

農藥每日可接受攝取量(ADI)與 急性參考劑量(ARfD)

訂定原則



行政院農業委員會農業藥物毒物試驗所



目錄

一、序	01
二、前言	02
三、適用範圍	03
四、名詞定義	04
五、評估資料來源	06
六、ADI 值訂定原則	09
七、ARfD 值訂定原則	11
八、選擇適合的不確定因子	13
九、有效位數取捨原則	15
十、注意事項	16
十一、參考文獻	17
附錄一、試驗指引清單	18

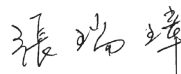


一. 序

本所遵照行政院農業委員會推動安全農業之使命與願景，乃以農藥之研究與發展、農產品殘留管制、植物保護新方法之開發及訂定各種檢定方法與安全評估標準等任務，以確保農藥之合理使用、農產品之安全品質及維護農業環境為目標，其中有關農藥登記業務涉及健康危害與環境影響之安全把關，也是近年來社會輿論大眾所關注的焦點。

本所應用毒理組是目前國內公務機構唯一具備獸醫師背景與跨農藥毒理評估實際經驗，並連結以技術面支援行政管理的研究團隊，而在深植動物毒理專業核心與新穎毒理評估技術的同時，本所更被付予審查農藥登記所需的毒理資料之任務，由於同仁具有實務的經驗，不僅能對農藥上市前進行關鍵性毒理資料的審查把關工作，更由過去相關農藥殘留議題的發酵與社會的關注，深知除做好技術面的危害評估，亦應同時兼顧風險溝通，乃將目前的評估業務工作，依撰寫完成先後順序，逐步發行相關的文件以為因應。我國農藥毒理評估機制為遵循國際上風險評估原則，先進行危害辨識及危害特徵描述，本文件內容為專注於危害特徵描述流程中所推估的參考劑量訂定流程及原則說明，針對「農藥每日可接受攝取量 (Acceptable Daily Intake, ADI) 和急性參考劑量 (Acute Reference Dose, ARfD) 訂定原則」所完成的資料，以作為後續估算國內消費者攝取食物殘留農藥暴露量，而進行長短期取食風險之依據，除供權責機關管理參考外，更將此文件資料公開透明化，促使社會大眾對農藥的評估流程能更瞭解，進而讓消費者深知農藥審查把關流程與評估的原則，以消彌部分民眾對農藥管理的疑慮。

行政院農業委員會農業藥物毒物試驗所



所長謹識

中華民國 109 年 10 月



前言

農業藥物毒物試驗所（以下簡稱本所）對於農藥安全評估方式係遵循國際上風險評估原則進行。為評估攝入食品殘留農藥風險，進行危害辨識（hazard identification）及危害特徵描述（hazard characterization）後，建議農藥適當之參考劑量包括每日可接受攝取量（Acceptable Daily Intake, ADI）及急性參考劑量（Acute Reference Dose, ARfD），並以國內消費者之食物攝取量及殘留數據估算農藥殘留量攝取的暴露量（exposure），來評估長期及短期取食風險，以供作為權責機關管理參考依據。

本文主要說明本所對農藥之 ADI 值及 ARfD 值等參考劑量評估流程及訂定原則，有鑑於每種藥劑的特性及毒理試驗執行情形皆有所差異，本訂定方式適用於一般性原則，實際執行上會依不同個案之特殊考量而可能有所調整。

以一般國際組織評估農藥毒理風險制度及認知上，ADI 值及 ARfD 值等參考劑量皆非永久固定值，針對不同個案可能會因為有新的試驗資料（依據更新的毒理試驗指引準則或精緻化的危害指標評估整合策略）或其他新穎毒理證據出現，來支持重新審議並調整相關數值。

適用範圍

本原則適用於經攝入食品中農藥殘留物質與人體健康相關之參考劑量（即每日可接受攝取量（ADI）和急性參考劑量（ARfD））訂定。





四. 名詞定義

1、每日可接受攝取量 (Acceptable Daily Intake, ADI)

評估消費者終其一生每日攝入食品中殘留物質估算的參考劑量，該劑量不會對人體健康產生慢性危害影響，一般以每日每公斤體重攝入之毫克數 (mg/kg bw/day) 表示之。

2、急性參考劑量 (Acute Reference Dose, ARfD)

評估消費者在 24 小時或更短的時間內攝入食品中殘留物質估算的參考劑量，該劑量不會對人體健康造成短期危害影響，一般以每次每公斤體重攝入之毫克數 (mg/kg bw) 表示之。

