCS) 最新發表的食品殘留化合物風險評估指引即有定義，過去我們針對生物體暴露化學物質的「劑量」主要是評估「外在劑量 (external dose)」，比如於動

物試驗投予的藥物劑量 (administered dose)，再配合毒理試驗結果作為劑量效應的評估，最後外推到人體上，而近年來為更精確對於人體之危害評估會進行「內在劑量 (internal dose)」的評估，也就是進而瞭解到藥劑經過毒物動力學作用後，實際在體內的吸收暴露量 (absorbed dose)，在資料充份下最後甚至可進行「標的劑量 (target dose)」的評估，主要

為瞭解到不同組織細胞的作用濃度等 (tissue dose) (圖三) (22, 40, 62)。在缺乏藥劑於人體內臟器組織分佈的資料下，仍可藉由少數人體的生物監測研究 (biomonitoring studies) 如檢測血液或排泄物的生物指標物 (biomarker)，並結合實驗動物毒物動力學試驗中藥劑主成分及代謝物主要殘留的標的器官及其濃度等數據，加以推估人體內在劑量 (17)。

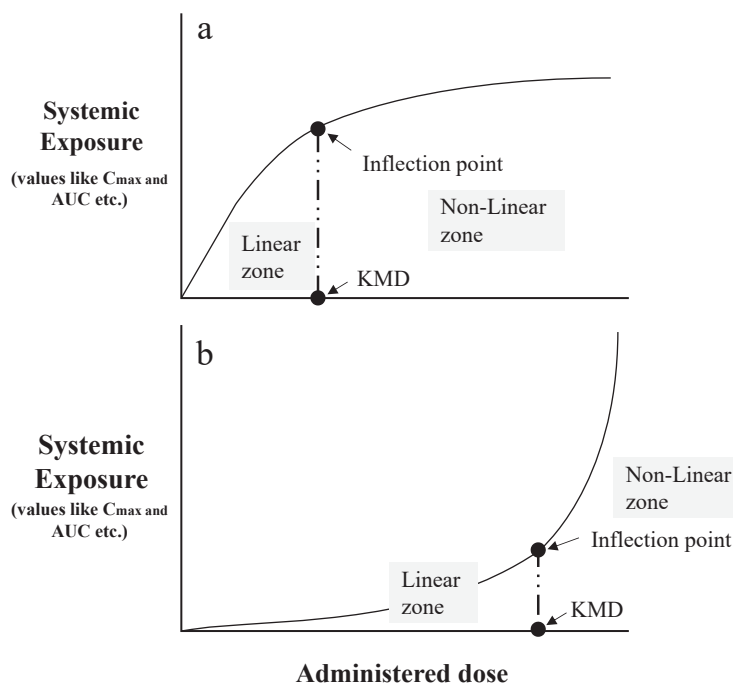


圖三、藉由實驗動物外推至人體的外在劑量到內在劑量關係 (22, 40, 62)。

Fig. 3. Relationship between external dose and internal dose, extrapolated to the human body from an animal model (22, 40, 62).

在進行農藥等化學物的劑量效應評估中，於部分動物試驗高劑量暴露下可能出現明顯器官毒性而具不同急性或慢性等危害疑慮，但相關反應於低劑量卻又未明顯觀察到，以毒物動力學數據或可解釋其緣由，以線性 (linear) 之毒物動力學而言，血中藥物濃度會與投予劑量成正比，而當該藥劑之性質屬於非線性 (non-linear) 之毒物動力學時，則可能出現高劑量與低劑量相比，其 C_{max} 或 AUC 結果等系統性暴露量 (systemic exposure) 與投予劑量其倍數不成正比關係 (圖四)，其原因包括 (1) 生物體可吸收外來物質總量有一定限

度，當高劑量的藥量已達到或超過生物體吸收飽合時，則可能高劑量的 C_{max} 或 AUC 其增加倍數遠小於劑量差異的倍數，如圖四-a 或 (2) 生物體可代謝或排泄外來物質總量有一定限度，當高劑量的藥量已達到或超過排除能力飽和時，則可能高劑量的 C_{max} 或 AUC 其增加倍數反而遠大於劑量差異的倍數，如圖四-b⁽¹⁷⁾。以上非線性之藥物動力學結果，是部分農藥在毒理試驗中未觀察到典型線性劑量效應關係之機制緣由之一，可觀察到比如在高劑量投予下沒有相較低劑量有更明顯毒性反應；或者在低劑量投予下無造成相關



圖四、動力學之線性與非線性關係及動力學衍生最大劑量⁽¹⁷⁾。

Fig. 4. Graphs showing the relationship between linear and nonlinear kinetics as well as the kinetically-derived maximum dose (KMD)⁽¹⁷⁾.

