

出國報告（出國類別：研究）

108

完善食安源頭管理，確保國民健康 新穎毒理技術對於農藥安全評估的衝擊及因應 策略制定



服務機關：農業藥物毒物試驗所

姓名職稱：盧欣怡副研究員

派赴國家：澳洲

出國期間：2019.07.22-10.11

報告日期：2019.12.25

摘要

我國由於國際政治地位敏感，在學術上、健康衛生、經濟和貿易等各領域相關議題上，常有難以接近其核心組織和技術之感。因此，直接赴先進國家相關機構取經、並了解其他國家和本國制度之差異並研擬改善策略以因應快速變化的毒理技術和國際管理制度對完善我國農藥管理制度是很重要的途徑。

本研究計畫目標主要有兩項：一、藉由直接參與澳洲農藥和獸醫用藥管理局安全評估業務，了解其管理策略、核心技術和以科學為基礎之法規科學運作情形並藉以審視國內農藥管理制度之優缺點，並與資深毒理學家和權責機構建立友誼以促成長期國際合作機會；二、新穎毒理技術（例如、定量構效關係電腦預測系統）對農藥安全性評估之影響及因應策略訂立。

目次

壹、前言.....	1
貳、擬解決問題和目標.....	1
參、台灣和澳洲背景資料分析.....	3
一、 農業環境和農藥使用量.....	3
二、 農藥管理.....	5
三、 澳洲農藥和獸醫用藥管理局 (APVMA) 組織介紹.....	7
四、 農藥登記健康風險評估差異.....	13
肆、電腦預測毒理報告應用於農藥登記之策略制定.....	21
一、 前言.....	21
二、 建議應用時機.....	22
三、 毒理關切閾值簡介.....	23
四、 建議適用範圍.....	24
五、 不適用本策略情形.....	25
六、 電腦預測毒理系統簡介.....	25
七、 電腦預測毒理系統導入時機 – 基因毒性評估.....	30
八、 分析步驟和內容.....	31
九、 案例研析 – 賽果培原體等同性評估.....	34
十、 對於現在國內農藥登記業務的影響.....	40
伍、心得和結論.....	41
陸、建議.....	42
柒、參考文獻.....	43
捌、研究過程事件表.....	46
附表一 澳洲農藥登記所需毒理資料.....	51
附表二 澳洲農藥登記所需職業健康和 safety 評估資料.....	53
附表三 澳洲、台灣和歐盟在第一階段等同性評估不過時應繳交資料...	55
附表四 致變異性試驗和對應指引.....	56
附表五 Cramer 分級和分群描述.....	57
附錄一 OECD 眼刺激性體外試驗準則整理.....	58
附錄二 介紹台灣農藥登記制度、農業藥物毒物試驗所和筆者業務範圍 投影片.....	59
附錄三 筆者對 APVMA 之感謝函.....	61

壹、前言

食品安全一直是國人重視的議題，台灣由於位處於亞熱帶，除了害蟲生活史短導致蟲害發生頻繁外，每年多期作的耕作模式等，都促使我國農藥用量較全世界高出許多，這對國人健康和生態環境是很大的衝擊和負擔。也因此，農藥在國內登記使用前的風險評估是在源頭管理上的第一道防線。然而隨著科技進步，毒理試驗技術也進入新的紀元。傳統的安全評估方式是以動物試驗結果作為主要判定標準，但隨著人類基因解碼和生物技術的革新，強調動物和人類種別差異並反應在毒理試驗結果的爭議點日益增加；此外，國際上對於動物福祉的重視，促使非動物性、甚至非生物性替代方法（例如、細胞試驗、定量構效關係電腦預測系統蓬勃發展，上述種種的改變，讓國內的農藥安全評估方式面臨諸多衝擊與挑戰。

貳、擬解決問題和目標

本國由於國際政治地位敏感，在學術上、健康衛生、經濟和貿易等各領域相關議題上，常有難以接近其核心組織和技術之感。因此，直接赴先進國家相關機構取經、並了解其他國家和本國制度之差異進而研擬改善策略以因應快速變化的毒理技術和國際管理制度對完善本國農藥管理制度是很重要的途徑。

大鼠兩年和小鼠 18 個月致腫瘤性試驗一直以來均是判定化學物、藥物或農藥是否具致腫瘤潛力的黃金標準 (gold standard)，目前國際上物質的致癌性分級制度也是依據動物致腫瘤性試驗和人類流行病學 (較少) 結果來進行分級。然而，有越來越多的研究報告指出，啮齒類動物與人類種別的差異 (例如、帶有人類沒有的酵素或受體) 會影響致腫瘤性試驗的結果，而老年啮齒類動物本身即有自發性腫瘤背景值和高於可耐受暴露劑量的過度反應無法代表人類實際暴露風險等，

這些問題在碰到非基因毒性致癌物時會更加嚴重。這是一個人人聞癌色變的年代，拜資訊流通和透明化所賜，普羅大眾對於任何在動物試驗上出現致癌潛力結果的物質，都是排斥甚而過度渲染的，對於暴露風險等科學術語不瞭解或是誤會等都會影響更安全農藥的上市或是相關政策的推動。這些問題有賴於直接和國際學者學習、交換心得和國際調和來尋求解決。

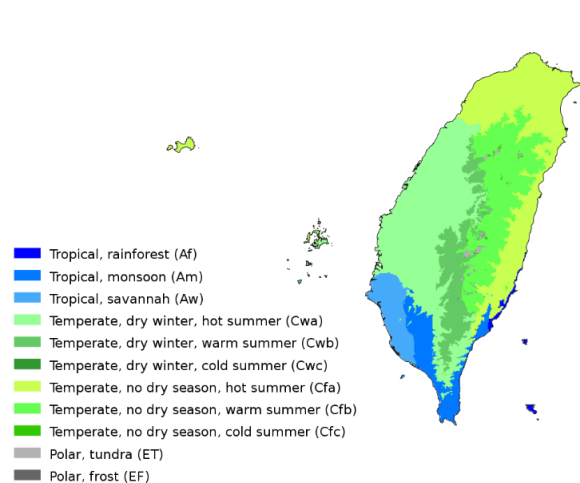
定量構效關係 (Quantitative structure–activity relationship, QSAR) 在毒理學發展至少有 30 年以上歷史，隨著電腦演算科技的進步、歐盟 REACH 法規的推動和歐洲化學局有條件的接受 QSAR 報告等因素，定量構效關係電腦預測系統 (in silico QSAR model) 有如雨後春筍一一發展出來。就筆者觀察發現，近年來有越來越多的農藥業者提出這些報告用於農藥登記，期以取代動物毒理試驗或是致變異性試驗報告。然而國內對此電腦預測系統的結果尚無法接受，惟有進一步了解如何評估與判讀 QSAR 報告，才能解決必須面對新興科技所帶來的挑戰。2017 年 12 月，澳洲農藥和獸醫用藥管理局 (Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority, 以下簡稱 APVMA) 首席科學家 Dr. Reeves 於其部落格發表了一篇短述“新穎科技用於藥物毒理試驗檢測 (Innovative technologies in drug toxicity testing)”，其中即討論了 QSAR 電腦預測系統於毒理學的應用，並述其期待性和可能帶來的疑慮。

因此，本研究計畫目標主要有兩項：一、藉由直接參與澳洲農藥登記權責機關安全評估業務，了解其管理策略、核心技術和以科學為基礎之法規科學運作情形並藉以審視國內農藥管理制度之優缺點，並與資深毒理學家和權責機構建立友誼以促成長期國際合作機會；二、新穎毒理技術 (針對定量構效關係電腦預測系統) 對農藥安全性評估之影響及因應策略定立。

參、台灣和澳洲背景資料分析

一、農業環境和農藥使用量

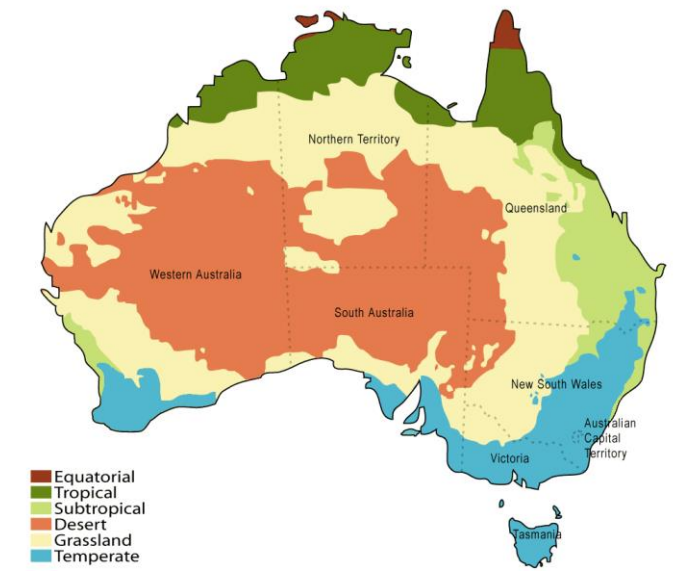
台灣地處於亞熱帶氣候區，長年高溫多雨，多高山丘陵，可耕種地 (arable land, crop land) 約只佔國土面積的 24% (834,000 公頃，2017 年)，平均每年農糧產出約 6.9 百萬噸，屬於集約式農業 (intensive farming)。澳洲地廣人稀 (國土 7,692,024 平方公里 (台灣的 212 倍)，人口數 25,51 萬人 (台灣的 1.07 倍))¹，境內多乾草原和沙漠區，可耕種地約佔國土約 6% (46,126,000 公頃，2015 年)，雖然比例上較台灣低，但涵蓋面積仍為台灣可耕種地的 55 倍以上，氣候以澳洲北部和昆士蘭省 (Queensland) 部分區域屬於亞熱帶至熱帶氣候，較與台灣相近。農業型態上，雖然澳洲地區遼闊，但是可耕種區分布較分散，與美洲大面積粗放耕種的方式略有不同，有大面積耕種、也有集約精緻型農業，型態較多樣化，因此在病蟲害管理、農用機具和農藥使用上變化也很大。



圖一、台灣氣候分布圖。

資料來源：<https://en.wikipedia.org/wiki/Taiwan>

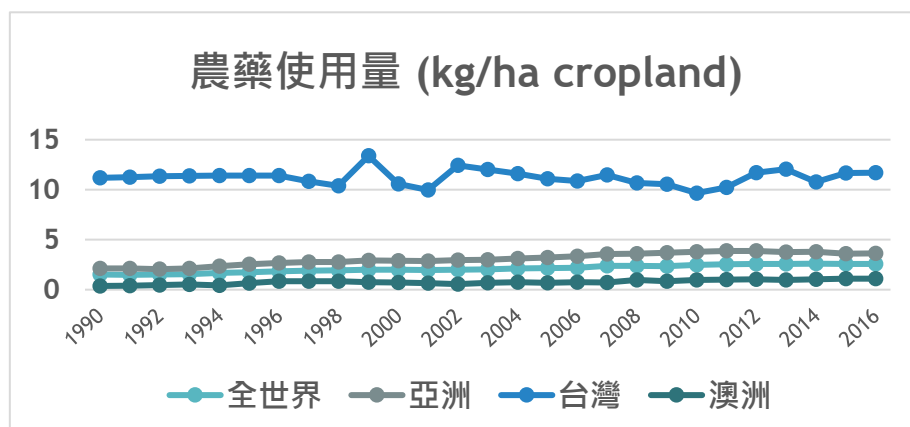
¹ 資料來源：wikipedia



圖二、澳洲氣候分布圖。

資料來源：https://en.wikipedia.org/wiki/File:Australia-climate-map_MJC01_1.svg

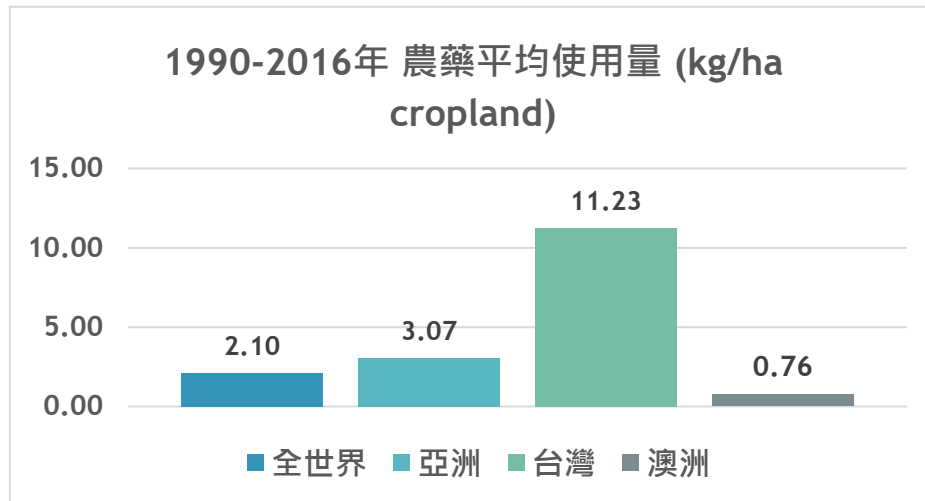
台灣由於氣候、集約和高產量等綜合因子加乘下，農作物病蟲害多，農藥使用量偏高，國人和環境的農藥暴露風險也較高。根據聯合國農糧組織統計資料顯示，1990~2016 年間，台灣每公頃可耕種地年平均農藥使用量為 11.23 公斤，均較同時期內全世界、亞洲和澳洲的農藥年使用量為高（分別為 2.10、3.07 和 0.76 公斤/公頃（如圖三和圖四））。因此，農藥使用管理和登記把關是本國食安源頭控管中非常重要的一環。



圖三、全世界、亞洲地區、台灣和澳洲於 1990~2016 年期間農藥使用量。

資料來源：聯合國農糧組織 (Food and Agriculture Organization of the United Nations)

<http://www.fao.org/faostat/en/#data/EP>



圖四、全世界、亞洲地區、台灣和澳洲於 1990~2016 年平均農藥使用量。

資料來源：聯合國農糧組織 (Food and Agriculture Organization of the United Nations)

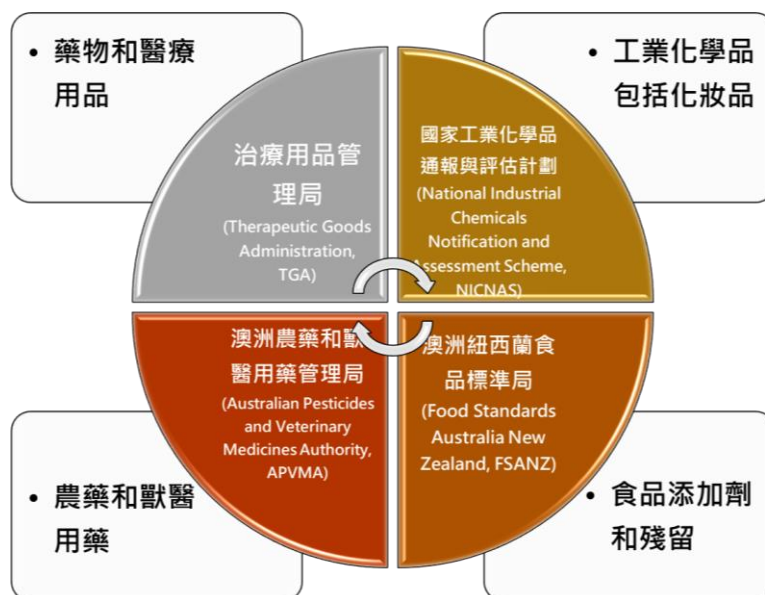
<http://www.fao.org/faostat/en/#data/EP>

二、農藥管理

澳洲化學品管理主要分為四大類（主管機關如圖五）：(1) 藥物和醫療用品；(2) 工業化學品（包含化妝品）；(3) 食品添加劑及殘留；(4) 農

藥和獸醫用藥。其中，農藥和獸醫用藥是由澳洲農藥和獸醫用藥管理局 (APVMA) 管理登記。

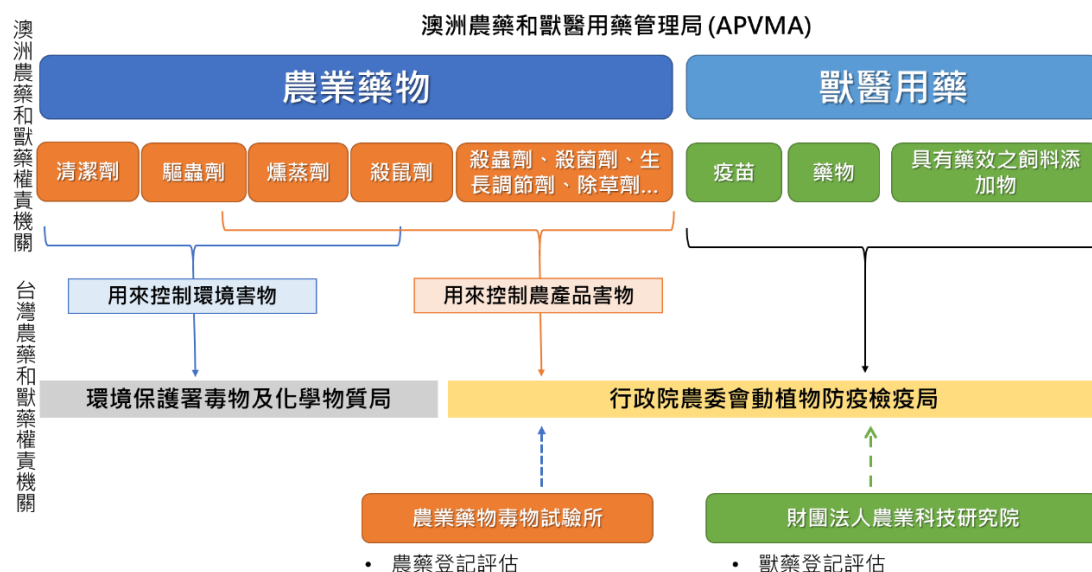
澳洲化學品管理情形



圖五、澳洲化學品管理分工情形和主管機關。

我國農藥和獸醫用藥管理權責機構為行政院農委會動植物防疫檢疫局（以下簡稱防檢局），和澳洲 APVMA 管理方式略有不同。APVMA 管理一般認知的農作物用藥和獸醫用藥外，作為環境害物控制的藥物如燻蒸劑、殺鼠劑、清潔劑（對抗環境病菌用，用於一般居家、公眾環境、游泳池或是動物房舍等）和驅蚊劑 (repellents) 等亦是其管理範疇，然而我國這類用藥是屬於環境保護署毒物及化學物質局管理（管理差異如圖六）。另外，APVMA 為管理性機構，主要執行資訊判讀和評估業務，並無實驗室操作部分，從申請登記、評估到發給許可證為完全負責流程，除了毒性標準分級需轉至澳洲健康部 (Department of Health) 進行確認外，其他相關議題如環境影響或是殘留容許量等會與其他公部門溝通協調，彼此之間並無從屬關係。在我國，防檢局是將農藥和獸醫用藥的風險和藥效評估分工