3、危害 (Hazard)

一個物質的固有特性，會對暴露於該物質的生物體、系統或 (亞) 族群引起潛在的不良影響稱之。

4、危害辨識 (Hazard identification)

辨識物質可能造成生物體、系統或 (亞) 族群潛在不良影響之種類及特性的過程。

5、危害特徵描述 (Hazard characterization)

對於可能引起不良影響之物質以定性及定量方式描述其危害特性，盡可能應包含劑量反應 (dose response) 及其不確定性的評估。

6、無可見毒害劑量 (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)

在毒理試驗中對受測試生物體系未造成明顯特定毒害反應之最高劑量。

7、最低可見毒害劑量 (Lowest Observed Adverse Effect Level, LOAEL)

在毒理試驗中對受測試生物體系造成明顯特定毒害反應之最低劑量。

8、推估起點劑量 (Point of Departure, POD)

推估起點劑量為根據實驗觀察數據，試驗物對生物體於劑量反應範圍內，產生沒有或極低特定毒性反應的數值，一般可作為外推到人體評估參考劑量之依據。該劑量可為特定的數據點（如、NOAEL 值），也可以是從劑量反應數據得出的估計點〔如、基準劑量 (Benchmark Dose, BMD)〕。

9、風險 (Risk)

在特定情況下暴露物質造成生物體、系統或（亞）族群潛在不良影響之種類及特性的可能性。

10、不確定因子 (Uncertainty Factor, UF)

不確定因子亦被稱為安全係數 (Safety Factor, SF)，主要用於推估 ADI 值或 ARfD 值過程中，由動物體系試驗結果推估到人體之劑量時，考量不同物種及個體間對於毒性反應的差異所給予的係數。

五. 評估資料來源

1、非臨床毒理試驗 (non-clinical toxicological studies)

農藥在登記前以安全性為目的所進行的體外或是動物體內毒理性試驗，為本原則訂定 ADI 值或 ARfD 值之主要參考資料來源（試驗需求和資料蒐集流程見圖一）。理想上，上述試驗會在試驗單位符合優良實驗室操作（Good Laboratory Practice, GLP）規範之前提下依循國際認可之試驗指引（如附錄一）執行，或在試驗品質和科學合理性均符合要求時，才得以作為參採來源。

2、人類健康相關研究及報告

由於農藥是施用於作物而非直接使用於人體，考量醫學倫理前提之下，農藥的人體研究很少，若有上述資料可供參考劑量的訂定或降低不確定因子。其他間接性的人類農藥暴露相關研究，例如：流行病學研究、不良反應通報、意外攝入中毒或蓄意自殺案件等，則可做為判定農藥對動物與人類健康危害評估指標之相關性的參考資料。

3、其他

其他如定量構效關係（Quantitative Structure-Activity Relationship, QSAR）等電腦預測（*in silico*）試驗或體外替代性試驗結果等，雖然可以提供作用機制的資訊，但目前不做為取代前述任一動物試驗的結果來訂定參考劑量。

試驗需求

資料蒐集



圖一：在進行經口途徑之危害辨識和特徵描述時，所需試驗來源和資訊蒐集。(綠色字體代表非常規要求試驗)



POD : Point of Departure
 ADI : Acceptable Daily Intake
 ARfD : Acute Reference Dose
 UF : Uncertainty Factor
 ◆代表常用參考來源 ◇代表次要參考來源

圖二：ADI 值和 ARfD 值一般訂定流程

六. ADI 值訂定原則

1、進行農藥危害辨識

檢視所有已知的農藥毒理試驗報告資料，確認農藥於試驗中的主要標的器官與造成特定的危害影響。

2、選擇與慢性暴露相關之毒性評估指標

選出不同試驗中與慢性暴露有關且和人體健康有相關性的危害指標。一般以參考試驗期程較久的慢性 / 致腫瘤試驗及生殖毒性試驗為主，但在部分特殊情形也可能使用其他如出生前發育毒性試驗或亞慢性 90 天試驗等其他較短期試驗進行評估。

3、確認並表列推估起點劑量 (Point of Departure, POD)^註

採用成對比較法 (pairwise comparison) 比較不同劑量組和對照組的發現，確認出具統計顯著性的危害指標。之後再選出試驗中沒有觀察到顯著毒害反應的最高劑量為 NOAEL 值，此即為該試驗之推估起點劑量 (POD)。將出現與慢性暴露有關之 POD 劑量和評估指標表列出來。

註：本訂定原則主要採用 NOAEL 值法來推估出 ADI 值或 ARFD 值，在特殊情況下亦可使用基準劑量 (benchmark dose, BMD) 法來訂定，訂定流程和原則可見參考文獻 (ICPS, 2009.)