明顯反應，而高劑量投予下卻引起極劇烈毒性反應等。一般人體暴露農藥量皆較低，因此在實驗動物高劑量出現非線性之嚴重毒性反應其與實際人體危害相關性通常是較低的，但還是得針對不同農藥之特性去進行分析釐清。

有鑑於分析化學方法的改進，在環境中可檢測到越來越低含量的化學物質，目前歐盟已發展了毒理關切閾值 (Threshold of Toxicological Concern, TTC) 的評估方式⁽²⁷⁾，作為初步針對部分化學物質之危害或毒性資料不完整或有限時，可用 TTC 評估方式進行健康風險評估，並作為管理決策所使用，其流程中即需要獲得毒物動力學資訊作為評估人體暴露後的內在劑量理論基礎。目前歐洲食品安全局 (European Food Safety Authority, EFSA) 已針對如殘留定義中關切的農藥代謝物／降解物或其他食品添加物的雜質／代謝物等物質之風險評估上採用此策略^(17, 27)。

農藥對於人體試驗研究的資料普遍缺乏，因此目前多以進行動物試驗並將其結果外推至預測人體危害的評估上，以針對施藥者等職業暴露風險評估為例，其評估過程需要考量皮膚對於農藥吸收程度的差異，一般可使用大鼠進行其皮膚吸收率測定，但過去研究指出大鼠皮膚相較人類對於外來物質的滲透性更高，因此高估了某些農藥產品的吸收率達 1.5 至 14 倍⁽³⁸⁾，因此為精準評估人體之相關數據基準，其計算可透過進行動物體內外的皮膚吸收率試驗再進行人體皮膚細胞的體外試驗結果

評估，其公式如下：

$$in\ vivo\ human = in\ vivo\ rat / (\% \text{ absorption in rat } in\ vitro / \% \text{ absorption in human } in\ vitro)$$

除了上述舉例外，由於使用人體細胞進行體外試驗 (*in vitro* tests) 的技術越來越成熟，並且隨著對於如何精準評估人類風險相關性的要求也越來越高，透過動物體內與體外試驗，並結合人體細胞試驗預測到人體實際的暴露程度或危害反應是目前及未來的研究趨勢^(24, 38, 48)。

二、協助動物試驗設計優化及參考劑量選擇

應用毒物動力學試驗數據可協助其他毒理試驗的設計，尤其在決定適用的實驗動物品種、投予途徑、劑量選擇及著重的分析器官，除了增加與人體危害風險預測能力外，還可減少非必要的動物使用，或者避免使用到極高劑量造成動物極大的不適及痛苦，但該狀況是與人類實際暴露情形有極大落差而不會被作為評估主要參考的資料，整體執行以符合目前國際追求實驗動物福祉 3R 的趨勢^(12, 16)。

以 2, 4-D、MCPA (2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid) 及 MCPB [4-(4-Chloro-2-methylphenoxy) butanoic acid] 等廣泛使用之苯氧乙酸類 (phenoxyacetic acids) 除草劑為例，相較其他常見的實驗動物品種，犬對於相關藥劑是極度敏感物