到農業藥物毒物試驗所（以下簡稱藥毒所）和財團法人農業科技研究院，最後再由防檢局發給許可證。



圖六、我國和澳洲之農藥和獸藥登記管理差異。

三、澳洲農藥和獸醫用藥管理局 (APVMA) 組織介紹

APVMA 是澳洲農藥和獸醫用藥登記的法定權責機構，成立於 1993 年，旨在負責農藥和獸醫用藥的評估、登記和管理，對於登記物品執行安全性和藥效性科學評估。在這機構成立之前，每個州和領地政府都有自己的註冊制度。其前身為國家註冊機構 (National Registration Authority)。APVMA 辦公室原址為在澳洲首都坎培拉 (Canberra)，但政府為響應分權政策 (decentralization policy) 以減少城鄉差距並帶動當地經濟、學術發展等目的，在 2019 年 8 月初正式將 APVMA 遷至阿米達 (Armidale) 並在該地 (地址：102 Taylor Street, Armidale, NSW 2350, Australia) 成立永久辦公室；原坎培拉辦公室仍留有 40 名人力 (約原人力 1/5)，以協助首都和阿米達之間聯繫。(註：2019 年 5 月已完成搬遷，並開始執行業務，至 8 月初才舉行揭牌儀式 (圖七))



揭牌典禮 APVMA 執行長 Crist Parker 致詞。



國會議員（左）和農業部長（右）揭牌照片。



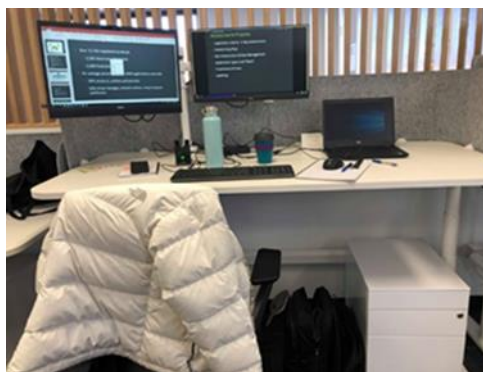
阿米達（Armidale）辦公室外觀，為兩層式建築。



阿米達辦公室門口，需要通行證才能刷卡進入。



筆者短期進修之部門 - 風險評估 (risk assessment capability)

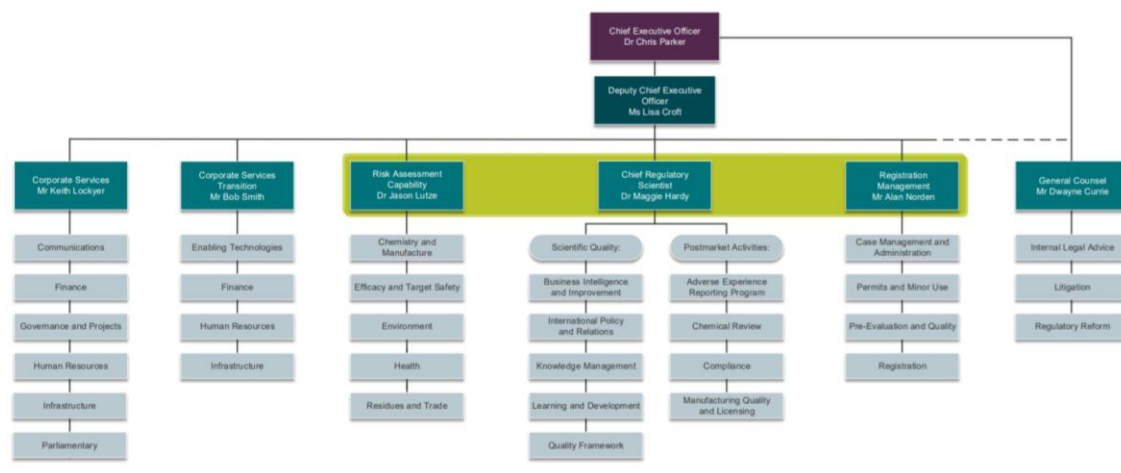


筆者短期進修之複合式辦公室，每人配有筆電一台和螢幕兩台，私人電腦和記憶卡不得攜帶和使用 (IT 控管)。

圖七、APVMA 阿米達辦公室照片。

APVMA 屬於成本回收制 (cost recovery)，亦即無需由政府給予經費支應其運作。經費來源主要有三：一為註冊審查費 (registration fee)；二為登記維持年費 (annual fee)；三為稅收 (levy)：登記後產品在澳洲國內販售的年收益之 0.25~0.80% (依照收益分級和分年度來計算)²。

目前總共有五大部門 (如下組織圖)，包括：行政部門 (cooperate service)、風險評估部門 (risk assessment capability)、首席法規科學家部門 (chief regulatory scientist)、登記管理部門 (registration management) 和法律顧問部門 (general counsel)。



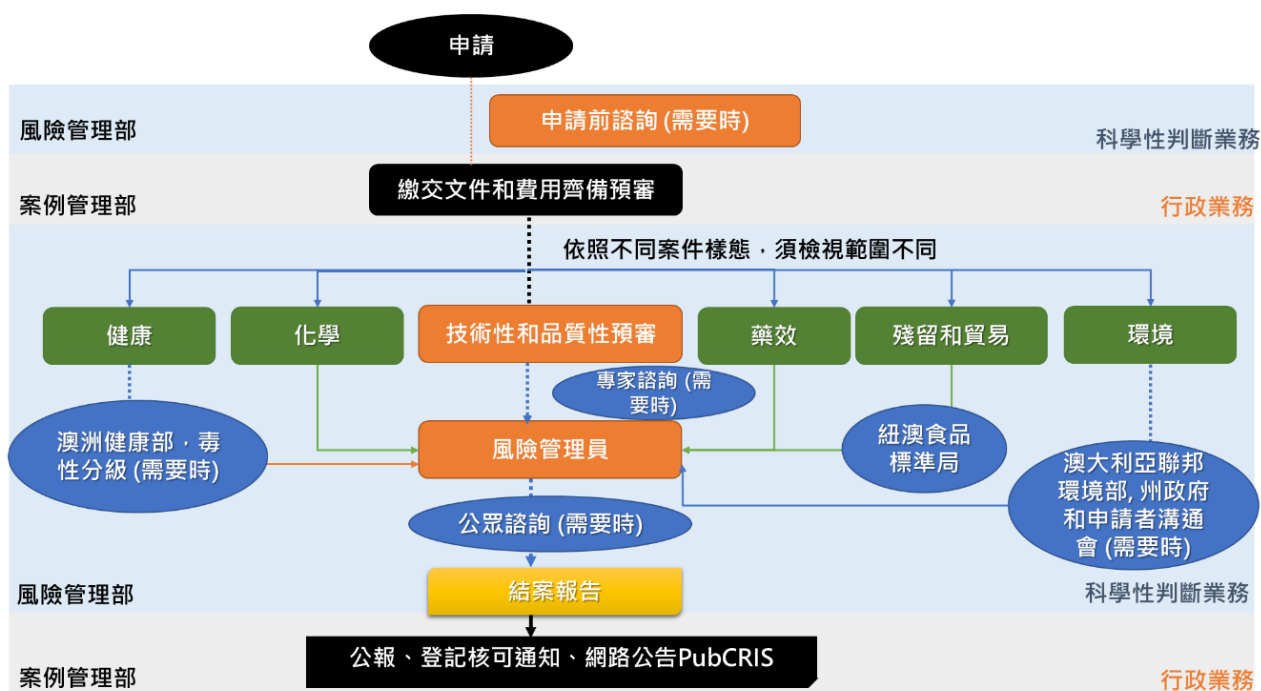
圖八、APVMA 組織圖。資料來源：<https://apvma.gov.au/node/45776>

其主要核心技術集中在風險評估部門、首席法規科學家部門和登記管理部門，依其業務可分成兩大部分：上市前評估 (pre-marketing) 和上市後評估 (post-marketing)，上市前評估意旨產品完成登記開始販賣前的評估，其流程包括 (如圖九)：申請者申請前諮詢 (Pre-Application Assistance) → 案例管理小組 (case

² 資料來源：COST RECOVERY IMPACT STATEMENT.

<https://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/15791-apvma-cris-2013-15.pdf>

management) 接案→成案後評估報告內容技術性和品質性預審 (pre-evaluation and quality) →委託案件管理 (case management) →進行化學成分和製劑資料分析 (chemistry and manufacture)、風險評估 (健康 (health 包括：職業安全性)、環境 (environment) 等)、功效性和藥害評估 (efficacy and target safety)、殘留消退性和容許量訂立→並向澳洲健康部 (Department of Health) 提出毒性分級 (poison schedule) 提案→由風險管理評估 (risk management) 完成結案報告並核對標示是否正確→最後再交回案例管理部門進行通知和公告等行政作業。在此補充說明，殘留和貿易風險小組 (residue and trade) 根據數據進行殘留定義和最高殘留容許量 (maximal residue level, 以下簡稱 MRL) 訂立後會將建議的相關作物 MRL 清單轉與紐澳食品標準局 (Food Standards Australia New Zealand, 以下簡稱 FSANZ) 參考訂立進口作物容許量，當產品登記許可後，將由 APVMA 公告國內 MRL、由 FSANZ 公告進口容許量；當登記產品屬於特別藥物或其使用方法 (如、使用無人機噴灑農藥) 有環境風險時，環境風險小組 (environment) 會請風險管理員向澳大利亞聯邦環境部 (department of environment and energy) 提出諮詢，並要時則會會同各州政府和申請者共同參與會議協調出適合之數據要求和實驗設計，但需要這種協調會議的機會並不多。筆者在諮詢澳洲農藥和獸藥登記過程中，發現澳洲登記流程有許多檢查點 (check point)，如、(1) 繳交文件和費用齊備預審制度；(2) 文件技術性和品質性預審；(3) 各風險小組技術報告 (technical report) 同儕審核制度 (peer review)；(4) 風險管理員評估制度：每個檢查點都有查檢清單 (check list)，確保產品符合法規要求外，每個檢查點尚需撰寫專家意見，重新檢視各關鍵報告之正確性和結論是否具衝突性，是否再需確認等 (繳交文件和費用齊備預審制度屬於行政作業，不需撰寫專家意見)。



圖九、APVMA 農藥登記評估流程。

而上市後評估包括化學物的重新評估 (chemical review)、產品上市後副作用或是不良反應案件通報 (adverse experience reporting program) 和商品標示符合性 (compliance) 確認等。其中首席法規科學家部門尚還負責科學品質 (science quality) 的管理等業務，關鍵技術的訓練、傳承、交流和更新，確保技術的一致性和有效性。澳洲政府部門責任分工很明確，農藥在登記前是由中央政府機構負責 (即 APVMA)，一旦登記上市後，其產品生產、銷售數目、銷售管道和販賣地點等紀錄管理是由州政府負責查核，州政府亦負責教育農民等業務 (分工如圖十)。此外，農作物產品和動物性產品的農藥或獸藥的殘留是由澳洲農業部的國家殘留調查 (National Residue Survey) 計畫進行 (<http://www.agriculture.gov.au/ag-farm-food/food/nrs>)，並非由 APVMA 執行。該計畫旨在：(1) 提供農畜產品中殘留物的估計 (基於抽樣和統計概率)；(2) 確認農畜產品中的殘留物低於設定的限值；(3) 如果農畜產品中的殘留量高於設定限值時，向負責的政府主管部門和產業發出警報，以便採取糾正措施。

APVMA	州政府
• 登記 (registration) • 許可證 (permit) • 化學品重評估 (chemical review) • 製造執照 (manufacturing licensing) • 符合性 (compliance) (供應產品 (supply of product))	• 使用管理 (control of use) • 符合性 (compliance) (產品使用 (use of products)) • 專業噴藥執照和訓練 (licensing and training) • 紀錄維持 (record keeping)

圖十、APVMA 和州政府分工情形。



圖十一、國家殘留調查 (National Residue Survey) 計畫網頁。

資料來源：<http://www.agriculture.gov.au/ag-farm-food/food/nrs>

筆者進修部門為風險評估部門之健康評估小組 (health assessment team, HAT)，該小組主任 (director) 為 Dr. Sheila Logan，該小組共有 10 位成員，其中三位 (包含主任) 在阿米達辦公室，其他七位較資深之評估專家在坎培拉辦公室。HAT 小組主要負責農藥上市前的登記健康評估，與筆者目前在藥毒所執行業務相同，因此很適合在職訓練 (on-the-job training) 亦便於徵詢專家意見制定策略。



阿米達辦公室成員（由左至右）-Dr. Vivek, Dr. Sheila, Dr. Manu 和筆者。



坎培拉辦公室有 7 位成員（中間），每周三以視訊進行聯繫會議。

圖十二、APVMA 健康評估小組 (health assessment team) 成員。

四、農藥登記健康風險評估差異

筆者根據 APVMA 所發行的農業藥物風險評估手冊 (APVMA Risk Assessment Manuel) 以及農業藥物數據指引— 毒理試驗3 (Agricultural data guidelines – Toxicology (Part 3)) (整理如附表一和附表二) 和本國「農藥理化性及毒理試驗準則之農藥毒理試驗項目」要求比對，發現有下面主要差異：

（一）暴露風險評估

澳洲在評估農藥安全性時，除保障消費者飲食安全外，尚包括公眾 (public exposure) 和職業暴露 (occupational exposure) 風險，目前國內農藥登記對此著墨不多。

在 APVMA 風險評估手冊提到，暴露會發生在施藥時的活動 (exposure during use)，如、打開農藥容器、混合/裝載 (mixing/loading)、施用 (application)、清理潑濺藥物、清理裝備時，和施藥後的再進入活動 (post-application re-entry)，

³ 資料來源：<https://apvma.gov.au/node/1036>

例如、農務之灌溉或採收作物或是家用產品於施藥後進入草坪等。而主要暴露途徑包括皮膚、眼睛和吸入暴露。

1. 施藥時暴露風險評估：

在計算施用暴露風險時，申請者需繳交實際暴露試驗數據（詳見附表二），若未繳交者，APVMA 會使用替代軟體進行使用時暴露量估算、風險評估和使用個人防護裝備（Personal Protective Equipment, PPE）可減少之暴露量估算（用於風險管理）。風險評估的最終呈現是以暴露限值（Margin of Exposure, MOE）來表示，澳洲設定 $MOE \geq 100$ 為可接受風險。

進行運算前須考慮的參數，包括：成品製劑內主要有效成分（active constituent, ac）的濃度、產品的最高施用量（kg/ha）、每日工作量（ha/day）、每天施用的主要有效成分量（kg ac/day）、皮膚吸收率（dermal absorption factor）、吸氣吸收率（inhalation absorption factor）、體重（於澳洲是以 70 公斤作為成人的參考體重）和無可見有害作用劑量（No-Observed-Adverse-Effect-Level, NOAEL）。

澳洲並未自行開發演算軟體，過去一直是使用美國環保署於 1998 年開發的 Pesticide Handler Exposure Database (PHED, USEPA, 1998)，自 2018 年新版的 Occupational Pesticide Handler Exposure Calculator⁴ (OPHEC, USEPA, 2018) 公告後，APVMA 啟動驗證機制進行版本更換，於近期已開始使用。筆者適逢在新舊版本差異評估時協助 APVMA 了解新版 OPHEC 軟體的操作細節，並且協助 HAT 專家完成了 APVMA 新舊軟體估算結果並列的第一個案例。有幸得到暴露風險評估專家以實際案例帶領進入職業暴露風險評估領域，受益良多。

2. 施藥後再進入活動暴露風險：

⁴ <https://www.epa.gov/pesticide-science-and-assessing-pesticide-risks/occupational-pesticide-handler-exposure-data>

施藥後再進入暴露風險可分為一般大眾暴露和職業暴露。一般公眾的暴露來源可能為經殺蟲劑處理的居家環境、經殺草劑處理過的草坪、花園、高爾夫球場等；而職業暴露有可能來自於驅蟲業者進入殺蟲劑處理過區域或是農民進入噴藥區域進行農務如、灌溉、疏葉或採收等。同樣的，在計算施藥後再進入風險時，申請者需繳交實際暴露試驗數據（詳見附表二），若未繳交者，APVMA 會使用替代軟體進行。風險評估的最終呈現是以暴露限值來表示，此外也會搭配 $MOE \geq 100$ 的再進入時間 (re-entry interval, REI) 來進行不同活動的暴露風險控管。

須考量的參數包括：轉移係數 (transfer coefficient)、可去除殘留量 (dislodgeable residue)、消散率 (dissipation rate)、暴露時間 (exposure duration)、體重和 NOAEL 值。