4、確認最敏感之評估指標

選擇最敏感物種中，評估指標與人類具相關性的最保守 NOAEL 值。

5、選用適當的不確定因子

詳見「八、選擇適合的不確定因子」章節。

6、計算 ADI 值

ADI 值 = NOAEL 值 /UF (單位：mg/kg bw/day)

7. ARfD 值訂定原則

1、進行農藥危害辨識

檢視所有已知的農藥毒理試驗報告資料，確認農藥於試驗中的主要標的器官與造成特定的危害影響。

2、判定農藥是否制定 ARfD 值

ARfD 值之制定一般在檢視該藥劑所有的資料證據後，評估有急性攝取潛在風險時才需要進行。因此，當同時滿足「(1) 給予高達 500 mg/kg/day 以上劑量時，仍沒有產生比如出生前發育、神經或其他明顯與急性暴露相關之特異性毒性反應」以及「(2) 在單一劑量口服急毒性試驗中，當給予 1000 mg/kg bw 以上劑量時，無出現因藥劑導致動物死亡情形」，即可初步判斷無急性風險而可考量不需訂定 ARfD 值並在報告中說明。若不符合上述條件，在特殊個案選擇不訂定 ARfD 值者，亦須針對其科學合理性進行說明。

3、選擇與急性暴露相關之毒性評估指標^註

選出不同試驗中與急性暴露有關且和人體健康有相關性的危害指標。一般以參考出生前發育毒性試驗及急性神經毒性試驗等短期毒性試驗為主，但在部分特殊情形也可能使用生殖毒性試驗或亞慢性 90 天試驗等其他較長期試驗中，選擇與急性暴露有關的評估指標進行評估。

註：急性暴露相關毒性評估指標判定可參考廖俊麟等人，2019 之發表。



4、確認並表列推估起點劑量（POD）

採用成對比較法比較不同劑量組和對照組的發現，確認出具統計顯著性的危害指標。之後再選出試驗中沒有觀察到顯著毒害反應的最高劑量為 NOAEL 值，此即為該試驗之推估起點劑量（POD）。將出與急性暴露有關之 POD 劑量和評估指標表列出來。

5、確認最敏感之評估指標

選擇最敏感物種中，評估指標與人類具相關性的最保守 NOAEL 值。

6、選用適當的不確定因子

詳見「八、選擇適合的不確定因子」章節。

7、計算 ARfD 值

ARfD 值 = NOAEL 值 /UF（單位：mg/kg bw）

1. 選擇適合的不確定因子

- 1、由實驗動物數據來推估到人體的健康相關參考劑量時，會因種間 (inter-species) 和個體間 (inter-human) 差異衍生不確定性；其中，種間不確定性來自實驗動物推估到一般人群，個體間不確定性來自一般人群推估到敏感人群。綜合性不確定因子為上述兩來源乘積如下：

$$UF = UF_{\text{種間}} \times UF_{\text{個體間}}$$

- 2、在沒有特殊情形考量下，一般以 100 倍作為常規不確定因子。如有明確之種別和個體間的毒物動力學或是毒物效力學資料可佐證其差異性者，可視情況調整不確定因子（表一）：

(1) 增加不確定因子：如使用 LOAEL 值替代 NOAEL 值、數據不完整、從亞慢毒性等較短期試驗結果推估到慢性暴露結果和毒性反應的嚴重性等，可能額外增加不確定因子係數，依不同情形調整 2 倍到 10 倍；

(2) 減少不確定因子：少數藥劑在具備充分的人體暴露研究資料時，則可能視情況減少不確定因子，依不同情形調整 2 倍到 10 倍。

- 3、給予非常規的不確定因子時，無論是增加或減少，皆應該有充分的證據及在報告結論完整地論述其理由。

表一、推估 ADI 值和 ARfD 值過程中不確定因子來源和係數：

不確定性來源	不確定因子
種間差異 (inter-species)	10
毒物動力學 (toxicokinetics) 差異	4
毒物效力學 (toxicodynamics) 差異	2.5
個體間差異 (inter-human)	10
毒物動力學 (toxicokinetics) 差異	3.16
毒物效力學 (toxicodynamics) 差異	3.16
從 LOAEL 值替代 NOAEL 值	2 ~ 10 (額外增加)
從亞慢毒性試驗結果推估到慢性暴露 ^註	
毒性反應的嚴重程度	
數據不完整	