種，所表現的毒性反應是較高的，依據過去執行之 MCPB 相關亞慢性試驗，其他物種動物之無毒害作用劑量 (no observed adverse effect level, NOAEL) 為犬的 40 至 200 倍，在犬可表現明顯的貧血、肝臟及腎臟毒性^(7, 53)。有關苯氧乙酸類或相似結構的有機酸類物質對於包括人類或其他動物已歷經了廣泛的毒物動力學及毒物效力學探討，由於犬對於相關藥劑的腎臟清除率遠低於其他物種，導致藥劑在體內的半衰期會拉長，以 2, 4-D 低劑量投予下，相關物種的半衰期在犬約為 100 小時，大鼠約為 1 小時，人類約為 11 小時，最後這些有機酸藥劑在同樣基準劑量暴露下，會對於犬體內的負擔大量增加而造成嚴重反應，除了清除能力與最後潛在毒性結果之決定因素具有重要作用外，其他還包括從腎小管重吸收能力也有所影響，針對苯氧乙酸類藥劑使用犬相關毒性數據推斷與人類健康風險相關性是較低的，因此比較物種間的毒物動力學分析差異可有助於毒理學評估的準確性。目前包括日本食品安全委員會 (Food Safety Commission of Japan, JFSC) 等國際機關評估上，以 MCPA 之犬長期毒性試驗資料可作為 MCPB 之數據橋接 (data bridging) 所使用，而不再要求針對 MCPB 執行犬長期毒性試驗^(7, 53)，最後也以大鼠等其他物種之試驗結果作為參考劑量選擇使用。

根據英國 NC3R 動物研究中心 (UK National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in

Research) 2008 年研討會的結論，針對毒性試驗執行的劑量選擇，毒物動力學資訊可以作為其中主要考量的基準，並可發揮減少動物使用及精進風險評估的效益⁽³⁴⁾。透過 OECD 過去對於相關重複劑量之毒性試驗執行指引建議，在最高劑量應選擇使用動物的最大耐受劑量 (maximum tolerance dose, MTD)，此劑量應促使動物體重減輕不超過對照組的 10%，並且引起不會造成明顯死亡的中毒症狀或病理變化，並在該數值以下再增加 2 至 3 個倍數降低的劑量作為劑量效應的評估^(17, 34)。有如前述說明，MTD 在選擇時倘若使用遠高於物種排除能力飽合的劑量時，例如達到肝臟代謝或腎臟清除能力極限時，會引起相較低劑量結果無法解釋的嚴重反應，而該反應與人類實際暴露情形相關性低。因此近年來國際發展了動力學衍生最大劑量 (kinetically-derived maximum dose, KMD) 評估概念以嘗試替代傳統 MTD 評估^(18, 44)。KMD 參考毒物動力學資訊，選擇在動力學結果中等同於或稍高於線性與非線性關係界線，也就是評估到達反曲點 (inflection point) 的移開點劑量 (departure)，如圖四^(18, 34, 41)。以近年來公開較新穎的毒性試驗指引，如延長一代生殖毒性試驗 (extended one-generation reproductive toxicity study) (編號: OECD test guideline 443) 內容即提到：「最高劑量之選擇應該以相當或略高於動力學中線性到非線性之反曲點 (the highest dose level should be at, or just slightly above the

inflection point for transition to non-linear TK behavior)」(12, 25, 46)。再以近年來新申請的除草劑比拉芬 (florpyrauxifen-benzyl) 農藥為例，在大鼠長期餵飼試驗的劑量選擇中即有使用 KMD 概念選擇其最高使用劑量，利用歸納相關毒性試驗及額外進行毒物動力學分析資訊，測定不同劑量間與血中藥物濃度關係，顯示在長期投予 200 mg/kg 劑量為線性進入非線性關係開始之轉折點，並在約 300 mg/kg 劑量達到線性關係之最大設定界線，最後使用 300 mg/kg 作為長期餵飼試驗的最高使用劑量(55)。與其他治療用藥等化學品相比，目前針對以 KMD 執行的農藥毒理研究仍相對較少，國際對於是否全然使用 KMD 作為毒性試驗的劑量選擇也還在討論中階段(48)，因為目前還存在許多待克服的技術問題，包括 (1) 需要釐清完整的毒物動力學背景資訊，如目前大多的毒物動力學主要只執行單一劑量或極短期的重複劑量試驗研究，但實際上人類可能有更長時間的暴露，農藥在長期重複劑量暴露下可能會再影響動物體內的毒物動力學反應，如代謝能力等，而造成使用有限數據推估實際情形可能有所落差、(2) 缺乏完整的人類毒物動力學背景資料、(3) 如何適當地引用毒物動力學資訊評估線性與非線性關係、(4) 目前只能使用血液或部分排泄物資訊作為分析動力學的關係及 (5) 如何使用電腦模型或人體細胞的體外試驗評估系統性的內在劑量暴露量及關鍵動力學參數等(34, 44)。