目前 APVMA 是採用美國環保署所開發的 Occupational Pesticide Re-entry Exposure Calculator (USEPA, 2017)⁵ 進行再進入暴露風險評估，上述軟體較適用於職業暴露估算；一般大眾的暴露，尤其是家庭花園 (home garden)、家庭或大眾草坪產品，會針對較敏感族群 (即 1~2 歲兒童和 2~3 歲兒童) 進行額外兒童草坪活動暴露風險評估 (簡稱 Toddler on turf, ToT)，採用軟體為 AVCAT (2012) Turf re-entry exposure and risk calculator (update in 2018)，此為 APVMA 內部撰寫軟體，筆者已向 Dr. Sheila 取得該軟體，惟專家建議在未來使用時需考量採用最新的轉移係數 (1~2 歲兒童為 49000, 2~3 歲兒童為 60000, USEPA 2012) 和台灣兒童的參考體重。

3. 旁觀者暴露風險 (bystander risks)：

⁵ <https://www.epa.gov/pesticide-science-and-assessing-pesticide-risks/occupational-pesticide-post-application-exposure>

該風險是發生在農藥噴灑時所造成的飄散 (spray drift) 暴露，一般大眾或是農民都有可能暴露。於 2010~2019 年期間澳洲是以 Operating Principles in Relation to Spray Drift Risk 來進行飄散的估算和管理，考量到實用性和新技術的引進，於 2019 年 7 月發行了新版本的飄散估算方法和風險管理政策。因為仍屬新方法，APVMA 成員也在熟悉中，筆者尚未有實際的學習經歷，不再著墨。

(二) 家用產品 (domestic-use products) 安全性要求

澳洲農藥登記管理，有所謂家庭使用 (domestic use) 產品，該類產品著重一般居家使用，對幼童須有較高的保護性。在國內目前並未有特別區隔。家用產品須具備相對危險性低、意外中毒時只會產生輕微不適等特徵。這類產品可在一般大賣場買到，而其他商用類別產品需到領有販賣執照業者處才可買到。想要註冊為家用產品，在登記時其毒理試驗有特定的毒性要求，如下：

1. 口服急毒性：產品攝入劑量高達 1500 mg/kg bw，不應該有致命急毒性 (life-threatening acute toxicity)；
2. 皮膚急毒性：產品劑量高達 2000 mg/kg，也不會有致命急毒性；
3. 呼吸急毒性：產品產生氣體 (gas) 濃度高達 2000 mg/m³、或蒸氣 (vapor) 濃度高達 20 mg/L 或是產生粉塵 (dust) 或氣霧 (mist) 高達 5 mg/L 濃度，持續暴露 4 小時後不會造成致命急毒性；
4. 刺激性：任何屬於這類的產品對眼睛和皮膚刺激性都要低。但是由於各種不同劑型和使用方法的差異性，申請者可以提供產品的相關風險減輕方案數據或資料供管理單位個案評估刺激性；
5. 重複暴露毒性：這類產品對重複使用者之毒性風險要低，亦即不得造成不可逆性毒性；

6. 安全使用方法：這類產品在使用時不得要求家庭使用者，在使用時須配備手套以外的個人保護設備來降低暴露風險，因為一般家庭使用者並未受過足夠的訓練來正確使用特殊裝備，要求他們遵循這樣的安全使用方法是不可切實際而且有風險的。換句話說，若產品屬於使用時須要戴手套以外的裝備才安全者，不得註冊為家庭使用產品；
7. 急救說明：產品包裝外須給予意外攝入時適當的急救措施說明，歸類於家庭使用產品者，不得要求施給特殊解毒劑 (antidotes) 或是其他侵入性 (積極性) 治療方法。

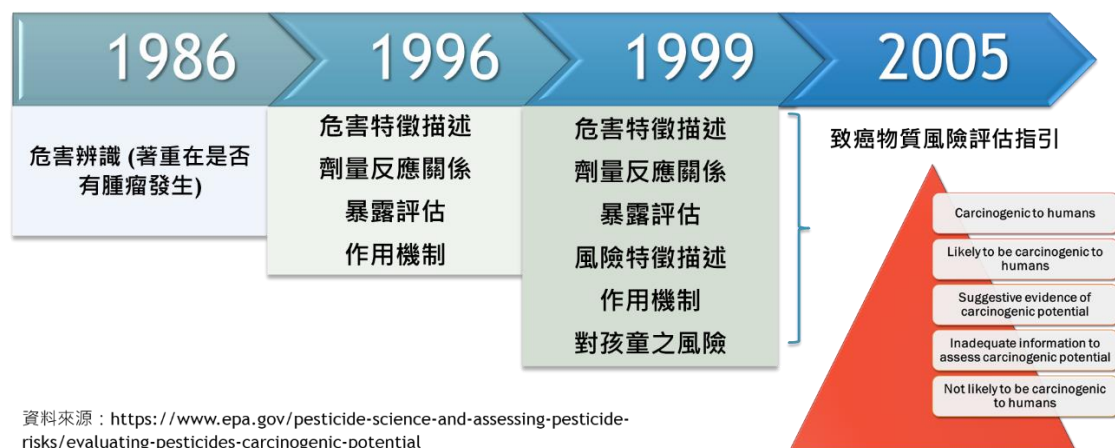
(三) 澳洲並無農藥致腫瘤性分級制度

針對在動物致腫瘤性試驗中具有致腫瘤潛力的藥物，APVMA 會要求申請者提出與人類不相關致癌風險之科學論證 (scientific argument)，該論證須使用證據權重法 (weight of evidence, 簡稱 WoE)，並依循 Bradford Hill 準則來論證。若藥物致腫瘤性潛力是與人類有相關的 (human relevant carcinogen) 或是無法排除與人類是無關的，將不被允許在澳洲登記。因此，澳洲的農藥管理和標示上沒有腫瘤分級制度。對於致腫瘤性試驗報告 (大鼠兩年和小鼠 18 個月致腫瘤性試驗) 的判讀，APVMA 毒理專家建議先看材料方法、實驗數據和比對試驗單位歷史數據，最後再看結果和摘要，避免由試驗單位來導引評估者對試驗結果的判斷，並且進行專家間的同儕評論 (peer review) 和鼓勵同儕討論。針對並非由優良實驗室操作 (good laboratory practice, GLP) 管理制度下所執行的機制性報告 (mechanistic study, 同常為討論其毒理作用機制所設計的研究)，專家建議若其具科學合理性仍有參考價值，但還是以 GLP 研究最佳。此外，對於判定致腫瘤前力是否與人類相關時，需考量暴露的途徑和暴露劑量與人類暴露的相關性，專家以馬拉松 (malathion) 的鼻腔腫瘤為例，其暴露途徑來自於齧齒類動物行為的特

異性 (攝食時會頻繁地用鼻吻部嗅聞食物並且會將鼻吻部探入食物中，因此鼻腔的暴露劑量會很高) 因此與人類暴露相關性低；另外，腫瘤只出現在高於 1000 mg/kg/day 的劑量時，會判定對人類的暴露相關較低，因為一般人類攝食情況下並不會有這麼高的暴露量。

我國目前農藥管理上，遵循的腫瘤分級方式是依照美國環保署 (USEPA) 於 1986 年公告的 A、B (B1 和 B2)、C、D 和 E 分級法，其中屬 A 級者不得登記，屬 B 或 C 級者需進一步進行致癌風險評估是否予以登記或是限制登記範圍，評估方式包括：(1) 線性劑量反應關係模式 (linear dose response model)：採用 Q1* 值計算，該方法常假設在非常低的暴露劑量下仍會引發反應之情況，屬於較保守性評估方式，可接受風險為 10^{-6} ~ 10^{-4} ；(2) 非線性劑量反應關係模式 (non-linear response)：採用暴露限值 (margin of exposure, MOE)，用於腫瘤發生率只在特定劑量 (critical dose) 以上時才有顯著反應之計算方法，可接受風險為 $MOE \geq 10,000$ (具基因毒性) 或 $MOE \geq 100$ (不具基因毒性)。屬於 D 級者需視情況給予說明資料，屬 E 級者可登記。

惟自 1986 年起 USEPA 針對腫瘤分級 (cancer classification) 已有多次的改版 (詳見圖十三)，並在其分級概念上自最初的著重於化學物是否會引起腫瘤的危害辨識 (hazard identification)，慢慢加入危害特徵描述 (hazard characterization, 探討化學物劑量和危害之間的關係)、劑量反應關係 (dose response)、暴露評估 (exposure assessment)、作用機制的探討 (mode of action) 和風險特徵描述 (risk characterization) 等元素，並在 1999 年將對孩童的致癌風險進行特別討論，最後在 2005 年發行致癌物風險評估指引 (guidelines for carcinogen risk assessment)，此指引為匯集長久的發展過程之最終評估方式和分級，並沿用至今。由於自 1986 年和 2005 年之間已有將近 20 年的年代分隔且在概念上已有極大差異，因此 USEPA 不建議不同版本間進行比對和互相引用。建議當化學物進行重新評估時應以最新分級法來進行。



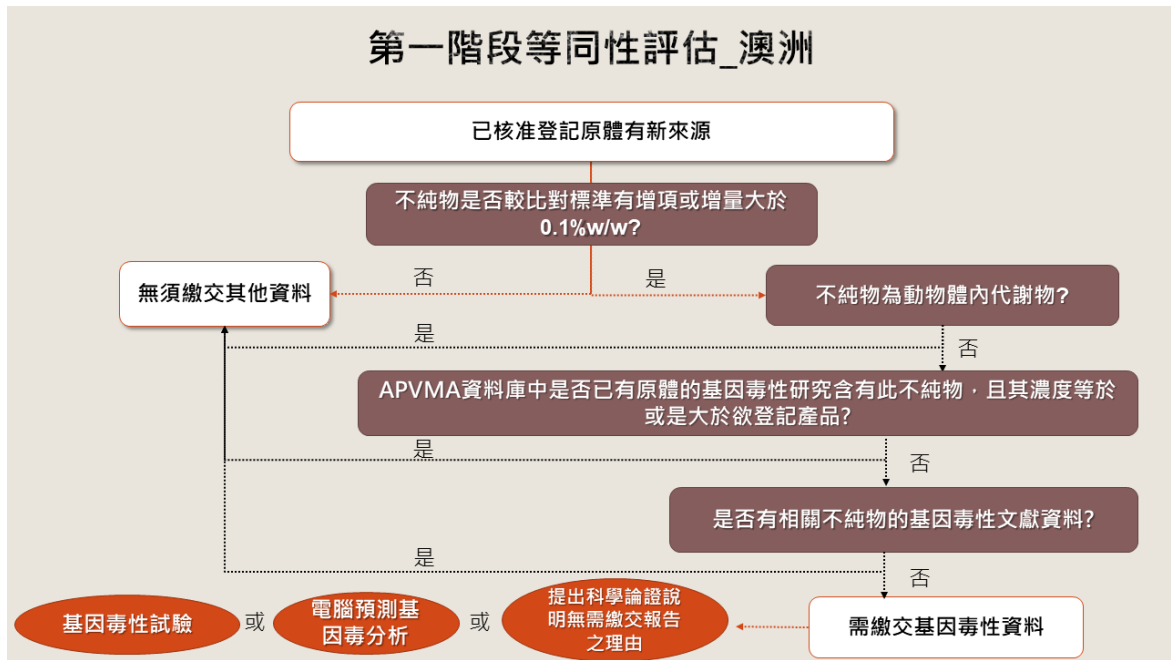
圖十三、美國環保署致腫瘤潛力分級 (cancer classification) 制度概念沿革。

由此可見，我國之農藥管理腫瘤分級制度和評估方法亟需更新，為未來需改善的重點之一。

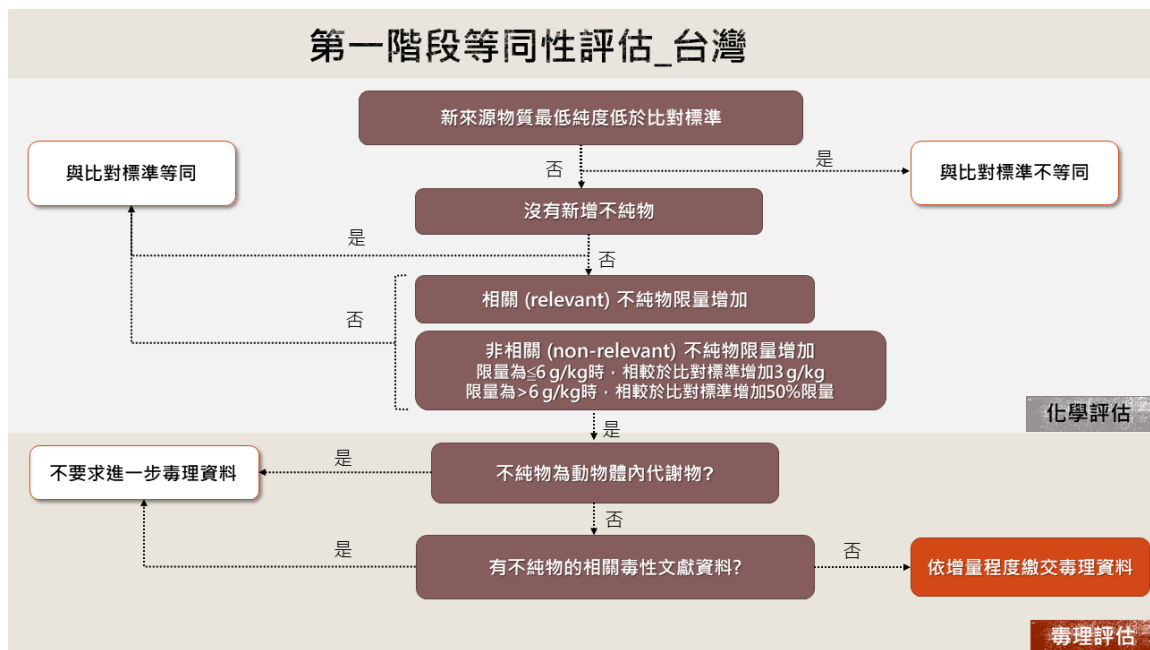
(四) 等同性評估和電腦模擬報告 (*in silico* report) 要求

澳洲登記新產品其主要有效成分為已登記藥物，但是原體來源不同時 (approval of a new source of an approved active constituent)，會先進行不純物等同性比對 (equivalence)，當有重要之不純物增量或是增項時，需繳交基因毒性試驗報告，此報告可為電腦模式報告 (*in silico* report)。本國有所謂 “me-too compound (D 類)” 跟澳洲這類產品非常類似，但在不純物濃度和應繳交報告要求不同 (詳見附表三)，本國亦尚未接受電腦模式報告。

澳洲在農藥等同性評估的第一階段評估標準與方法 (不純物是否增量或增量) (見圖十四) 與台灣相比大同小異 (見圖十五)，惟在第一階段評估不通過時，澳洲會先要求申請者繳交電腦基因毒性預測報告 (*in silico* toxicology reports, 以下簡稱 IST 報告) 進行基因毒性之評估，繳交報告須包含兩種系統：QSAR 統計分析法 (QSAR statistical-based) 和 (Q)SAR 專家規則分析法 (expert rule-based)。



圖十四、澳洲農藥第一階段等同性評估流程。



圖十五、台灣農藥第一階段等同性評估流程。

筆者在介紹本國制度的簡報會議中提出本行重要目的即為新穎毒理技術應用於農藥安全性評估之可能性、影響及因應策略定立，其中更對於電腦基因毒性預測報告的品質確認、可接受性和正確性的判讀提出疑慮，可望 APVMA 專家予以建議。APVMA 毒理學家回應目前針對 IST 報告的判讀，APVMA 並未有一致

性的標準和指引，多以個案方式 (case-by-case) 評估。然而，為了協助筆者釐清該議題，專家們給予實際案例報告，來介紹他們判定的邏輯和考量點，此外，針對於有可能具有基因毒性的不純物，法規科學家 (regulatory scientist) Dr. Rhian 更提出毒理關切閾值 (Threshold of Toxicological Concern, TTC) 概念來進行後續評估。筆者將針對上述議題合併專家建議提出「電腦預測毒理報告應用於農藥登記之策略制定」。

肆、電腦預測毒理報告 (*in silico* toxicology reports, IST 報告) 應用於農藥登記之策略制定

一、前言

定量構效關係 (Quantitative structure–activity relationship, QSAR) 在毒理學發展至少有 30 年以上歷史，隨著電腦演算科技的進步、歐盟 REACH 法規的推動和歐洲化學局有條件的接受 QSAR 報告等因素，定量構效關係電腦預測系統 (*in silico* QSAR model) 有如雨後春筍一一發展出來。近年來有越來越多的農藥業者希望提出這些報告 (電腦預測毒理報告 (*in silico* toxicology reports)，以下簡稱 IST 報告) 用於農藥登記，期以取代動物毒理試驗或是致變異性試驗報告，達到實驗動物減量和降低登記成本之目的。筆者相信這也是主管機關必要面臨的挑戰。

然而，法規科學 (regulatory science) 和一般科學研究不同之處，在於其需考量科學依據之外，尚須將 (1) 法規符合面；(2) 應用時機；和 (3) 依據判定結果所需進行的風險管理等納入考量。在制定相關策略時，需要在科學和法規之間取得一個平衡點。

就將 IST 報告導入國內農藥登管理來說，首先須考量法規適用面。依最新 106 年農委會頒布修訂的「農藥理化性及毒理試驗準則（簡稱準則）」來討論，目前我國依性質將農藥分為 (1) 化學農藥（包括：有機化學製劑及無機鹽類製劑等）；(2) 生物農藥（包括：天然素材、微生物製劑及生化製劑等）；和 (3) 其他類農藥，其所需要繳交之理化性及毒理試驗項目，由中央主管機關公告並刊登於政府公報。而在第二條規定特別指出：「農藥理化性及毒理試驗應依中央主管機關所定優良實驗室操作規範（Good Laboratory Practice, 簡稱 GLP）及試驗規範辦理。前項優良實驗室操作規範及試驗規範未訂定前，得參照經濟合作暨發展組織（Organisation for Economic Co-operation and Development, 以下簡稱 OECD）之規範為之。」由上述準則內容來看，在不修改目前法規前提下，因為 IST 報告不屬於任何公告毒理試驗項目，也不適用於 GLP 規範，在直接取代任一項毒理試驗報告上，並未有其法規符合空間。