註：使用於 ADI 值評估

有效位數取捨原則

- 1、考量分析方法測量數據的精確度與其分析方法的關係，進行數據推導時也應考量到精確度。因此建議到最後步驟，例如訂 ADI 值或 ARfD 值時，再進行有效位數的取捨。
- 2、有效位數取捨：
 - (1) 若有效位數四捨五入的改變（衝擊）與原數據比較不超過 10% 時，應採用一個有效位數。
 - (2) 若有效位數四捨五入的改變（衝擊）與原數據比較超過 10% 時，應採用兩個有效位數。

表二、有效位數取捨原則範例：

原數據	取 1 位有效位數	改變量 (%)	建議採取數值 ^註	改變量 (%)
0.098	0.1	2.0	0.1	2.0
0.268	0.3	11.9	0.27	0.7
1.784	2	12.1	1.8	0.9
1.839	2	8.8	2	8.8

註：若取 1 位有效位數之數值改變量 $\geq 10\%$ 時，則建議改取 2 位有效位數。如變化未超過 10% 時，則建議採取 1 位有效位數。

(資料來源：EFSA, 2012.)



注意事項

- 1、應注意評估最終 ARfD 值倘若有低於 ADI 值情形時，須重新考慮 ADI 值的評估，一般會將 ADI 值調整與 ARfD 值相同。
- 2、ADI 值和 ARfD 值是依循當時的科學知識和資訊來訂定，因此會隨著科學的發展、資訊的更新和佐證資料的齊備情形而調整或改變，並非永久不變的數值。倘若出現上述情況，有可能需要啟動重新審議流程並進行重新評估。
- 3、一般情況下化學農藥皆會進行 ADI 值的訂定，而在少數特例包括其毒理危害性低、殘留風險低或者其成分相近或同為天然性物質時，則可能不需進行訂定 ADI 值，此部分會依不同個案而定。

參考文獻

- 1、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。臺灣農藥科學期刊，第7期：1-25。
- 2、EFSA Science Committee, 2012. Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. EFSA Journal10(3):2579.
- 3、International Programme on Chemical Safety. 2009. Environmental Health Criteria 240: Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food.
- 4、Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). 2010. Series on testing and assessment No. 124 guidance for the derivation of an acute reference dose. OECD Series on Testing and Assessment. OECD, Paris, France. 45 pp.
- 5、Solecki, R., Davies, L., Dellarco, V., Dewhurst, I., Raaij, Mv., and Tritscher, A. 2005. Guidance on setting of acute reference dose (ARfD) for pesticides. Food. Chem. Toxicol. 43:1569-1593.
- 6、United States Environmental Protection Agency (US EPA). 2002. A review of the reference dose and reference concentration processes. Document number EPA/630/P-02/002F.



附錄一、試驗指引清單^{註1}

指引編號	試驗名稱
OECD ^{註2} 417	毒物動力學試驗 Toxicokinetics
OPPTS ^{註3} 870.7485	代謝及藥物動力學試驗 Metabolism and Pharmacokinetics
OECD 420,423,425 OPPTS 870,1100	急性口服毒性試驗 Acute Oral Toxicity-Fixed Dose Procedure Acute Oral toxicity-Acute Toxic Class Method Acute Oral Toxicity: Up-and-Down Procedure
OECD 418	禽類急性暴露有機磷物質之延遲性神經毒性試驗 Delayed Neurotoxicity of Organophosphorus Substances Following Acute Exposure
OECD 419	禽類重複暴露有機磷物質 28 天之延遲性神經毒性試驗 Delayed Neurotoxicity of Organophosphorus Substances: 28-day Repeated Dose Study
OECD 424	齧齒目動物神經毒性試驗 Neurotoxicity Study in Rodents
OPPTS 870.6100	有機磷物質之急性和 28 天延遲神經毒性試驗 Acute and 28-Day Delayed Neurotoxicity of Organophosphorus Substances
OECD 407, OPPTS 870.3050	齧齒目動物重複 28 天口服毒性試驗 Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents
OECD 408, OPPTS 870.3100	齧齒目動物重複 90 天口服毒性試驗 Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents

指引編號	試驗名稱
OECD 490 OPPTS 870.3150	非齧齒目動物重複 90 天口服毒性試驗 Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Non-Rodents
OECD 414 OPPTS 870.3700	出生前發育毒性試驗 Prenatal Developmental Toxicity Study
OECD 415	一世代生殖毒性試驗 One-Generation Reproduction Toxicity Study
OECD 416	兩世代生殖毒性試驗 Two-Generation Reproduction Toxicity Study
OPPTS 870.3800	生殖和生育能力影響 Reproduction and Fertility Effects
OECD 421 OPPTS 870.3550	生殖毒性 / 發育毒性篩選試驗 Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test
OCED 422 OPPTS 870.3650	重複毒性試驗合併生殖毒性 / 發育毒性篩選試驗 Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction / Developmental Toxicity Screening Test
OECD 426 OPPTS 870.6300	發育神經毒性試驗 Developmental Neurotoxicity Study
OECD 443	一世代生殖毒性延伸試驗 Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study
OECD 451, OPPTS 870.4200	致腫瘤性試驗 Carcinogenicity Studies

指引編號	試驗名稱
OECD 452 OPPTS 870.4100	慢性毒性試驗 Chronic Toxicity Studies
OECD 453 OPPTS 870.4300	慢性毒性合併致腫瘤性試驗 Combined Chronic Toxicity / Carcinogenicity Studies
OPPTS 870.7800	免疫毒性試驗 Immunotoxicity
OECD 471,473-490 OPPTS 870 Group D	致變異性試驗 Mutagenicity studies

註 1：

此部分為進行農藥危害辨識及 ADI/ARfD 值制定中，可能執行並需要評估的毒理試驗及其指引來源，須注意並非每項試驗在單一藥劑皆會執行，針對較特殊性如神經毒性或免疫毒性試驗為視不同個案藥劑機制或危害特性決定是否須進行評估。

註 2：

OECD TG 資料來源為

<https://www.oecd.org/env/ehs/testing/oecdguidelinesforthetestingofchemicals.htm>

註 3：

OPPTS 資料來源為

USEPA <https://www.epa.gov/test-guidelines-pesticides-and-toxic-substances/final-test-guidelines-pesticides-and-toxic>

致 謝

本內容感謝藥毒所應用毒理組參與農藥毒理審查業務相關同仁、藥毒所 109 年 6 月份農藥登記資料審查會議專家、農業委員會動植物防疫檢疫局 109 年第 2 次農藥技術諮議會動物毒理組會議專家及衛生福利部食品藥物管理署 109 年第 1 次食品風險評估諮議會專家等人提供修訂意見。





農藥每日可接受攝取量與 急性參考劑量訂定原則

發行人：張瑞璋

發行單位：行政院農業委員會農業藥物毒物試驗所

地 址：臺中市霧峰區舊正里光明路 11 號

網 址：<http://www.tactri.gov.tw>

電 話：(04) 23302101

編 者：廖俊麟、盧欣怡、蔡韙任

印刷排版：海晴創意行銷有限公司

地 址：臺中市霧峰區林森路 724 號

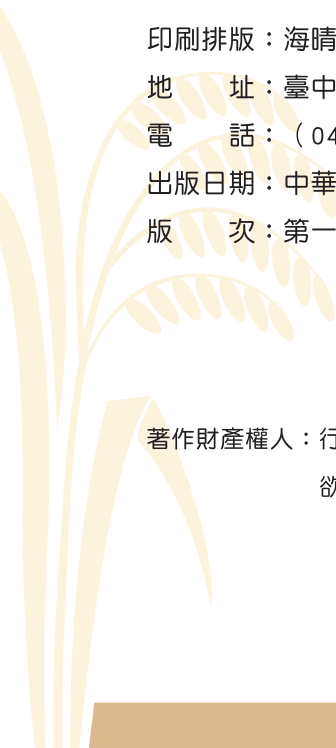
電 話：(04) 23391116

出版日期：中華民國 109 年 10 月出版

版 次：第一版

著作財產權人：行政院農業委員會農業藥物毒物試驗所

欲利用本書全部或部分內容者，須徵求著作財產權人同意





行政院農業委員會 農業藥物毒物試驗所

Taiwan Agricultural Chemicals and Toxic Substances
Research Institute, Council of Agriculture, Executive Yuan

413001 臺中市霧峰區舊正里光明路 11 號

網址：<https://www.tactri.gov.tw>

TEL：8864-2330-2101