參考劑量 (reference dose) 之評估在普遍農藥之取食風險評估中扮演重要角色，須要使用適當的推估起點劑量 (point of departure, POD) 及不確定因子 (uncertain factors, UFs)，在不確定因子之評估上會以 100 倍作為常規的參數，目前國際針對不確定因子之係數即以毒物動力學及毒物效力學數據解釋作為更精準的評估，在動物與人類間的 10 倍係數中會再細分 4 倍作為毒物動力學差異，2.5 倍作為毒物效力學差異；個體差異 10 倍係數中毒物動力學及毒物效力學差異皆細分成 3.16 倍(11, 21)。透過對於不同物質之毒理動力學研究，可以採用特定化學物調節因子 (chemical specific adjustment factors, CSAFs) 來精細評估不確定因子的設定，相關以 CSAF 探討農藥參考劑量的評估上在過去筆者已發表文獻有更完整論述(6, 21)。

結論

毒物動力學的評估著重於瞭解物質於體內吸收、分佈、代謝及排泄的過程，其評估數據有多項應用層面，尤其在協助農藥等化學品之毒理風險評估。為了發揮其最大作用，透過相關毒物動力學數據緊密結合其他毒理試驗結果並加以解釋，可有助於減少風險評估中的不確定性，作為整體危害辨識及危害特徵描述之評估；或者作為藥劑開發廠商及試驗執行單位決定毒理試驗劑量之參考，目前國際皆普遍重視實驗動物福祉 3R 的概念，期望能減輕實

驗動物在試驗執行的痛苦，未來更能逐步減少到完全替代實驗動物使用。

對於食品或環境中殘留毒物之風險評估而言，相較其他毒理試驗執行及評估上，毒物動力學資訊在近期才有更多評估策略及新穎應用指南，然而在早期大多數農藥執行毒物動力學試驗的必要性上，主要是因應登記時監管機構所要求，而不是為了整體試驗設計及評估策略的精進，因此在試驗規劃上可能缺乏與其他整體動物毒理試驗執行一致性的考量，而無法提供最佳的 ADME 數據可有助於釐清毒理試驗不確定性的結果，因此對於最後農藥之風險評估上無法完全發揮其應有效益，但無論如何善用毒物動力學資訊作為試驗設計及精進風險評估是目前也是未來趨勢，尤其早期可能只具有部分實驗動物執行相關試驗資料，但目前隨著電腦模擬 (*in silico*) 及體外試驗技術的純熟，可獲得及應用的資訊量也更加完整。本文章依序對於毒物動力學評估等關鍵流程及基礎數據的解讀進行介紹，以及如何將相關毒物動力學的資訊應用於農藥的毒理風險評估並舉例說明，以期促使國人對於農藥等化學品之毒物動力學評估有更深入之瞭解，並以此科學探討作為精進毒理風險評估技術的基礎上。

謝辭

感謝本所徐慈鴻副所長、應用毒理組盧欣怡副研究員及殘留管制組鄭惠元約用

人員等同仁提供多項研究資料供撰文參考，謹此致謝。

引用文獻

1. 行政院原子能委員會。2018。放射性物質與可發生游離輻射設備及其輻射作業管理辦法。會輻字第 10700152261 號。
2. 行政院農業委員會。2018。農藥理化性及毒理試驗準則。農防字第 107148885 號。
3. 李國欽、李宏萍。1984。尿液中農藥及其代謝物之偵測方法。科學農業 32：34-46。
4. 馬瑞菊、林佩璇、鄭婉如、張福凌、李佳欣、蘇珉一、郭豐吉、蕭嘉瑩。2019。巴拉刈中毒病人緩和醫療決策一十年趨勢分析。內科學誌 30：344-350。
5. 陳威希、張志賢。2018。碳-14 同位素標誌藥物於藥物安全性試驗之應用。化學 76：329-336。
6. 廖俊麟、李懿庭、蔡韙任。2019。農藥之急性參考劑量科學評估與制定。臺灣農藥科學 7：1-25。
7. 日本食品安全委员会。2018。農藥評價書-MCPB。食品安全委员会農藥專門調査会。第 161 回農藥專門調査会幹事会。
8. Anand, M., and Taneja, A. 2020. Organochlorine pesticides residue in placenta and their influence on anthropomet-