然而，在準則第四條另有提到：「農藥屬安全性和使用風險低者，其應辦理之毒理試驗項目，得報經中央主管機關核准後，免予辦理。」若 IST 報告可應用於協助判定農藥的安全性是否有助於後續繳交試驗報告項目的篩選呢？若有評估的機制，在證明危害性低的前提下，是否可間接地減少試驗的需求呢？那適用的時機為何呢？以下將針對適用範圍、應用時機、評估流程、IST 報告導入時機和判讀方法，進行流程制定並做影響討論。

二、建議應用時機

我國大部分的有機化學製劑及無機鹽類製劑農藥原體屬於學名藥類，亦即一般稱之的“me too”合成物，其主要成分已經核准登記，惟生產來源不同時（包括不同地點、不同批次產能或設備規格、不同製程、條件或不同原料規格、來源）需進行等同性評估。目前的等同性評估標準係參考歐盟 SANCO/10597 文件進行：

農藥原體的不純物經與參考標準比對有增量和增項情形時，排除屬於動物毒物動力學試驗會出現之代謝物和已有毒理相關文獻資料者，須依純度增量程度繳交相關毒理報告。台灣實施方法與最新版 SANCO/10597/2003 –rev. 10.1 (2013) 指引相比對，在試驗項目要求有些微差異（詳見附表三），在判斷應繳交毒理報告上，2013 年文件也建議導入 QSAR 和毒理關切閾值（Threshold of Toxicological Concern, TTC）方法來判斷額外繳交毒理試驗的必要性。且強調指引只給予建議，每一個案例應經過專家個案判定，不建議僵化地依照不純物增量和增項程度來自動性地導引到需執行毒理試驗上。

因此本策略（IST 報告和 TTC 值的導入）建議應用在有機化學製劑及無機鹽類製劑農藥原體登記，並未通過第一階段等同性（equivalence）評估時使用。

三、毒理關切閾值（Threshold of Toxicological Concern, TTC）⁶ 簡介

由於現代檢驗技術的進步，過去在食物中或飼料中無法檢驗出來的微量物質越來越多被檢出，其中大部分的微量物質幾乎沒有毒性資料。現實考量下，也不可能針對這些物質一一進行毒理試驗。為了評估這些可能透過飲食途徑而引起人類健康疑慮的低量物質，發展出毒理關切閾值評估方法。這種方法可以做為初步判定這些微量存在物質是否需要進行更全面性風險評估的判定。

在已知化學結構的前提下，這些微量存在物質可用一般通用的人類暴露閾值（generic human thresholds of exposure，即 TTC 值），來計算健康風險。TTC 值是透過大量毒理文獻數據蒐集，將有相似化學結構和可能引發的毒性進行分級和推估劑量而來。其中，排除含有基因毒性和分類屬於有機磷類或氨基甲酸鹽化學物後，Cramer 等人將化學物依其官能基和分子結構特徵列舉出至少 33 個問題，

⁶ <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/threshold-toxicological-concern>

依照問題的是否答案來導引到三個毒性分級：第一級低毒 (Cramer Class I, low)、第二級中等毒 (Cramer Class II, medium) 和第三級高毒 (Cramer Class III, high)，其 TTC 值的訂立是將每個分級內的每個化學物的最保守 NOAEL 值 (以最敏感的物種、性別和終點來選擇) 列出來，然後選取第 5 位百分比 (5th percentile) 數據再除以 100 倍的安全係數 (safety factor) 而來。TTC 值分別為 Cramer Class I：30 µg/kg bw/day、Cramer Class II：9.0 µg/kg bw/day 和 Cramer Class III：1.5 µg/kg bw/day。有機磷類或氨基甲酸鹽類則是因為其抑制膽鹼酶 (anti-cholinesterase) 的特性，另外分出來訂 TTC 值為 0.3 µg/kg bw/day。基因毒性致癌物之 TTC 值訂立則為用已知致癌物實驗數據透過線性無閾值劑量反應關係 (linear non-threshold dose-response relationship) 估算經飲食途徑終生攝食引起 50%處理動物致癌率之劑量 (TD₅₀)，然後再由該劑量計算一百萬人中發生一人致癌的機率劑量 (1×10^{-6} tumor risk)，該劑量稱為實質安全用量 (Virtually safe dose, 簡稱 VSD)。當低於 0.0025 µg/kg bw/day 時，約有 85%致癌物不會引起高於百萬分之一的致癌率 (約為 VSD 值分布的 15th 百分比)，以此定為基因毒性致變劑或致癌物的 TTC 值。

物質藉由和 TTC 值比對來得到保守性的風險評估結果，若低於相對應的 TTC 值顯示物質會引發不良反應的風險非常低，不需要進行毒性試驗等全面性的風險評估。

四、建議適用範圍

化學農藥之原體顯著不純物 (significant impurities) 和化學農藥於植物中產生之代謝物⁷，預期暴露風險較低且未有詳細毒理試驗資料，需進行進一步經口途徑暴露風險評估者適用。

⁷ 目前國內尚未針對這區塊作要求，但在 EFSA 已有建議，因此也列為適用範圍。

五、不適用本策略情形

1. 非化學農藥，如、微生物製劑。
2. 化學成分難以分析或定義的原體（例如、植物萃取物）。
3. 非經口攝入之局部性反應終點，如、皮膚過敏性、眼和皮膚刺激性。
4. 不適用毒理關切閾值方法者（這些物質可用 ChemoTyper 軟體辨識出來 (ToxPrints 或 TTC category))，包括：
 - (1) 不屬於 Cramer 分級數據庫所引用的化學群或是超出適用領域者(domain of applicability)：如、無機物質 (inorganic substances)、蛋白質、奈米材料、放射性物質、有機矽 (organosilicon substances) 和元素、離子或有機形態的金屬 (有機鹽類除外)。
 - (2) 具有特殊特性者，包括：強效致癌物（例如、類黃麴毒素 (aflatoxin-like)、氧化偶氮基 (azoxy) 或 N-亞硝基 (N-nitroso) 物質和聯苯胺 (benzidines))、類固醇和具生物累積性性質的物質（例如、polyhalogenated-dibenzodioxins, -dibenzofurans 和 -biphenyls))。

六、電腦預測毒理系統簡介

目前主流有三種的電腦預測方法，分別為：QSAR 統計分析法 (QSAR statistical-based)、(Q)SAR 專家規則分析法 (expert rule-based) 和分組法 (grouping)，其中分組法又包括交叉比對法 (read-across) 和化學分類法 (chemical category formation)。

QSAR 統計分析法是透過將化學結構 (即分子描述符 (molecular descriptors)) 和其生物活性、物化或流布 (fate) 特性之間關係量化 (數學化) 的一種方法。透過資料探勘 (data mining) 和知識工程 (knowledge engineering) 由實驗數據中獲取知識。其特點為具有完善的確效技術、預測表現佳且對於機制不明確的化學物仍可進行預測計算。缺點則為有些預測結果缺乏機制合理性 (mechanistic reasoning) 和判讀結果不清楚, 且由於系統是基於複雜的運算式和分子符組成, 對於使用者端來說這些過程不夠公開透明化。屬於此類系統的工具軟體, 包括: ACD/Percepta Impurity Profiling, Chem Tunes Studio, Leadscope Model Applier/Genetox QSAR Statistical Suite, VEGA/CAESAR Mutagenicity, VEGA/SarPy Mutagenicity。

(Q)SAR 專家規則分析法又稱為知識導向 (knowledge-based) 分析法, 是透過毒理學知識而發展出的規則導向系統, 通常具有高度的機制目的性, 用於有明確不良反應 (adverse effect) 的預測。在這個系統中, 人類專家針對各種不良反應辨認出相關的化學結構片段 (structural fragment, 又稱為結構警示 (structural alert, SA)), 再透過檢視不同化學物是否出現相似片段, 藉此預測出相關的毒性反應。其優點包括, 預測結果通常具有機制關聯性、預測結果大都有合理解釋, 且可由文獻資料或專家判讀支持其預測結果。缺點則為其應用領域 (domain of applicability) 較難界定。屬於此類系統的工具軟體, 包括: ACD/Percepta Impurity Profiling, Chem Tunes Studio, Leadscope Model Applier/Genetox Expert Alerts Suite, Toxtree, DEREK。

QSAR 統計分析法和 (Q)SAR 專家規則分析法的預測能力 (predictivity) 相近, 但是規則分析法傾向有較高的敏感性 (sensitivity)、較低的專一性 (specificity); 統計分析法與其相反, 有較低的敏感性、較高的專一性。

化學分組法是將具有相近的物理化學性質、(生態) 毒性和環境流布特性的化學物加以分類 (categories)。能分在同類的化學物通常具有結構相似性

(structural similarity) 或是有類似的特性 (即相同的作用機制)。交叉比對就是一種分組方法，其中，拿來作為比對標準的化學物稱為“來源化學物 (source chemical(s))”，來拿進行預測的化學物稱為“標的化學物 (target chemicals)”。

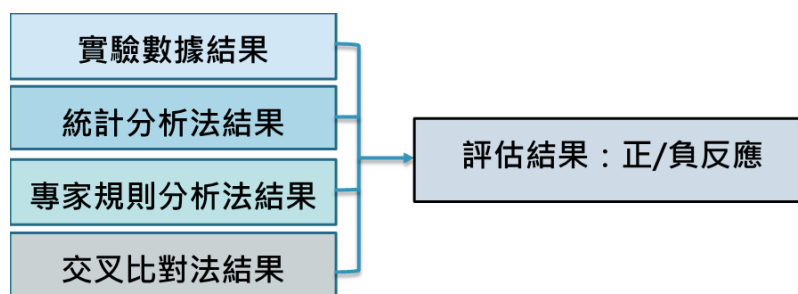
目前有一些權責單位是接受使用交叉比對法來填補數據缺口 (data gap) 的，然而，因為交叉比對法不是基於完整定義和具有再現性的演算法所設計出來的正式方法，其預測結果強烈依賴專家的判定，因此如何得到判讀結論的過程皆須紀錄並文件化。具有此類方法的軟體，包括：OECD QSAR Toolbox 或 ToxRead。

此外，市面上開發出很多免費或是商業 QSAR 程式，要有甚麼要求和依據來判定其品質呢？根據 OECD 提出的 QSAR 確效準則 (principles for QSAR validation) 提到，適用於法規目的的預測模式應包含下面五項準則：(1) 針對定義的終點進行預測；(2) 需基於不模糊的運算法；(3) 有界定好的適用領域；(4) 經過內部和外部的確校，並提供系統相關參數，如、適合度 (goodness of fit)、健全性 (robustness) 和預測性 (predictivity)；(5) 針對預測盡量提供機制性判讀結果 (mechanistic interpretation)。以此作為選擇預測模式的初步標準。另外，隨著越來越多數據和結構相關因子被蒐集和了解，每個模式的使用版本之間結果就可能會有差異，因此在使用軟體的版本上和使用參數上要特別注意並註記。

任何的預測模式基本上都是藉由模擬現實狀況來取得可能答案，其結果本來就不可能百分之百完全正確。由上面介紹可知，不同的預測模式，有不同的優點和弱點。目前尚未有 QSAR 程式可以同時具有高敏感度 (sensitivity) 和高專一性 (specificity) 的理想表現，也沒有一種程式可以涵括所有化學種類 (即每個程式都有其適合和限用的範圍)。因此，藉由結合不同系統 (統計分析法、專家規則分析法和交叉比對法) 分析並進行專家判斷 (expert judgement) 的證據權重法應該被用於 QSAR 報告的判斷。

以基因毒性終點為例，其評估的結果 (正或負反應) 就可參考實驗數據、統計分析法、專家規則法或交叉比對法並搭配專家判斷以測試與評估綜合法

(Integrated Approaches to Testing and Assessment, 簡稱 IATA) 來進行結果的綜合性判斷如下：



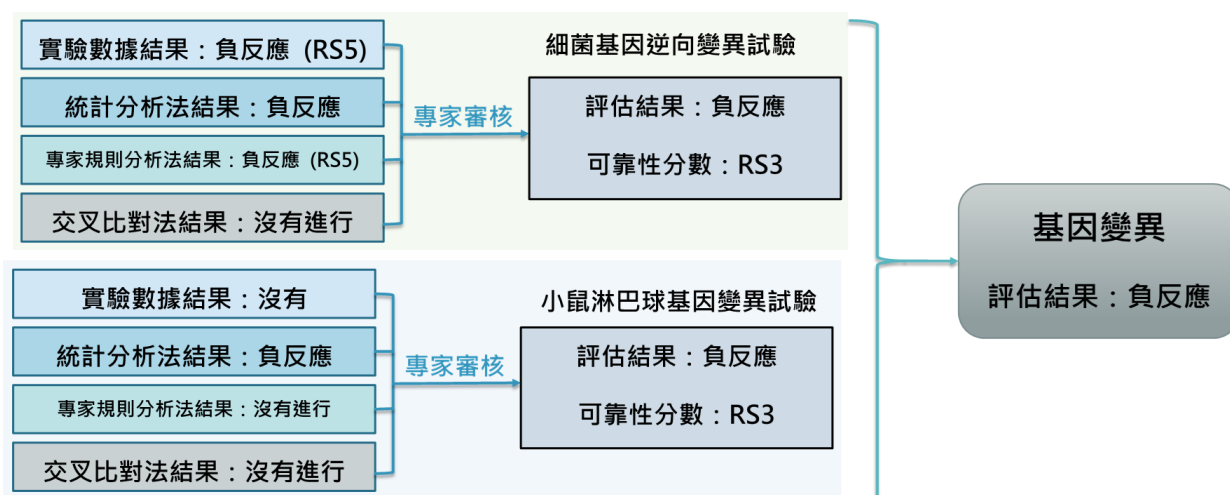
圖十六、帶入 IATA 觀念來協助結果判讀。

而在報告結果的可靠性上，有沒有一致性的量化方式讓評估者據以進行證據權重判定呢？Klimisch 分數表為廣泛使用於評估實驗數據可性度的分級方法，之前並未使用於 IST 報告的評估。Myatt (2018) 和 Hasselgren (2019) 等人將 IST 報告納入原本分類法內並經過修飾後成為可靠分數表 (reliability score, RS)。其中，實驗數據可靠性仍凌駕於 IST 報告，因此分級上佔了較具可靠性的 RS1 和 RS2 等級；而 IST 報告本身即帶有不確定性，因此在可靠性分級上偏低，分在 RS4 和 RS5：RS5 在分級表上可靠度最低，等同實驗數據不具可靠性（例如、只有摘要資料或是引用第二手資料）。RS4 和 RS5 在 IST 報告的差異點在於 RS4 分數是指具有多筆電腦預測報告結果是一致的，例如、可能為相同預測方法，不同 QSAR 模組，使用不同描述符 (descriptors) 間有相同結果，或是使用不同預測方法，均有一致性的結果；而只有單一 IST 結果時，則區分在 RS5。

可靠性分數 (Reliability score, RS)	Klimisch 分級	描述	摘要
1	1	數據可靠性無限制	- 書面證據充分的文獻研究或數據 - 依據有效或可接受的測試準則 (ex. OECD test guideline) 進行的試驗 - 最好依循優良實驗室操作 (GLP) 準則
2	2	數據可靠性有限制	- 書面證據充分 - 沒有依循GLP進行試驗 - 部分依循測試準則
3	-	專家審核 (expert review)	- 有進行交叉比對 (read-across) - 電腦預測結果 (in silico results) 或是可靠性分級在 Klimisch 3或4的數據，有進行專家審查。
4	-	多筆預測有相同結果	-
5	-	只有單筆可接受的電腦預測結果	-
5	3	數據不具可靠性	- 測試系統和試驗物質之間的推論 (inferences) - 試驗體系與暴露無關 - 試驗方法不適用於檢測終點 - 沒有足夠的文件記載專家審查
5	4	數據無法分類	- 缺乏實驗細節 - 引用自摘要或是第二手文獻資料 (secondary literatures)

分級在 RS4 和 RS5 的數據，若有搭配交叉比對 (read across) 結果或是經過專家審核 (expert review) 的過程後，其可靠度分級可提升到 RS3。在這邊要強調，這樣的過程仍帶有一些主觀意識，因此要盡量將判定過程記錄下來，增加其公開透明和可信度。資料的可靠性要到多少程度才可以接受，依各領域/單位/權責機關要求來訂立，以藥品為例 (ICH M7) 須要求到 RS4 以上才接受。

以基因變異 (gene mutation) 為毒性終點判定為例，除了引入 IATA 法綜合不同資料來源結果來判定外，亦導入 RS 分級以證據權重法來協助基因變異終點結果判定 (如圖十七)，Myatt (2018) 和 Hasselgren (2019) 等人在其發表中有引用多項化學物實際判讀案例，有興趣者可自行參考。其中可以看到，專家審核部分在數據可靠性分級上，佔了很重要的部分。因此在未來實施策略前亦要將培訓專業人才或是尋求專家協助納入重點準備事項。