- ric measures of infants. *Environ. Res.* 182: 109106.
9. Barr, D. B., and Buckley, B. 2011. *In vivo* biomarkers and biomonitoring in reproductive and developmental toxicity, pp. 253-265. *In: R. C. Gupta [ed.]*, Reproductive and developmental toxicology. Academic Press, Massachusetts, USA. 1220 pp.
 10. Bednarska, A. J., Edwards, P., Sibly, R., and Thorbek, P. 2013. A toxicokinetic model for thiamethoxam in rats: implications for higher-tier risk assessment. *Ecotoxicology* 22 : 548-557.
 11. Berthet, A., Bouchard, M., Valcke, M., and Heredia-Ortiz, R. 2012. Using a toxicokinetic modeling approach to determine biological reference values (BRVs) and to assess human exposure to pesticides, pp. 105-142. *In: M. Jokanović [ed.]*, The impact of pesticides. Academy Publish, Cheyenne, USA. 418 pp.
 12. Bessems, J. G. M., and Geraets, L. 2013. Proper knowledge on toxicokinetics improves human hazard testing and subsequent health risk characterisation. A case study approach. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 67: 325-334.
 13. Birkett, D. J. 2009. Pocket guide: pharmacokinetics made easy, 1st ed. McGraw-Hill Australia Pty Ltd, Sydney, Australia. 136 pp.
 14. Calzia, E., Iványi, Z., and Radermacher, P. 2005. Determinants of blood flow and organ perfusion, pp. 19-32. *In: M. R. Pinsky and D. Payen [eds.]*, Functional hemodynamic monitoring. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Germany. 422 pp.
 15. Campbell, B., and Ings, B. 2013. Toxicokinetics: a guidance for assessing systemic exposure in toxicology studies, where are we now; an S3A/S3B update (1995–2011), pp. 119-158. *In: J. W. van der Laan & J. J. DeGeorge [eds.]*, Global approach in safety testing. Heidelberg, Germany. 315 pp.
 16. Coecke, S., Pelkonen, O., Leite, S. B., Bernauer, U., Bessems, J. G., Bois, F. Y., Gundert-Remy, U., Loizou, G., Testai, E., and Zaldívar, J. M. 2013. Toxicokinetics as a key to the integrated toxicity risk assessment based primarily on non-animal approaches. *Toxicol In Vitro.* 27: 1570-1577.
 17. Creton, S., Billington, R., Davies, W., Dent, M. P., Hawksworth, G. M., Parry, S., and Travis, K. Z. 2009. Application of toxicokinetics to improve chemical risk assessment: Implications for the use of animals. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 55: 291-299.
 18. Creton, S., Saghir, S. A., Bartels, M., Billington, R., Bus, J. S., Davies, W., Dent, M. P., Hawksworth, G. M., Parry, S., and Travis, K. Z. 2012. Use of toxicokinetics to support chemical evaluation: Inform-

- ing high dose selection and study interpretation. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 62: 241-247.
19. Das, S. K. 2013. Mode of action of pesticides and the novel trends- A critical review. *Int. Res. J. Agric. Sci. Soil Sci.* 3: 393-401.
 20. Dinis-Oliveira, R. J., Duarte, J. A., Sánchez-Navarro, A., Remião, F., Bastos, M. L., and Carvalho, F. 2008. Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment. *Crit. Rev. Toxicol.* 38: 13-71.
 21. Dorne, J. L. C. M. and Renwick, A. G. 2005. The refinement of uncertainty/safety factors in risk assessment by the incorporation of data on toxicokinetic variability in humans. *Toxicol. Sci.* 86: 20-26.
 22. Escher, B. I., Ashauer, R., Dyer, S., Hermens, J. L. M., Lee, J. H., Leslie, H. A., Mayer, P., Meador, J. P., and Warne, M. S. 2011. Crucial role of mechanisms and modes of toxic action for understanding tissue residue toxicity and internal effect concentrations of organic chemicals. *Integr. Environ. Assess. Manag.* 7: 28-49.
 23. European commission (EC). 2006. Draft guidance for the setting and application of acceptable operator exposure levels (AOELs). Document number SANCO 7531- rev.10.
 24. European Food Safety Authority (EFSA). 2014. Guidance on the assessment of exposure of operators, workers, residents and bystanders in risk assessment for plant protection products. *EFSA J.* 12: 3874.
 25. European Food Safety Authority (EFSA). 2014. Modern methodologies and tools for human hazard assessment of chemicals. *EFSA J.* 12: 3638.
 26. European Food Safety Authority (EFSA). 2016. Guidance on the establishment of the residue definition for dietary risk assessment. *EFSA J.* 14: 4549.
 27. European Food Safety Authority (EFSA). 2019. Guidance on the use of the threshold of toxicological concern approach in food safety assessment. *EFSA J.* 17: 5708.
 28. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) and World Health Organization (WHO). 1999. Pesticide residues in food 1999- Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. FAO and WHO, Rome, Italy. 308 pp.
 29. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) and World Health Organization (WHO). 2004. Pesticide residues in food 2003- Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. FAO and WHO, Rome, Italy. 323 pp.
 30. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) and World Health Organization (WHO). 2009. Pesticide residues in food 2009- Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. FAO and

- WHO, Rome, Italy. 434 pp.
31. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) and World Health Organization (WHO). 2013. Pesticide residues in food 2012- Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. FAO and WHO, Rome, Italy. 526 pp.
 32. Ghibellini, G., Leslie, E. M., and Brouwer, K. L. 2006. Methods to evaluate biliary excretion of drugs in humans: an updated review. *Mol. Pharm.* 3: 198-211.
 33. Heringa, M. B., Brandon, E. F. A., Bessems, J. G., and Bos, P. M. J. 2013. Integration of toxicokinetics and toxicodynamics testing essential for risk assessment. National Institute for Public Health and the Environment, Document number RIVM Letter report 055212001/2013.
 34. Heringa, M. B., Cnubben, N. H. P., Slob, W., Pronk, M. E. J., Muller, A., Woutersen, M., and Hakkert, B. C. 2020. Use of the kinetically-derived maximum dose concept in selection of top doses for toxicity studies hampers proper hazard assessment and risk management. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 114: 104659.
 35. Hodgson, E. 2012. Pesticide biotransformation and disposition. 1st ed. Academic Press, Massachusetts, USA. 234 pp.
 36. Hsu, W. H. and Martin R. J. 2008. Principles of drug absorption, disposition, and action, pp. 1-23. *In*: W. H. Hsu [ed.], Handbook of veterinary pharmacology, 1st ed. Wiley-Blackwell, New Jersey, USA. 568 pp.
 37. Lankas, G. R., Cartwright, M. E., and Umbenhauer, D. 1997. P-glycoprotein deficiency in a subpopulation of CF-1 mice enhances avermectin-induced neurotoxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 143: 357-365.
 38. Laroche, C., Aggarwal, M., Bender, H., Benndorf, P., Birk, B., Crozier, J., Dal Negro, G., De Gaetano, F., Desaintes, C., Gardner, I., Hubesch, B., Irizar, A., John, D., Kumar, V., Lostia, A., Manou, I., Monshouwer, M., Müller, B. P., Paini, A., Reid, K., Rowan, T., Sachana, M., Schutte, K., Stirling, C., Taalman, R., van Aerts, L., Weissenhorn, R., and Sauer, U. G. 2018. Finding synergies for 3Rs-Toxicokinetics and read-across: Report from an EPAA partners' Forum. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 99: 5-21.
 39. Leblanc, A. F., Huang, K. M., Uddin, M. E., Anderson, J. T., Chen, M., and Hu, S. 2018. Murine pharmacokinetic studies. *Bio. Protoc.* 8: e3056.
 40. Lipscomb, J. C., Haddad, S., Poet, T., and Krishnan, K. 2012. Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) models in toxicity testing and risk assessment, pp.76-95. *In*: M. Balls, R. D. Combes, and N. Bhogal [eds.], New technologies for