圖十七、導入 WoE 和 IATA 觀念來協助結果判讀。

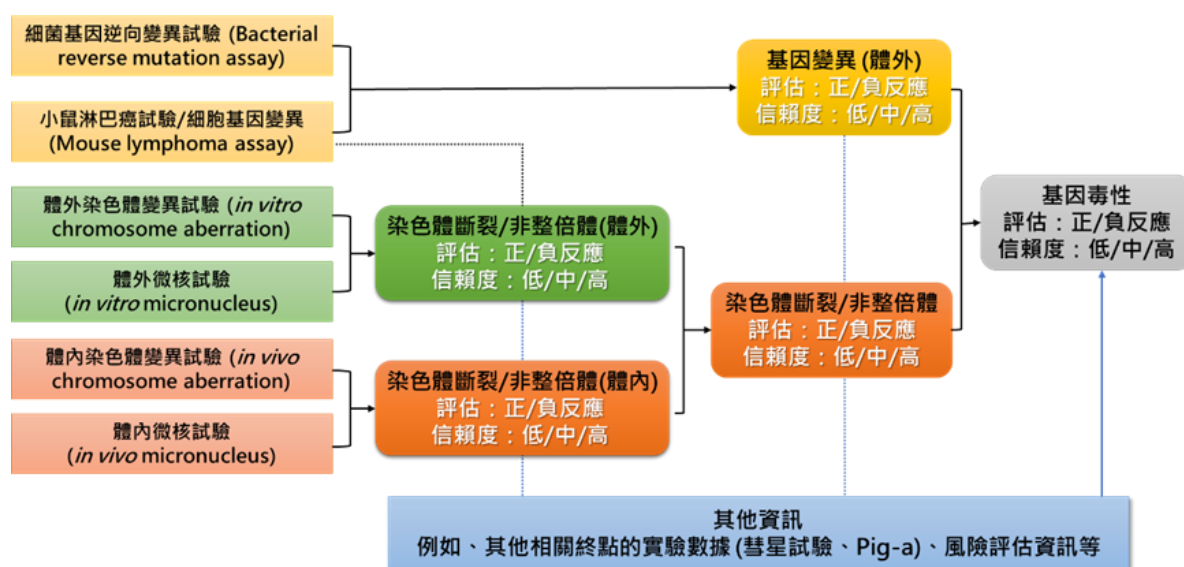
七、電腦預測毒理系統導入時機 – 基因毒性評估 (genotoxicity assessment)

電腦預測系統需基於已知的文獻資訊來建立其資料庫和訓練源 (training set)，其中，細菌基因逆向變異試驗 (亦稱為 Ames test) 是在化學物、醫療產品、農藥、化妝品、藥物等研發或品管過程中均會進行的第一線毒理測試方法，因此數據來源多且廣，為電腦預測系統最早被開發出來的預測終點之一。隨著技術愈趨成熟，在基因毒性的電腦預測結果上通常有較佳的表現性和可靠性。因此，在導入 IST 策略上會建議先以基因毒性為導入標的。

基因毒性 (genotoxicity) 或稱致變異性 (mutagenesis) 是指化學物可改變細胞 DNA 物質且能藉由細胞分裂傳遞下去的能力。變異 (mutations) 可以發生在生殖細胞和體細胞 (germ and somatic cells)。當變異發生在生殖細胞有絲分裂時，可能將變異傳遞到後代；若變異發生在生殖細胞受精時，有可能造成受精卵無法存活，抑或是影響發育晚期造成胚胎死亡，或引起先天性的發育異常。體細胞的變異可發生在各種細胞上，但不會傳遞到下一代，該變異有可能引起細胞死亡或藉由有絲分裂將基因缺損傳遞到子細胞甚或引發腫瘤病變。因此，致變異性試驗常用來篩選化學物是否為潛在致癌物。目前為止並未有單一致變異性試驗就

可以囊括所有發展成腫瘤的機制，必須用多項不同測試終點的致變異性試驗結果進行綜合性判定。有些變異例如 DNA 傷害 (DNA damage)，在細胞自我修復過程中有可能會恢復，一般初階段的致變異性檢測並未將該指標納入；而基因變異 (gene mutation) 或染色體畸變 (chromosomal aberration, 包含結構性和數目性畸變) 屬於不可逆性突變，目前國際通用的致變異性試驗指引 (test guideline) 主要是以上述兩種變異為檢測終點 (endpoint) (詳見後附表四)。

因此我們在導入電腦預測方法進行基因毒性分析時，也應包含基因變異和染色體畸變兩個檢測終點 (如圖十八)，其中，基因變異的試驗體系包括細菌、細胞和動物 (實驗數據非常少，暫不納入)；而染色體畸變試驗體系則包括細胞和動物。藉由綜合主要兩項變異終點的評估結果和可性度，以證據權重方式來進行物質最終的基因毒性危害評估，並判定證據信賴度 (confidence)。信賴度是對於相關毒理機制或影響有關的可靠度和相關性 (relevance) 因子的總和判斷。

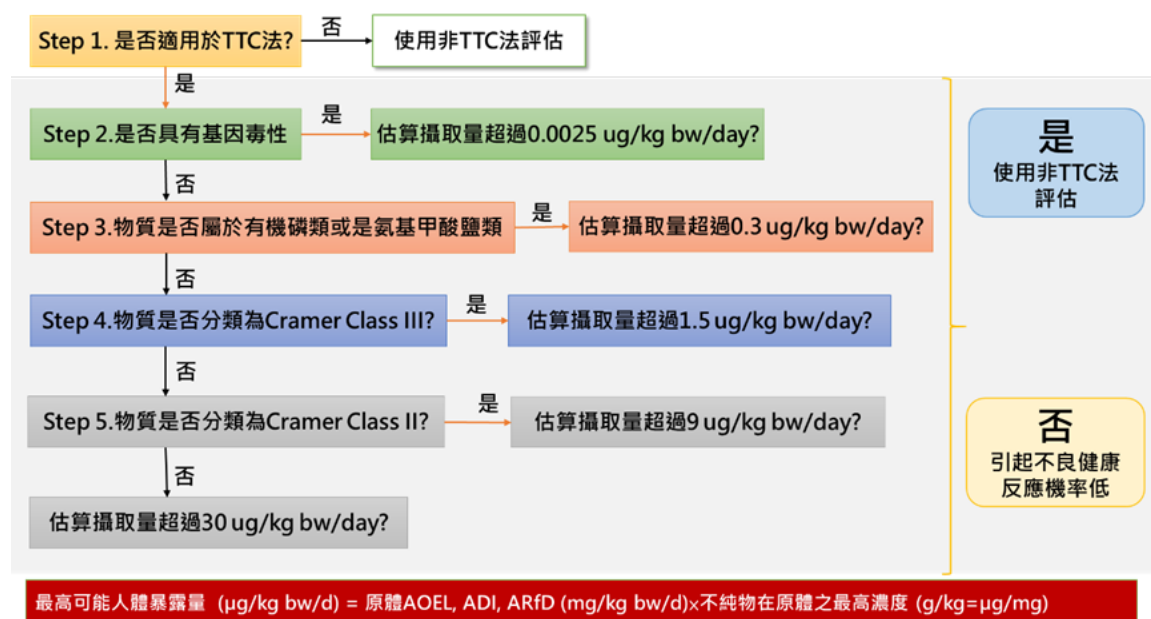


圖十八、因為基因毒性的發生可能為基因變異、染色體畸變或 DNA 傷害等機制性終點引起，因

此基因毒性的最終判定也應綜合考量所有終點和不同試驗體系結果。

八、分析步驟和內容

有別於目前運作的等同性評估方式（直接以不純物增項或增量程度來要求額外的毒理試驗報告），擬用 TTC 評估法來進行是否需要進一步要求報告和要求何種報告的階層式判斷法來篩選（流程如圖十九）。其中，估算攝取量是以原體主要成分的 AOEL、ADI 或 ARfD 值 (mg/kg bw/day) 乘上不純物在原體之最高濃度 (g/kg = ug/mg) 來估算⁸。



圖十九、TTC 法流程。

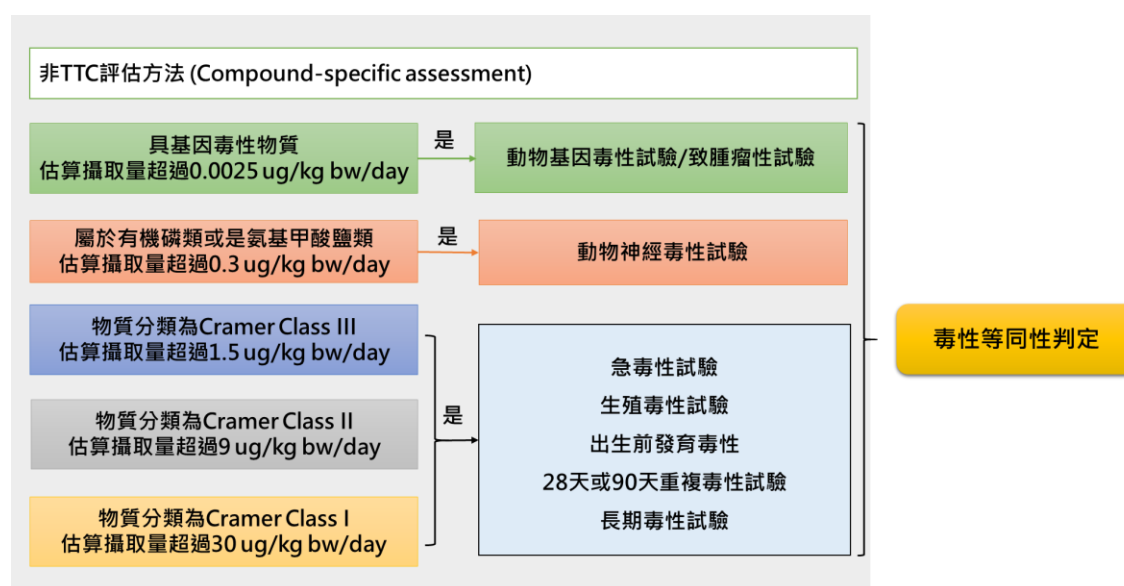
步驟一、不純物是屬於伍之五情形者，不適用本方法，需用其他非 TTC 法評估。

步驟二、在此導入電腦預測毒理系統進行基因毒性評估（見伍之六和七）。若基因毒性為正反應者，比對估算攝取量是否超過 0.0025 ug/kg/day：無超過者代表引起致變異性或致癌性機率低（低於百萬分之一），毋需再進一步要求相關終點報告；若超過者，則需進一步要求額外報告（例如、動物致變異性試驗或是致腫瘤性試驗）。

⁸ 若是應用於在植物體上的代謝物估算，可依據殘留試驗結果來計算估算攝取量。

步驟三、不純物若不具基因毒性者，再判定此不純物是否屬於有機磷類或是氨基酸鹽類，若屬於此類，估算攝取量未超過 0.3 ug/kg/day 者，代表動物神經毒性風險低，毋需再進一步要求相關終點報告；若超過者，則需進一步要求額外報告（例如、神經毒性試驗）。（註：若不純物之估算攝取量未超過 0.3 ug/kg/day 者，已可以在這階段打住，無須再繼續估算了。）

步驟四~五、不純物進行 Cramer 分級（可用 ToxTree），再依照其分級結果來比對是否超過其對應之 TTC 值：超過 TTC 者依照 Cramer 分級特性（附表五）或是依原等同性評估增項或增量程度所建議之試驗項目來要求（附表三）；未超過 TTC 值者，代表引起不良反應機率低，毋需再進一步要求相關終點報告。



圖二十、不純物超過 TTC 值時，依其終點或毒性分級來要求額外試驗項目。

繳交試驗的結果判定，依照毒性等同性判定原則進行，如下表，依不同試驗結果型態來判定是否與參考標準毒性等同，不等同者應依循新有效成分農藥申請。

毒理等同性判定

試驗	判定與參考標準等同條件
口服急毒性試驗	結果數據差異不超過 ≥ 2 倍
基因毒性試驗	不改變相較參考來源的正、負反應結果
亞急毒性試驗、亞慢毒試驗、生殖毒性試驗、出生前發育毒性和致癌性試驗	NOEL值或NOAEL值差異不超過劑量層級(發生毒性反應的器官須為一樣者來比較)

九、案例研析 – 賽果培原體等同性評估

(一) 目前運作模式

本案賽果培原體經第一階段等同性評估，與參考標準比對增加一項不純物，平均量為 2.0%，依現行法規含量介於 ≥ 1 或 $<5\%$ 之間者，需繳交三項致變異性試驗(細菌基因逆向變異試驗、哺乳動物細胞染色體體外試驗及哺乳動物細胞遺傳學體內試驗)、口服急毒性、皮膚過敏性及出生前發育毒性試驗報告。

(二) 電腦預測毒理系統導入毒理關切閾值 (QSAR+TTC) 評估策略

步驟一：由文獻或資料庫中搜尋原體資料，蒐集其毒性相關資訊，並取得 ADI 值和 ARfD 值資料。相關資訊也可以用於毒性等同性評估。

原體資料 (資料來源：歐盟，SANCO/4347/2000 – Final., 2004)	
藥物名稱	賽果培 (thiacloprid)
ADI 值	0.01 mg/kg/day
ARfD 值	0.03 mg/kg/day
急毒性	大鼠經口LD ₅₀ 值621-836 mg/kg bw (雄鼠)/ 396-444 mg/kg bw (雌鼠) 大鼠經皮膚LD ₅₀ 值>2000 mg/kg 大鼠呼吸毒性LC ₅₀ 值2.535 mg/l (雄鼠)/1.223 mg/l (雌鼠) 不具眼和皮膚刺激性和皮膚過敏性。

原體資料 (資料來源：歐盟，SANCO/4347/2000 – Final., 2004)	
亞慢毒性	經口NOAEL值：7.3 mg/kg bw/day (雄鼠) 大鼠90天試驗：標的臟器為肝臟 (酵素誘導和組織病理學變化) 和甲狀腺 (內分泌影響和組織病理學變化)。 經皮NOAEL值：100 mg/kg bw/day (大鼠) 經呼吸NOAEL值：0.182 mg/litre of air (大鼠)
基因毒性	無基因毒性。
長期毒性	NOAEL 值：1.23 mg/kg bw/day 標的臟器為肝臟 (酵素誘導和組織病理學變化)、甲狀腺 (內分泌影響和組織病理學變化) 和神經系統 (退化)。
致腫瘤性	雄性大鼠甲狀腺腺瘤 (thyroid adenomas) 雌性大鼠子宮腺癌 (uterine adenocarcinomas) 雌性小鼠卵巢黃體瘤 (ovarian luteomas)
生殖毒性	大鼠 NOAEL 值：2.7 mg/kg bw/day 在有母畜出現中毒反應的劑量下，有難產、乳鼠重量和存活率下降情形。
出生前發育毒性	母兔毒性NOAEL值：2 mg/kg bw/day 發育毒性 NOAEL 值：10 mg/kg bw/day
延遲神經毒性	不需要。

步驟二、取得不純物化學式 (IUPAC 或 SMILE) 和平均濃度 (或最高濃度)，並用 100%ADI 值或 100%ARfD 值來計算估算攝取量。

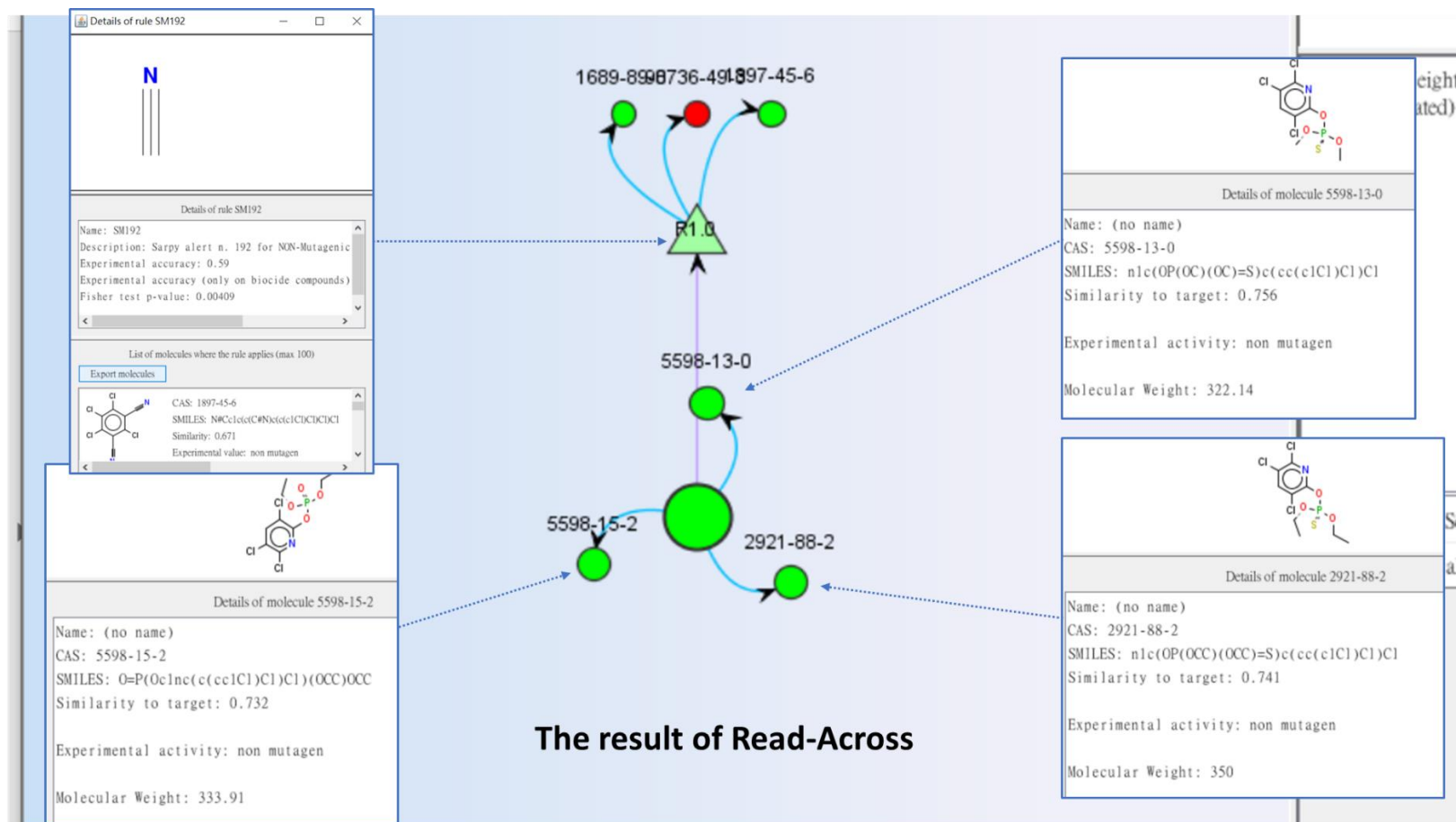
不純物資料	
化學式	(Z)-N-(3-(.....-2-ylidene) cyanamide (保密原則不完全揭露)
平均濃度	2.0%
估算攝取量	用 100%ADI 值計算 = 0.01 mg/kg/day*2% = 0.2 µg/kg/day 用 100%ARfD 值計算 = 0.03 mg/kg/day*2% = 0.6 µg/kg/day