- toxicity testing. Springer-Verlag New York. 258 pp.
41. McFadden, L. G., Bartels, M. J., Rick, D. L., Price, P. S., Fontaine, D. D., and Saghir, S. A. 2012. Statistical methodology to determine kinetically derived maximum tolerated dose in repeat dose toxicity studies. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 63: 344-351.
 42. Menn, J. J. 1978. Comparative aspects of pesticide metabolism in plants and animals. *Environ. Health Perspect.* 27: 113-124.
 43. Mycek, M. J., Harvey, R. A., and Champe, P. C. 2000. Lippincott illustrated reviews: Pharmacology, 2nd ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA. 526 pp.
 44. National Toxicology Program (NTP). 2020. Opportunities and challenges in using the kinetically derived maximum dose concept to refine risk assessment. Retrieved from <https://ntp.niehs.nih.gov/whatwestudy/niceatm/3rs-meetings/past-meetings/kmd-2020/kmd-2020.html> (Feb. 03, 2021)
 45. Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). 2010. Test no. 417: Toxicokinetics, OECD guidelines for testing of chemicals, section 4. OECD, Paris, France. 20 pp.
 46. Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). 2018. Test no. 443: Extended one-generation reproductive toxicity study, OECD guidelines for testing of chemicals, section 4. OECD, Paris, France. 25 pp.
 47. Persson, E. C., Graubard, B. I., Evans, A. A., London, W. T., Weber, J. P., LeBlanc, A., Chen, G., Lin, W., and McGlynn, K. A. 2012. Dichlorodiphenyltrichloroethane and risk of hepatocellular carcinoma. *Int. J. Cancer.* 131: 2078-2084.
 48. Punt, A., Peijnenburg, A. A. C. M., Hoogenboom, R. L. A. P., and Bouwmeester, H. 2017. Non-animal approaches for toxicokinetics in risk evaluations of food chemicals. *ALTEX.* 34: 501-514.
 49. Ravid, O., Elhaik-Goldman, S., Macheto, D., Bresler, Y., De-Oliveira, R. I., Liraz-Zaltsman, S., Gosselet, F., Dehouck, L., Beeri, M. S., and Cooper, I. 2018. Blood-brain barrier cellular responses toward organophosphates: Natural compensatory processes and exogenous interventions to rescue barrier properties. *Front. Cell. Neurosci.* 12: 359.
 50. Shargel, L., and Yu, A. 2000. Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics, 4th ed. McGraw-Hill, New York, USA. 792 pp.
 51. Slitt, A. L. 2019. Absorption, distribution, and excretion of toxicants, pp. 159-192. *In: C. D. Klaassen [ed.], Casarett & Doull's toxicology: The basic science of poisons, 9th ed. McGraw-Hill Education, New York, USA. 1639 pp.*
 52. Swenson, T. L., and Casida, J. E. 2013. Aldehyde oxidase importance *in vivo* in