步驟三、用 Toxtree 或 VEGA 軟體 (任何符合 OECD 確效準則之 QSAR model 都可使用) 進行致變異性預測，結果如下表：

基因毒性終點	QSAR			結果	可信度 (Reliability)
	E/S/RA*	Model	試驗名稱		
基因變異 (Gene mutation)	E	Toxtree v3.1.0	<i>In vitro</i> mutagenicity (Ames test) Alerts by ISS	No alert	NA
	E/S	VEGA 1.2.8	Mutagenicity (Ames test) model (CAESAR) 2.1.13	Non-mutagenic	ADI = 0.732 (中等)
	E	VEGA 1.2.8	Mutagenicity (Ames test) model (ISS) 1.0.2	Non-mutagenic	ADI = 0.516 (低)
	S	VEGA 1.2.8	Mutagenicity (Ames test) model (SarPy/IRFMN) 1.0.7	Non-mutagenic	ADI = 0.732 (中等)
	RA	ToxRead BETA 0.23	Mutagenicity	Non-mutagenic	Highest similarity = 0.756 (中等)
染色體畸變 (Chromosome aberration)	E	Toxtree v3.1.0	Structural alerts for the <i>in vivo</i> micronucleus assay in rodents	No alert	NA

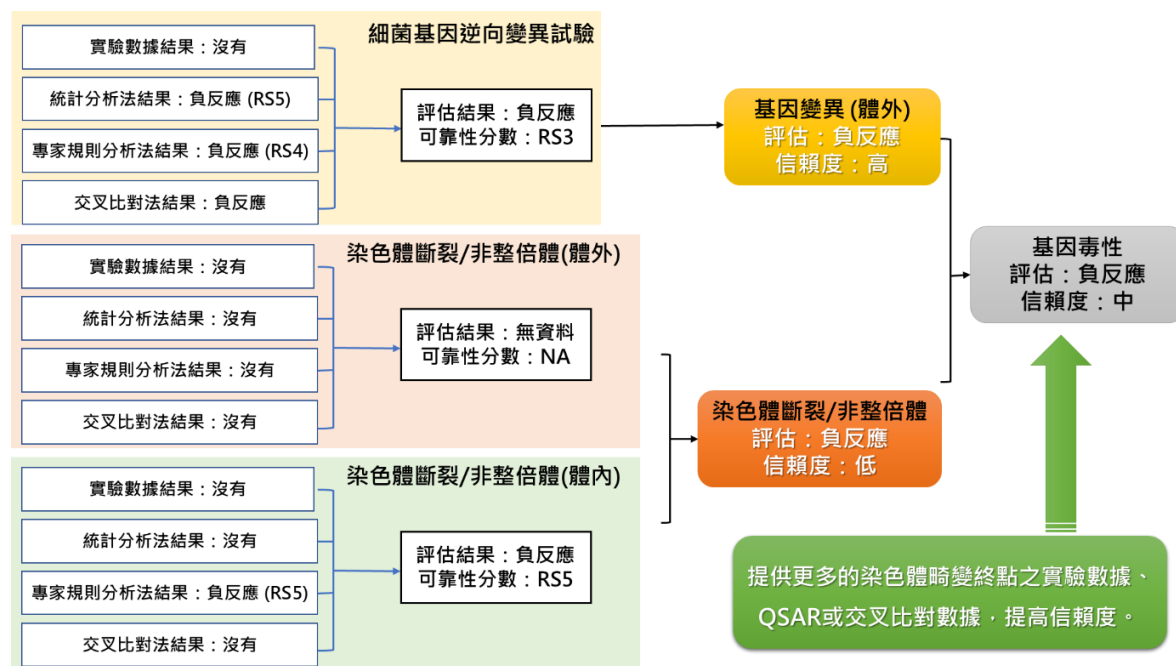
*E= Expert rule-based system, S = Statistical base system, RA = Read-Across approach.

ADI=Applicability Domain Index 當 ADI ≤0.7 時，顯示極大可能不在適用範圍內 (結果不可信，需選擇其他模式進行)；0.7>ADI>0.9 時，為 critical region 顯示有可能不在適用範圍內；ADI ≥0.9 時，顯示落在適用範圍內。



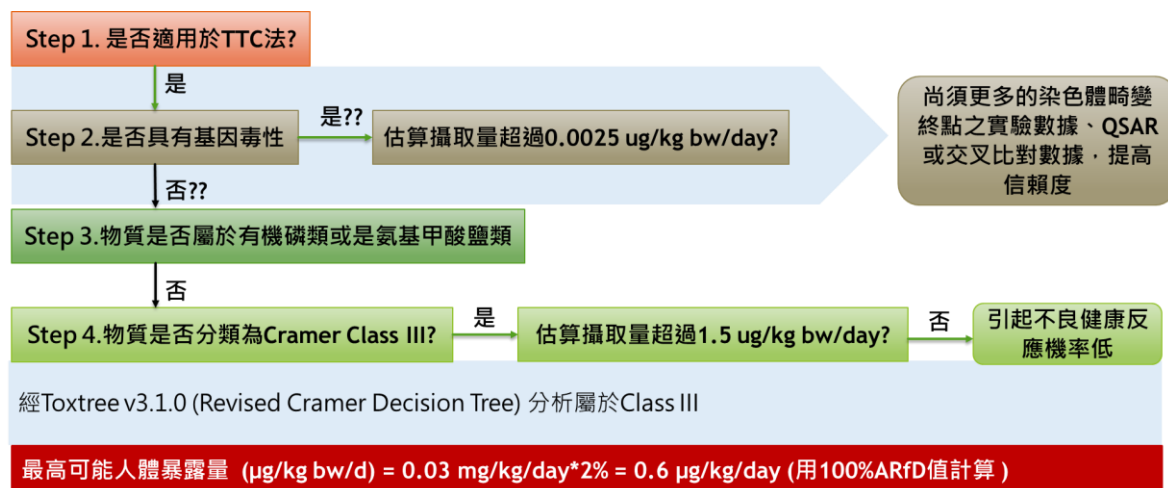
圖二十一、案例交叉比對之結果，雖然相似度最高者只有 0.756，但預測結果傾向於不具致變異性。

步驟四、將電腦預測結果進行基因毒性評估，發現染色體畸變（染色體斷裂或非整倍體）終點部分之數據不多，在結果可靠性和信賴度部分偏低，導致最終結果信賴度在中等。應再提供更多的染色體畸變終點之實驗數據、QSAR 或交叉比對數據，提高結果信賴度。



圖二十二、染色體畸變終點部分之數據不多，在結果可靠性和信賴度部分偏低，須補充數據提高結果可靠性和信賴度。

步驟五、導入 TTC 法：此案例適用於 TTC 法，基因毒性部分尚須繳交更多資料來協助基因毒性終點的判定。假設不具基因毒性下，不純物亦不屬於有機磷或氨基甲酸鹽類，以 Toxtree 進行 Cramer 分級，結果屬於高毒性類 (Class III)。其最高估算攝取量為 $0.6 \mu\text{g/kg bw/day}$ $< 1.5 \mu\text{g/kg bw/day}$ (Class III TTC 值)，判定在此暴露情形下引起不良反應機率低，無須再繳交相關進一步毒理資料。



圖二十三、假設不具基因毒性下，經 Toxtree 進行分類為 Cramer Class III 級，其估算攝取量並未超過 1.5 ug/kg/day，因此不需再繳交該分級相關毒性資料。

(三) 結果

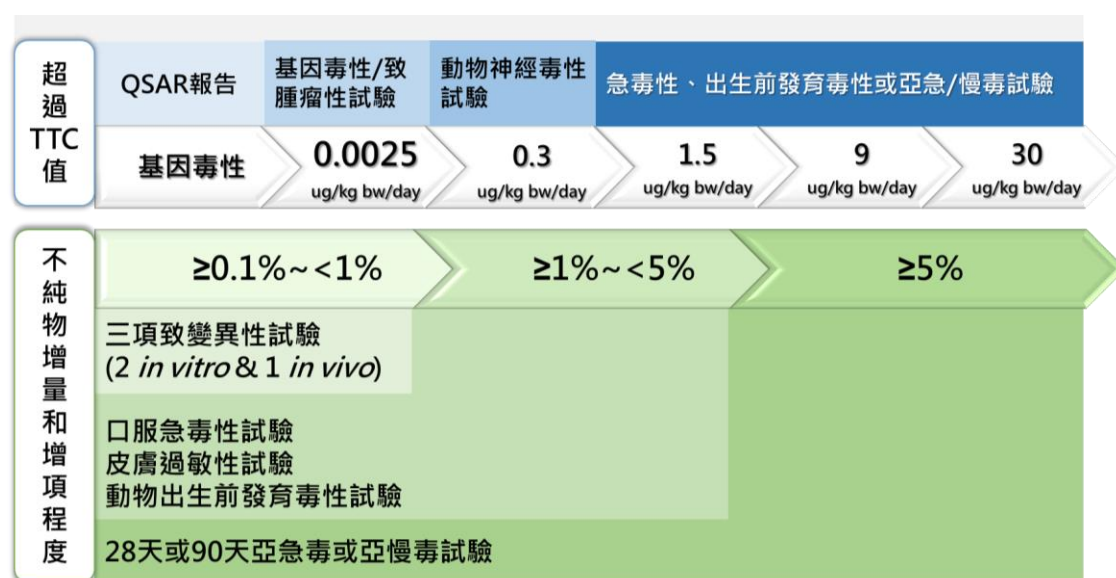
以本案例比較目前運作方式和 QSAR+TTC 策略，結果如下表。顯示在這個案例中 QSAR+TTC 策略可至少減少繳交細菌基因逆向變異、口服急毒性和出生前發育毒性等試驗報告。

第二階段等		
同性評估		
需繳交報告	目前運作方式	QSAR+TTC
	細菌基因逆向變異試驗	免繳
	哺乳動物細胞染色體體外試驗	實驗數據、QSAR 或交叉比對數據
	哺乳動物細胞遺傳學體內試驗	實驗數據、QSAR 或交叉比對數據
	口服急毒性試驗	免繳
	皮膚過敏性試驗	皮膚過敏性試驗 (不適用 TTC 範圍)
出生前發育毒性試驗	出生前發育毒性試驗	免繳

十、對於現在國內農藥登記業務的影響

藉由導入多種數據來源進行風險評估，已逐漸成為各國法規管理機構使用的趨勢。透過上述的方法流程建立和實際案例演練，我們可以知道這樣的概念導入不僅可以更精緻和精確化評估終點外，在符合法規科學的考量下，亦可減少執行動物試驗並提升動物福祉 (圖二十四)。然而，在農藥登記業務上也會面臨挑戰，包括：

1. 評估方法較複雜：農藥等同性評估會較目前直接以不純物增量或增項程度累加要求試驗項目做法更複雜，在評估人員教育訓練和經驗傳承上需要投注更多心力；
2. QSAR 報告判讀專家缺乏：需要培養專業人才或是尋求單位外專家協助。



圖二十四、以遞交 QSAR 報告並佐以 TTC 值判定流程選擇試驗項目策略與目前直接以不純物增量或增項程度累加要求試驗項目做法之區別。

伍、心得和結論

澳洲的農藥和獸醫用藥的管理制度和我國有多處差異，但筆者發現最重要的一點，是「觀念」的差異。在我國，農藥使用安全與否，民眾和業者會認為這是「政府的責任」；但在澳洲，會認為這是大家共同承擔的社會責任，因此：

- (1) 申請者有義務提出完整的數據，如果不提出實驗數據，那就要接受 APVMA 用運算軟體算出來的結果；
- (2) 當有化學品需進行重新評估時 (chemical review)，握有數據的利益相關者 (data holder) 有義務提供數據協助 APVMA 進行完整全面性的評估；
- (3) 農民有義務遵循標示正確使用藥物，否則因為濫用或不正確用藥所引發的健康或財產的損失，應自行承擔後果；另外，農民也會持續進修相關議題並重視用藥對環境的危害性；
- (4) 農藥業者會支付部分年收益作為稅金支應 APVMA 的運作，並且也會捐助國家殘留調查 (National Residue Survey) 計畫，來協助國內農作物產品和動物性產品的農藥或獸藥的殘留調查，並主動性的提出新技術方法並和權責機關持續溝通交流；
- (5) 消費者對於有疑慮的農產品會自動性的抵制或是停止購買，來達到市場制裁的效果；
- (6) APVMA 持續提出具科學性、透明性、公正性和具公信力的技術報告，作為澳洲農藥和獸醫用藥管理的重要基石。

我國所面臨的農藥安全性評估問題，例如、電腦預測系統報告的判讀和接受性，也是澳洲權責機構面臨到的挑戰。然而，基於其長久建立的危害辨識機制以及配合暴露估算的風險評估準則，最後再加入多方同儕討論所得到的專家判斷 (expert judgement) 結果等，最終得以一一解決。因此，投注資源培育有經驗之毒理學家為安全源頭管理很重要的一環。

在諮詢澳洲農藥和獸藥登記過程中，發現澳洲登記流程有許多檢查點 (check point)，除確保產品符合法規要求外，每個檢查點尚需撰寫專家意見，重新檢視各關鍵報告之正確性和結論是否具衝突性，是否再需確認等，因此在結論的正確性、透明度和科學性等均有其高度的公信力。

這是一個資訊流通最發達的世代，澳洲 APVMA 在資訊透明化上做了很大的努力，不管是評估方法、評估報告、評估結果、國際上關注性高的化學物資訊 (如嘉磷塞) 和 APVMA 進行的風險管理等，民眾皆可在其網頁上得到相關資訊。民眾可獲悉第一手正確資訊，不會被不實報導或是造假資訊所誤導。也唯有資訊透明化，才得以讓民眾享有「做選擇的權益」，民眾和政府之間才能建立信任。「互信」是推動體系持續進步的動力來源，唯有建立值得信賴的制度，而大眾也願意交予信賴，才有進步的可能。

陸、建議

1. 本國農藥管理制度尚缺乏對於農藥使用者之暴露風險評估和風險管理機制，除了國內相關機構應積極促進該評估體系的建立外，建議可邀請國內外已有執行經驗之專家進行理論基礎、評估重點分享和實際案例練習課程分享，得以在短期內較多人次獲得有效訓練。
2. 我國之農藥管理致癌潛力分級和管理制度亟需更新並與國際接軌。
3. 近年來有越來越多的農藥業者希望提出電腦預測毒理報告 (*in silico toxicology reports*) 用於農藥登記，期以取代動物毒理試驗或是致變異性試驗報告，達到實驗動物減量和降低登記成本之目的。筆者相信這也是主管機關

必要面臨的挑戰。惟在報告結果判讀上，尚缺乏專業人才，建議需培訓相關專業人才或是尋求專家協助。

4. 美國知名作家、女演員和製片家艾美莉卡·弗瑞娜 (America Ferrera) 曾說過：“Presence creates possibility (存在就能創造可能)”。良好的合作關係奠定於長期的友誼建立和不間斷地接洽。筆者為過去 10 幾年來第一位 APVMA 接受之 study fellowship，過去未曾有先例，這並非是筆者特別優秀，而是前人努力耕耘的成果。對於 APVMA 無條件的接受並無私的分享管理經驗，除了感謝外，更希望能開啟我國與澳洲農藥和獸醫用藥權責機關長期合作關係。不可諱言，我國的農藥管理距離澳洲等先進國家尚有一段距離，而筆者見到的差異也許只是冰山一角，唯有透過持續向專家取經並審視國內實際情況逐步改善，才能真正完善國內食安源頭管理。在此，筆者懇切建議政府建立長期贊助機制，得以讓此途徑持續下去。

柒、參考文獻

1. Australian Pesticide and Veterinary Medicine Authority. 2011. Fipronil: Preliminary Review Findings Report. The reconsideration of the active constituent fipronil, registration of products containing fipronil and approvals of their associated labels.
2. Australian Pesticide and Veterinary Medicine Authority. 2019. APVMA risk manual.
3. Benfenati, E. 2016. *In Silico* Methods for Predicting Drug Toxicity. Humana Press. DOI:10.1007/978-1-4939-3609-0.

4. Boobis, B., Brown, P., Cronin, M. T. D., Edwards, J., Galli, C. L., Goodman, J., Jacobs, A., Kirkland, D., Luijten, M., Marsaux, C., Martin, M., Yang, C., Hollnagel, H. M. 2017. Origin of the TTC values for compounds that are genotoxic and/or carcinogenic and an approach for their re-evaluation. *Critical review in toxicology* 47: 710-732.
5. Brigo, A. and Muster, W. 2016. The use of *in silico* models within a large pharmaceutical company. *In silico* methods for predicting drug toxicity, Humana Press, 475-510.
6. EFSA scientific committee, 2019. Guidance on the use of the threshold of toxicological concern approach in food safety assessment. *EFSA Journal* 17(6): 5708.
7. European Commission. 2012. Guidance document on the assessment of the equivalence of technical materials of substances regulated under regulation (EC) No 1107/2009. SANCO/10597/2003 –rev. 10.1.
8. European Food Safety Authority and World Health Organization. 2016. Review of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach and development of new TTC decision tree. EFSA Supporting publication 2016: EN-1006.
9. European Medicine Agency. 2018. ICH guideline M7(R1) on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk. EMA/CHMP/ICH/83812/2013.
10. Hasselgren C, Ahlberg E, Akahori Y, Amberg A, Anger LT, Atienzar F, Auerbach S, Beilke L, Bellion P, Benigni R, Bercu J, Booth ED, Bower D, Brigo A, Cammerer Z, Cronin MTD, Crooks I, Cross KP, Custer L, Dobo K, Doktorova T,

Faulkner D, Ford KA, Fortin MC, Frericks M, Gad-McDonald SE, Gellatly N, Gerets H, Gervais V, Glowienke S, Van Gompel J, Harvey JS, Hillegass J, Honma M, Hsieh JH, Hsu CW, Barton-Maclaren TS, Johnson C, Jolly R, Jones D, Kemper R, Kenyon MO, Kruhlak NL, Kulkarni SA, Kümmerer K, Leavitt P, Masten S, Miller S, Moudgal C, Muster W, Paulino A, Lo Piparo E, Powley M, Quigley DP, Reddy MV, Richarz AN, Schilter B, Snyder RD, Stavitskaya L, Stidl R, Szabo DT, Teasdale A, Tice RR, Trejo-Martin A, Vuorinen A, Wall BA, Watts P, White AT, Wichard J, Witt KL, Woolley A, Woolley D, Zwickl C, Myatt GJ. 2019. Genetic toxicology *in silico* protocol. Regul Toxicol Pharmacol 107:104403.

11. Mombelli, E., Raitano, G., Benfenati, E. 2016. *In silico* prediction of chemically induced mutagenicity: how to use QSAR models and interpret their results. *In silico* methods for predicting drug toxicity, Humana Press, 87-105.
12. Myatt GJ, Ahlberg E, Akahori Y, Allen D, Amberg A, Anger LT, Aptula A, Auerbach S, Beilke L, Bellion P, Benigni R, Bercu J, Booth ED, Bower D, Brigo A, Burden N, Cammerer Z, Cronin MTD, Cross KP, Custer L, Dettwiler M, Dobo K, Ford KA, Fortin MC, Gad-McDonald SE, Gellatly N, Gervais V, Glover KP, Glowienke S, Van Gompel J, Gutsell S, Hardy B, Harvey JS, Hillegass J, Honma M, Hsieh JH, Hsu CW, Hughes K, Johnson C, Jolly R, Jones D, Kemper R, Kenyon MO, Kim MT, Kruhlak NL, Kulkarni SA, Kümmerer K, Leavitt P, Majer B, Masten S, Miller S, Moser J, Mumtaz M, Muster W, Neilson L, Oprea TI, Patlewicz G, Paulino A, Lo Piparo E, Powley M, Quigley DP, Reddy MV, Richarz AN, Ruiz P, Schilter B, Serafimova R, Simpson W, Stavitskaya L, Stidl R, Suarez-Rodriguez D, Szabo DT, Teasdale A, Trejo-Martin A, Valentin JP,

Vuorinen A, Wall BA, Watts P, White AT, Wichard J, Witt KL, Woolley A, Woolley D, Zwickl C, Hasselgren C. 2018. *In silico* toxicology protocols. Regul Toxicol Pharmacol 96:1-17.

13. OECD. 2004. OECD Principles for the validation, for regulatory purposes, of (quantitative) structure-activity relationship models.

14. Pavan, M., Kovarich, S., Bassan, A., Broccardo, L., Yang, C., Fioravanzo, E. 2016. The consultancy activity on *in silico* models for genotoxic prediction of pharmaceutical impurities. *In silico* methods for predicting drug toxicity, Humana Press, 511-529.

捌、研究過程事件表

時間	事件
2019.07.12~07.21 (準備週)	2019.07.13 到達澳洲 環境適應及租屋事宜安排。
2019.07.22~07.28	2019.07.22 由 Risk Assessment Capability 的健康小組 (health) 主管 Dr. Shiela Logan 帶領完成環境和同事介紹、座位安排並完成報到手續。 - 澳洲為 OECD 會員國，APVMA 積極參與新穎 OECD 測試準則 (test guideline) 的草稿同儕評估工作 (peer review)，本周適逢接收到新的測試準則 “<i>In vitro</i> macromolecular test method Ocular Irritation” 的同儕評估任務，Dr. Logan 指定同事 Manu 先生和職合作進行整體評估工作，判定是否有 “major errors” 和 “minor errors”，並就將來是否會影響澳洲農藥登記試驗需求來做討論。

時間	事件
2019.07.29~08.04	1. Dr. Logan 提供 APVMA 所發行的農業藥物健康風險評估手冊 (Health Risk Assessment Manuel) 讓職更了解澳洲目前農業藥物健康風險評估所需要的資料和評估原則，職發現澳洲一般基本要求中即包括農藥施用者職業健康安全 (Occupational health and safety)，台灣現行風險評估在該區塊似乎著墨不多，之後職將針對該點進行整體評估方法學習。 2. 完成澳洲農藥註冊不同農藥樣態 (modules) 之毒理報告要求和職業健康安全資料要求整理，並比較與台灣現行要求之差異。 3. Dr. Logan 請職針對澳洲和台灣農藥管理的不同點，以及任職單位的風險評估執行情形和此行學習目的向健康評估部門 (health assessment team, HAT) 做簡單的報告。本周完成簡報準備，於下周三報告。
2019.08.05~08.11	1. 向 HAT 小組介紹台灣農藥評估制度。 2. APVMA 將針對殺蟲劑芬普尼 (fipronil) 進行重新評估 (chemical review)，Dr. Logan 指派職負責自 2011 年起有關該藥劑對人體健康影響的公開期刊資料蒐集並彙整；由同事 Manu 和 Vivek 先生負責舊有註冊資料重新檢視。
2019.08.12~08.18	1. 資深毒理學家 Dr. Steve 與職分享 APVMA 目前接受電腦預測毒理試驗 (如、<i>in silico</i> QSAR 和 SAR toxicology report) 的條件以及目前評估執行情形，並分享實際案例和判讀結果，並提供內部判讀指引做為參考。 2. Dr. Logan 分享實際案例，當需判讀 QSAR 報告時，不只可以將其導入危害辨識，更能透過藥劑濃度的換算來進行暴露風險評估。 3. Dr. Rhian 建議判讀 QSAR 報告時可導入 Threshold of Toxicological Concern (TTC) 的概念，並建議參考 ICH guideline M7(R1) on assessment and control of DNA

時間	事件
	reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk。
2019.08.19~08.26	1. Dr. Logan 分享澳洲對於農藥具有致腫瘤潛力時之管理情形。相對於國際上對於致腫瘤性風險有分級制度，澳洲管理方式是不予以分級的，若有證據指出藥物之致腫瘤風險是與人類相關時 (human relevant carcinogen) 時則不予以登記。因此，農藥標示上亦未有腫瘤分級字樣。 2. 筆者提問對於致腫瘤性動物試驗結果具有致腫瘤潛力時，是否有準則可以協助判斷與人類相關性？Dr. Logan 回應：APVMA 還是會以個別案例 (case-by-case) 的方式進行判斷，判斷方式遵循證據權重準則 (weight of evidence) 進行，數據來源可以為 GLP 實驗室報告、非 GLP 實驗室報告、公開文獻和科學性辯論 (scientific argument)，須根據整體的數據結果來進行專家判斷，另外也會尋求同儕意見 (peer review) 和討論後來做最終的判斷。 3. 另外，針對於生殖毒性方面，澳洲的分級考量是以當藥物核准後可保護最大範圍族群為主，若是藥物針對於特定族群有影響時，例如、於生殖年齡之男性或是懷孕婦女等，會針對受影響族群給予特別標語警示。
2019.08.27~08.31	至墨爾本參加 Australasian College of Toxicology & Risk Assessment (ACTRA) 舉辦之第 12 屆科學年會和毒理學家繼續教育課程，今年主題為生殖毒性和發育毒性風險評估，並包括最新科學進展和實際案例介紹。
2019.08.12~09.11	完成自 2011 年開始與芬普尼相關之文獻瀏覽，主要查詢 PubMed 資料庫，關鍵字為 “fipronil” 時間為 “2011.01.01~2019.12.31” 共計查詢到 729 篇期刊，先進行初步分類 (1) 作為試驗對照組 (As testing control);(2) 藥效試驗 (Efficacy)；(3) 蜜蜂和非目標生物相關 (Bees

時間	事件																					
	and non-target) ; (4) 環境殘留監測 (environment survey) ; (5) 毒性相關 (Toxicity related) ; (6) 其他 (Others)。之後再以毒性相關分類 (計 100 篇) 進行完整期刊瀏覽，並將與人類毒性相關且過去未出現在初步瀏覽報告 (Preliminary Review Report of Fipronil, 2011) 中的資訊整理成摘要報告。 <table border="1"><thead><tr><th>Category</th><th>Count</th><th>Percentage</th></tr></thead><tbody><tr><td>As testing control</td><td>20</td><td>(2.7%)</td></tr><tr><td>Efficacy</td><td>143</td><td>(19.6%)</td></tr><tr><td>Others</td><td>271</td><td>(37.1%)</td></tr><tr><td>Bees and non-target</td><td>134</td><td>(18.3%)</td></tr><tr><td>Environment survey</td><td>61</td><td>(8.4%)</td></tr><tr><td>Toxicity related</td><td>100</td><td>(13.7%)</td></tr></tbody></table>	Category	Count	Percentage	As testing control	20	(2.7%)	Efficacy	143	(19.6%)	Others	271	(37.1%)	Bees and non-target	134	(18.3%)	Environment survey	61	(8.4%)	Toxicity related	100	(13.7%)
Category	Count	Percentage																				
As testing control	20	(2.7%)																				
Efficacy	143	(19.6%)																				
Others	271	(37.1%)																				
Bees and non-target	134	(18.3%)																				
Environment survey	61	(8.4%)																				
Toxicity related	100	(13.7%)																				
2019.09.12~10.11	1. Dr. Logan 指派職負責進行芬普尼重新評估 (chemical review) 之職業暴露風險評估，包括：農藥施用者暴露風險 (使用 USEPA 於 2018 年發行之 Occupational Pesticide Handler Exposure Calculator) 和噴藥用再進入活動 (re-entry，使用 USEPA 於 2017 年發行 Occupational Pesticide Re-entry Exposure Calculator) 暴露風險；由於芬普尼在澳洲國內亦登記使用於家庭花園和草坪，因此需再進行小孩在草坪上暴露風險評估 (toddler on turf)。 2. 在此期間，Dr. Manu, Dr. Vivek 和 Dr. Steve 主動教導職進行暴露風險評估所應注意事項。尤其，Dr. Steve 透過電郵和 Skype 一對一指導職判讀結果和撰寫報告，讓我受益良多。 3. 此外職亦主動加入不同版本之暴露風險軟體評估小組，協助 APVMA 比對相同藥物不同暴露軟體版本之差異，並將結果分享於 HAT 小組。另外，亦撰寫 EXCEL 版本之簡易單位換算軟體 (unit converter)，供小組使用。																					
2019.10.01~10.10	1. 分別和案例管理小組、風險管理小組、殘留和貿易風險小組進行一對一對談，詳細了解澳洲農藥登記流程。																					

時間	事件
	2. 和法規科學家 Dr. Rhian 進行一對一對談，詳細了解農藥登記後再評估啟動之機制和進行全面性評估所需資料來源，以及評估須注意事項。並提供評估流程的參考文件供參。

附表一、澳洲農藥登記所需毒理資料

澳洲農藥登記所需毒理資料(樣態)	3.1(a) 和 (b)	3.2(a), (c) 和 (e)	3.2(b) 和 (d)	3.3(a), (b), (d), (e) 和 (g)
化學資料和製程	V	V	-	V
吸收、分布、代謝和排泄 (毒物動力學和藥物動力學)	V	V	-	-
急性毒性試驗	V	V	-	V
● 原體	V	V	-	V
● 成品	V	V	-	V
短期毒性試驗 (短於 90 天重複毒性試驗)	V	V	-	-
亞慢性毒性試驗 (高於 90 天，短於 12 個月試驗)	V	V	-	-
長期 (慢性) 試驗	V	-	V	-
● 慢性毒性試驗	V	-	V	-
● 致癌性試驗	V	-	V	-
● 長期合併致癌性試驗	V	-	V	-
生殖試驗	V	-	V	-
出生前發育試驗 (包括發育神經毒性試驗)	V	V	-	-
基因毒性試驗	V	V	-	-
神經毒性試驗	V	-	-	-
其他	V	V	-	-
● 代謝物和不純物毒性	V	V	-	-
● 其他不良反應	V	V	-	-
● 混合物毒性	V	V	-	-
● 機制試驗和作用機制	V	V	-	-
免疫毒性試驗	V	V	-	-
人類毒理資料	V	V	-	-
無可見不良反應劑量 (NOAEL)	V	V	-	-
可接受每日攝取量 (ADI)	V	-	V	-
急性參考劑量 (ARfD)	V	-	V	-
急救說明和安全指示	V	V	-	-
毒理資料庫/參考書目	V	V	-	-

樣態 3.1	(a)	• 登記含有新有效成分的新產品 • 申請特別許可證 (permit) 含有新有效成分的產品，用於食用作物（樣態 3.2 或樣態 3.3 以外的申請）。
	(b)	• 只有申請新有效成分許可 用於食用作物的新有效成分（樣態 3.2 或樣態 3.3 以外的申請）。
樣態 3.2	(a)	• 登記含有新有效成分的新產品 • 申請特別許可證 (permit) 含有新有效成分的產品，用於非食用作物。
	(c)	• 變更產品登記、標示或/和主要有效成分許可 牽涉到第一次使用於食用作物的變更（需要設定 ADI 或/和 ARfD 值）
	(e)	• 申請特別許可證 (permit) 申請用於食用作物之含新有效成分產品，但不需要完整風險評估時。
樣態 3.2	(b)	• 登記含有新有效成分的新產品 • 申請特別許可證 (permit) 產品含有已許可之主要有效成分，且第一次登記用於食用作物（需要設定 ADI 或/和 ARfD 值）。
	(d)	• 只有申請新有效成分許可 用於非食用作物的新有效成分。
樣態 3.3	(a)	• 登記含有新有效成分的新產品 含有生物性新主要有效成分。
	(b)	• 登記含有已許可主要有效成分之新產品 含有已許可主要成分之產品有下列情形時：(1) 要變更毒性分級 (Poisons Standard) 或/和；(2) 須建立急救或是危害聲明；(3) 已登記主要有效成分有新組合；(4) 製劑成分有重大改變。
	(d)	• 變更產品登記、標示或/和主要有效成分許可 牽涉到以下情形之變更：要變更毒性分級 (Poisons Standard) 或/和；(2) 須建立急救或是危害聲明。
	(e)	• 只有申請有效成分許可 新生物性主要有效成分 (biological active constituent)
	(g)	• 申請特別許可證 (permit) 產品含有已許可主要有效成分，但其新製劑成分有毒性考量時。
樣態 3.3	(c)	• 變更產品登記、標示或/和主要有效成分許可 當變更牽涉到使用方式的改變，要從商業用途更改為家庭使用時。
	(f)	• 申請特別許可證 (permit) 產品含有新有效成分使用於非食用作物，且無須完整風險評估時。

附表二、澳洲農藥登記所需職業健康和安全 (Occupational Health and Safety) 評估資料

澳洲農藥登記所需職業健康和安全評估資料 (樣態)		6.1(a)	6.2(a), (b) 和 (c)	6.3(c)	6.3(b))
危害	物理和化學特性	V	V	V	V
	主要有效成分	V	V	V	V
	產品	V	V	V	V
	個別成分	V	V	V	V
	毒理學資料	V	V	-	-
暴露	混合和裝載	V	V	V	V
	產品施用	V	V	V	V
	再處理 (Re-handling)	V	-	-	-
	再進入或再處理 (Re-entry or Re-handling)	-	V	V	V
	皮膚吸收試驗	V	V	V	-
風險評估 和工作環 境資訊	使用者 (user) 暴露之測量	V	V	V	-
	• 噴藥前後 (Before and during end-use)	V	V	V	-
	• 再進入或再處理	V	V	V	-
	職業暴露 (occupational exposure) 之測量	-	-	-	V
	• 噴藥前後	-	-	-	V
	• 再處理	-	-	-	V
	公眾和旁觀者 (public and bystander exposure) 之測量	V	V	V	-
	• 噴藥前後	V	V	V	-
	• 再進入或再處理	V	V	V	-
	產品標示	V	V	V	V
	物質安全表 (Safety Data Sheet (MSDS))	V	V	V	V
	訓練需求	V	V	-	V
	職業暴露監控 (Occupational exposure monitoring)	V	V	-	-
	• 環境空氣監測	V	V	-	-
	• 健康監控 (Health surveillance)	V	V	-	-
	暴露標準	V	V	-	-
	桶裝混合 (Tank mixing)	V	V	-	V

澳洲農藥登記所需職業健康和 safety 評估資料 (樣態)		6.1(a)	6.2(a), (b) 和 (c)	6.3(c)	6.3(b)
	禁忌	V	V	V	V
風險特徵	暴露限值 (Margin of exposure, MOE)	V	V	-	-
	MOE 不過時的進一步需求	V	V	-	-
	申請者提出之風險評估 (急性和重複劑量)	V	V	-	-