- xenobiotic metabolism: imidacloprid nitroreduction in mice. *Toxicol. Sci.* 133: 22-28.
53. Timchalk, C. 2004. Comparative interspecies pharmacokinetics of phenoxyacetic acid herbicides and related organic acids: evidence that the dog is not a relevant species for evaluation of human health risk. *Toxicology* 200: 1-19.
54. United States Environmental Protection Agency (US EPA). 1998. Health effects test guidelines OPPTS 870.7485 Metabolism and pharmacokinetics. Document number EPA 712-C-98-244.
55. United States Environmental Protection Agency (US EPA). 2016. Florpyrauxifen-benzyl: toxicology disciplinary chapter. Document number PC Code 030093.
56. United States Environmental Protection Agency (US EPA). 2020. New approach methods and reducing the use of laboratory animals for chronic and carcinogenicity testing. Document number 2020-11376.
57. United States Food and Drug Administration (US FDA) 2018. S3A Guidance: note for guidance on toxicokinetics: the assessment of systemic exposure in toxicity studies: focus on microsampling- questions and answers guidance for industry. Document number : FDA-2016-D-2513.
58. Vale, J. A. 1998. Toxicokinetic and toxicodynamic aspects of organophosphorus (OP) insecticide poisoning. *Toxicol. Lett.* 102-103: 649-652.
59. Wan, H. 2013. What ADME tests should be conducted for preclinical studies? *ADMET DMPK.* 1: 19-28.
60. Ward, P. D. 2012. Toxicokinetics and organ-specific toxicity, pp. 457-472. *In: B. Acree [ed.], Toxicity and drug testing.* InTech, Rijeka, Croatia. 528 pp.
61. Welling, P. G. 1995. Differences between pharmacokinetics and toxicokinetics. *Toxicol. Pathol.* 23: 143-147.
62. World Health Organization (WHO). 2020. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food (Updated in 2020). Environmental health criteria 240. Retrieved from <https://www.who.int/publications/i/item/9789241572408> (Feb. 03, 2021)
63. Wu, J., Lan, C., and Chan, G. Y. S. 2009. Organophosphorus pesticide ozonation and formation of oxon intermediates. *Chemosphere* 76: 1308-1314.
64. Yang, X., Gandhi, Y. A., Duignan, D. B., and Morris, M. E. 2009. Prediction of biliary excretion in rats and humans using molecular weight and quantitative structure-pharmacokinetic relationships. *AAPS J.* 11: 511.
65. Yin, S., Zhang, J., Guo, F., Poma, G., Covaci, A., and Liu, W. 2020. Transplacental transfer mechanism of organochlorine pesticides: An *in vitro* transcellular transport study. *Environ. Int.* 135: 105402.

Application of Toxicokinetics in Toxicological Assessment of Pesticides

Chun-Lin Liao^{1*}, Yi-Ting Li¹, Wei-Ren Tsai¹

Abstract

Liao, C. L., Li, Y. T. and Tsai, W. R. 2021. Application of toxicokinetics in toxicological assessment of pesticides. *Taiwan Pestic. Sci.* 10: 1-28.

Toxicokinetics is the study of the absorption, distribution, metabolism, and excretion of chemical substances in the human body following exposure. It is often referred to as ADME and can be used to assess pesticides or other foreign substances that pose toxicity concerns. This article introduces test methods and explains evaluation principles pertaining to pesticides which are introduced through the ingestion exposure route mainly. There are a number of different assessments that can be performed to evaluate ingested pesticides. An “absorption” assessment includes (1) a time-course study to elucidate how the blood concentration of a target pesticide changes over time and (2) excretion studies, which determine absorption percentage and assess the rate and extent that orally ingested pesticides are absorbed in the body. A “distribution” assessment is performed to identify pesticide residues in various body tissues and confirm which organ(s) are affected by toxicity. Relevant data can also be used to determine the accumulation nature of the target pesticide. A “metabolism” assessment is used to identify and compare residues from a parent compound or its metabolites with obtained excreta and blood samples. Results of this assessment can (1) elucidate the metabolic pathway of the target pesticide in an animal body and (2) assess whether the relevant metabolic reaction has a dose difference, gender difference, etc. An “excretion” assessment measures the percentage of the recovered administered dose within obtained excreta, including urine, feces and bile. Excretion assessments are used to reveal the excretion rate and main excretion route following

Accepted: June 8, 2021.

* Corresponding author, E-mail: clliao@tactri.gov.tw

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

pesticide absorption. In addition to describing key ADME assessments, this article provides examples of assessments and explains how relevant toxicokinetic information can be applied to assess toxicological risks of pesticides. This information is particularly useful for (1) clarifying pesticide mode of action (MOA) and (2) determining the dose—response relationship. Toxicokinetic data can also be used to help design other toxicological studies, especially those which pertain to the selection of test dose. The concept of kinetic-derived maximum dose (KMD) assessment has recently been developed and will likely replace the traditional maximum tolerated dose (MTD). Toxicokinetic information not only increases the ability to predict risks; it also reduces the use of animal testing, which is in line with the current international trend of pursuing the 3R responsible approach to laboratory animal use. The retrospective research in this article should help researchers gain a deeper understanding of toxicokinetic assessments for pesticides. This review can also form a basis for improving toxicological risk assessment techniques.

Key words: pesticide, toxicokinetics, ADME, metabolism, kinetic-derived maximum dose (KMD)