樣態 6.1 (a) • 登記含有新有效成分的新產品

含有新有效成分的新產品。

樣態 6.2 (a) • 登記含有已許可主要有效成分之新產品

含有已許可主要成分之產品有下列情形時：(1) 要變更毒性分級 (Poisons Standard) 或/和；(2) 須建立急救聲明。

(b) • 變更產品登記、標示或/和主要有效成分許可

) 變更牽涉以下情形: (1) 變更使用模式，包含變更到新的作物群組；或 (2) 新施藥方式。

(c) • 申請特別許可證 (permit)

含有新有效成分之產品。

樣態 6.3 (c) • 申請特別許可證 (permit)

含有已許可主要成分之產品，其暴露樣態改變 (exposure scenario) 需要進行職業健康和 safety 評估。

樣態 6.3 (b) • 變更產品登記、標示或/和主要有效成分許可

) 變更非屬於樣態 6.2 時，其暴露樣態改變 (exposure scenario) 需要進行職業健康和 safety 評估 (例如需考量再進入/再處理或/和安全指示)。

樣態 6.3 (a) • 申請特別許可證 (permit)

非屬樣態 6.2 之產品，需進行職業健康和 safety 評估 (例如需考量再進入/再處理或/和安全指示)。

附表三、澳洲、台灣和歐盟在第一階段等同性評估不過時應繳交資料

澳洲APVMA	台灣	歐盟SANCO/10597 (2012)
電腦基因毒性預測報告 (<i>in silico reports</i>)，須包含兩種系統：基於規則系統 (<i>rule-based</i>) 和基於統計系統 (<i>statistic-based</i>)	NA (尚未接受電腦預測報告)	所有新增或增量的不純物：毒理 (Q)SAR分析
若任一電腦預測結果為正反應，則需要繳交基因毒性實驗報告	新增或增量的不純物 $\geq 0.1\%$ 或 $<1\%$ ： 三項致變異性試驗 (兩項 <i>in vitro</i> 和一項 <i>in vivo</i>)	新增或增量的不純物 $>0.1\sim 1\%$ ： 含有新增/增量不純物原體之細菌基因逆向變異試驗 (除非QSAR分析顯示為其他終點有結構警示時，才需進行其他基因毒性試驗)
之後之試驗需求，以個案考量來要求。	新增或增量的不純物 $\geq 1\%$ 或 $<5\%$ a. 三項致變異性試驗 b. 口服急毒性試驗 c. 皮膚過敏性試驗 d. 出生前發育毒性試驗	新增或增量的不純物 $>1\%$ ： a. 含有新增/增量不純物原體之三項體外基因毒性試驗 (若結果無法確認為負反應時，需考慮體內基因毒性試驗) b. 口服急毒性試驗 (有證據顯示增加/量不純物會使得標示危害性更高時才需要) c. 和/或：皮膚過敏性試驗 (LLNA優先) d. 和/或：出生前發育毒性試驗 (單一物種即可) e. 或/和：神經毒性試驗 (若有疑慮顯示不純物的神經毒性較主要成分高)
	新增或增量的不純物 $\geq 5\%$ ： a. 三項致變異性試驗 b. 口服急毒性試驗 c. 皮膚過敏性試驗 d. 出生前發育毒性試驗 e. 90天餵食毒性試驗	新增或增量的不純物 $>5\%$ ： 除了上述的資料外，尚須個案考慮是否要繳交：28或90天重複毒性試驗

附表四、致變異性試驗和對應指引

毒性標竿 (體系)	試驗項目	可參考指引 (年份)	備註
基因突變 (細菌)	細菌基因逆向變異試驗 (Bacterial reverse gene mutation assay)	OECD 471 (1997) OCSP 870.5100 (1998)	
基因突變 (細胞)	哺乳動物細胞基因突變 (Hprt和xpmt基因) 體外試驗 (In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Tests using the Hprt and xpmt genes)	OECD 476 (2016) OCSP 870.5300 (1998)	
基因突變 (動物)	基因轉殖鼠體細胞和生殖細胞基因突變試驗 (Transgenic Rodent Somatic and Germ Cell Gene Mutation Assays)	OECD 488 (2013) OCSP 870.5450 (1998)	體細胞和 生殖細胞
染色體畸 變 (細胞)	哺乳動物細胞微核試驗 (In vitro mammalian micronucleus test)	OECD 487 (2016)	
	哺乳動物細胞染色體畸變試驗 (In vitro mammalian chromosome aberration test)	OECD 473 (2016) OCSP 870.5375 (1998)	
	哺乳動物細胞基因突變 (TK基因) 體外試驗 (In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Tests Using the Thymidine Kinase Gene)	OECD 490 (2016)	
染色體畸 變 (動物)	哺乳動物紅血球微核試驗 (Mammalian erythrocyte micronucleus test)	OECD 474 (2016) OCSP 870.5395 (1998)	體細胞
	哺乳動物骨髓染色體畸變試驗 (Mammalian bone marrow chromosomal aberration test)	OECD 475 (2016) OCSP 870.5385 (1998)	體細胞
	啮齒動物顯性致死試驗 (Rodent Dominant Lethal Test)	OECD 478 (2016)	生殖細胞
	哺乳動物精原細胞染色體畸變試驗 (Mammalian Spermatogonial Chromosomal Aberration Test)	OECD 483 (2016) OCSP 870.5380 (1998)	生殖細胞
	小鼠遺傳性染色體轉位試驗 (Mouse Heritable Translocation Assay)	OECD 485 (1986) OCSP 870.5460 (1998)	生殖細胞
DNA傷害 與修復 (動物)	動物肝細胞非期化DNA合成試驗 (Unscheduled DNA Synthesis (UDS) Test with Mammalian Liver Cells in vivo)	OECD 486 (1997)	體細胞
	哺乳動物鹼性彗星試驗 (In Vivo Mammalian Alkaline Comet Assay)	OECD 489 (2016)	體細胞

資料來源：1. OECD. OECD Test Guidelines for the Chemicals.

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

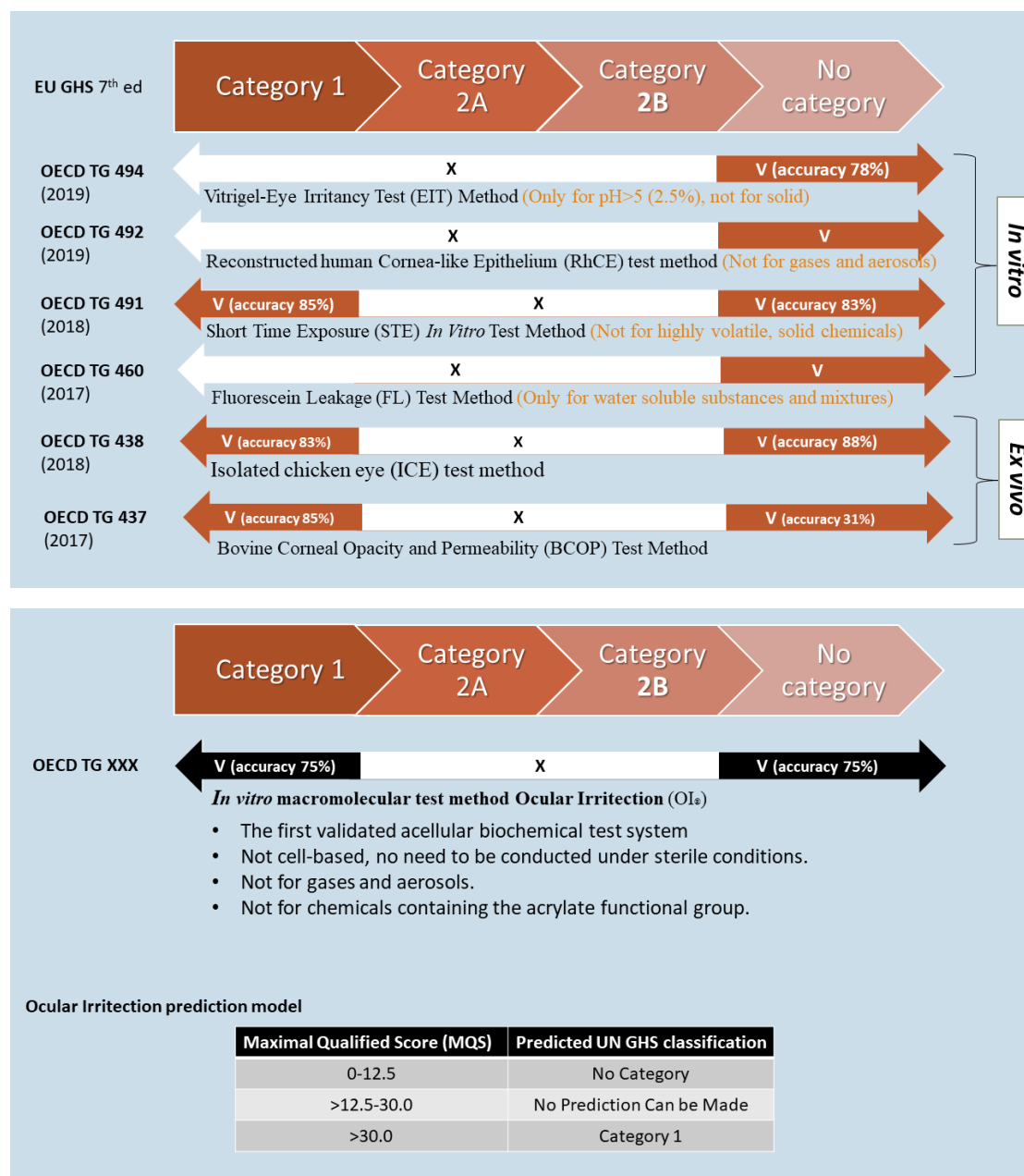
2. USEPA. Final Test Guidelines for Pesticides and Toxic Substances. <https://www.epa.gov/test-guidelines-pesticides-and-toxic-substances/final-test-guidelines-pesticides-and-toxic>

附表五、Cramer 分級和分群描述

Cramer分級	群組描述
Class I	有簡單化學結構的物質和存在有效代謝方式的物質，通常口服毒性低。此類包括：身體的正常組成分（不包括激素）、簡單支鏈無環脂族烴、普通碳水化合物、普通萜烯 (terpenes)、磺酸鹽或氨基磺酸鹽的物質 (sulfonate or sulfamate salts)，不含任何游離的胺基。
Class II	具有比Class I類物質毒性較高的結構之物質，但沒有Class III類物質那樣具有毒性可能的結構特徵。此類包括：食物的常見成分；除醇 (alcohol)、醛 (aldehyde)、側鏈酮 (side-chain ketone)、酸 (acid)、酯 (ester) 或磺酸鈉 (sodium sulfonate or sulfamate)、磺酸鉀 (potassium sulfonate or sulfamate) 或磺酸鈣 (calcium sulfonate or sulfamate) 之外沒有其他官能團的物質；或無環縮醛 (acyclic acetal) 或縮酮 (ketal)；或是帶有或不帶有環酮的單環烷酮 (monocycloalkanone) 或雙環物質。
Class III	具有不能初步假定安全性高的化學結構物質，其結構甚至顯示出明顯的毒性或具有反應性的官能基。這類結構應包括：含有除碳、氫、氧、氮或二價硫以外的元素結構；某些苯衍生物 (benzene derivatives)；某些雜環物質 (heterocyclic substances)；含有三種以上官能團的脂族物質 (aliphatic substances)。

附錄一、OECD 眼刺激性體外試驗準則整理

協助新的 OECD 測試準則草稿 “*In vitro* macromolecular test method Ocular Irritation” 的同儕評估任務，並針對已有的眼刺激性體外 OECD 試驗準則來討論並製作簡報加以釐清其應用範圍，並簡介新的 OECD 測試準則草案的不同點如下：



附錄二、介紹台灣農藥登記制度、農業藥物毒物試驗所和筆者業務範圍投影片



附錄二、介紹台灣農藥登記制度、農業藥物毒物試驗所和筆者業務範圍投影片 (續)：

Taiwan Agricultural and Toxic Substances Research Institute

TACTRI

- Monitoring
- Research
- Education
- Testing Service
- Invention of new a.i. or formulation
- Set up Standard and Method

Course and certificate for pesticide sprays and vendors

MAJOR RESPONSIBILITIES OF TACTRI

- Pesticide research and development
- Monitor of pesticide residues and toxic substances in agricultural products
- Plant protection technology development
- Pesticide technical services
- Ensure pesticide rational usage and the safety of agricultural products

FINANCE

At least 75% personnel are not public servants

From Government

- General
- Gradually declined each year
- Projects
- Sometimes not relate to agricultural chemicals

From Industry

- Registration fee (very low)
- Service fee
 - Good Laboratory Practice
 - ISO testings
- Technical transfer
 - New pesticides, formulation, analysis methods, kits for extraction...

1997~2004 Bachelor/Master of Veterinary Medicine

2004~2006 Residency at Veterinary Teaching Hospital

2006~2007 Attending Vet at clinic

2007/10 Public servants, assistant researcher at TACTRI

2009/10 Supervisor of genotoxicity lab, Reviewer of toxicology studies

2009 Training for setting the residue limits of Pesticides (APVMA)

2013/10 Study director of mutagenicity studies in compliance with OECD OLP

2013/11 11th OECD training course for GLP inspectors in Chiba, Japan

2013/11 Certified OECD GLP inspector in Taiwan

2014/10 Parental leave

2017/07 Associate researcher at TACTRI, QA of GLP lab

2018/10 Study fellowship in APVMA

2019/07

Mutagenicity Lab

Crew office, Cell culture room (in vitro MN), Bacterial culture room (Ames test), Animal warehouse (in vivo MN)

- Health assessment:**
 - Pesticide reg: 5 new a.i. and 70 "me-too" compounds
 - MRL for import crops: 2 a.i.
- Projects for money: 2**
- GLP mutagenicity studies: 17**
- New testing method:**
 - Auto-counting system for in vitro MN
 - Umu test: genotoxic potential for waste water
 - Cell transformation assay: non-genotoxic carcinogen

WHAT CAN WE LEARN FROM EACH OTHER FROM APVMA

Do in silico reports have been accepted as data submitted by applicants?

- Which one? Health or chemical?
- What kind of in silico method can be used? QSAR or read-across?
- How to evaluate the quality, acceptability and accuracy of these reports?

How to do the risk assessment of non-genotoxic carcinogens?

- Irrelevant to human? Human is less sensitive?
- Mechanistic reports (non-GLP)
- How to evaluate the quality, acceptability and accuracy of these reports?
- How to define there are data gaps or not?

How to train a new personnel to become an experienced reviewer?

- What is Good Regulatory Science Practice?

How to do risk assessment of occupational health and safety?

- Data requirement
- Models/input data
- Results interpretation

WHAT CAN WE LEARN FROM EACH OTHER FROM TACTRI

GLP Toxicity/Mutagenicity studies

The environmental toxicity studies on aquatic and terrestrial organisms

- Aquatic toxicity
- Aquatic chronic toxicity
- Aquatic reproduction toxicity
- 201 Day bioassay test
- Parental development toxicity
- Toxicity bioassay (BNA)
- Aquatic reproduction
- Aquatic chronic toxicity
- Aquatic reproduction and progeny study
- Bacterial mutagenicity test
- Bacterial mutagenicity test
- In vitro mutagenicity test
- In vitro mutagenicity test
- Aquatic toxicity in freshwater
- Aquatic toxicity in freshwater
- Aquatic toxicity
- Aquatic toxicity
- Analysis of test data concentration in water

GLP Physical-chemical studies

- Acute toxicity (OECD 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000

GLP Studies to determine pesticide residues in food

Residue and field study

Others

Batch study

ISO testings

Efficacy and safety on target plant

Long term cooperation opportunity?

THANK YOU

附錄三、筆者對 APVMA 之感謝函

Dear APVMA staff,

I'm Eva from Taiwan Agricultural Chemicals and Toxic substances Research Institute (TACTRI). Tomorrow is my last day with APVMA and I take this opportunity to thank you all for your great support, kindness and hospitality in the past three months.

I came from Taiwan, which is a very small but lovely country. If you can't imagine, just try to picture the whole Australian population lives in the half land area of Tasmania. Taiwan is located in subtropic area, because of the hot, rainy weather and comparatively small arable lands, intensive farming is inevitable. That results our pesticide usage per cropland very high, approximately 15 times usage than Australia. The safety of agricultural chemicals is a very important issue for us.

I got a lifetime opportunity to work in the health assessment team of APVMA in Armidale. I learned a lot during my stay but still there is a lot to learn in the regulatory science. I believe that it's just a beginning of a long-term relationship and I am looking forward to working with you in the near future.

There is an old saying, "What makes the ocean great, because it accepted the water from thousands of rivers". That's what I saw in the APVMA office and in Australia. The openness, generosity and friendliness I felt here make me the part of the big family, rather than just a quest.

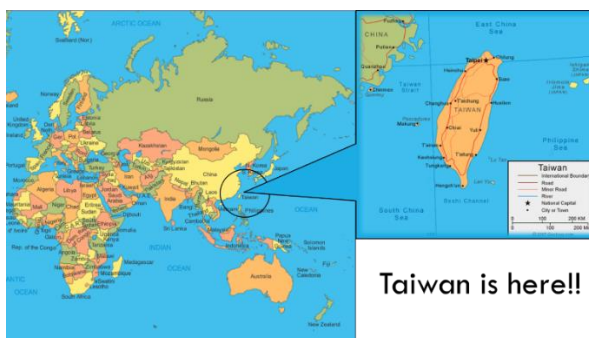
Your selfless share not only has changed a middle-aged woman's life, but also may change the 23 million people's lives in Taiwan. "If I have seen further, it is by standing upon the shoulders of giants." Every small improvement can trigger big change.

Thank you very much.

Wish you good health and happiness in life.

All the best

Eva Lu (Hsin-Yi Lu)



October 10, 2019