

農用微生物製劑之管理及安全評估

撰文/蔡三福·費雯綺·高清文

一、前言

本文主要說明國內外農用微生物製劑之管理及安全評估，包括目前國內外有關農用微生物製劑登記的種類、各國微生物製劑登記之毒理資料需求要件比較、國內外微生物製劑安全性研究現況。並嘗試從本土性農用微生物製劑毒理試驗研究結果中，探討微生物製劑對哺乳類動物毒性、感染性及致病性，及淺談如何解決目前產業界在國內外登記微生物製劑可能遭遇的困境，以期對整個生物性農藥在現階段的應用及管理能相輔相成。

由於人類大量應用各種化學物質，期以控制或減低作物上的病害蟲及環境中的病媒昆蟲之孳生，但大量化學物質使用結果，常造成化學物質殘留，影響人體健康或導致各種環境受到破壞，各國政府因而訂定各種的保護或管理政策，禁止各種劇毒性、長效性、致畸性或致癌性化學物質的生產或使用，並積極尋找替代化學藥劑之物質，其中生物性製劑應用是近年國際植物保護的新趨勢，大量被應用於作物病蟲害或環境有害生物之防除。

廣泛的生物性製劑，包括生物性農藥 (biopesticides) 及環境用藥微生物製劑等，生物性農藥在國內外可分為天然資材 (natural products)、微生物製劑 (microbial pesticides)、生化製劑 (biochemical pesticides)、植物保護類基轉植物

(plant-incorporated-protectants, PIPs) 或稱基因改造植物 (genetically modified plants) 等。自 1948 年第一個微生物製劑 *Bacillus porillae* 在美國通過各項毒性測試註冊上市後，各種微生物製劑使用隨即大量增加。目前國內外有關農用微生物製劑登記的生物品種種類至少有 38 種 (表一)，包括細菌類 12 種、真菌類 19 種、病毒類 5 種及酵母菌與原蟲類各 1 種。以農藥種類區分，有殺蟲劑 15 種、殺菌劑 21 種，以及殺草劑與植物調節劑各 1 種。若加上不同的血清型或不同菌株，則可達 200 多種。另外，應用生物技術轉殖的基因改造植物，雖不屬於微生物製劑，但主要乃利用具有殺蟲能力的微生物蘇力菌 (*Bacillus thuringiensis*) 之內毒素 (結晶蛋白) 基因，轉殖至玉米或棉花等植物 (US EPA, 2001)，使該植物體本身即具有殺蟲效果。

目前本土性微生物製劑已應用或開發中的種類相當多，如細菌類的蘇力菌，枯草桿菌 (*Bacillus subtilis*)，蔥頭假單胞菌 (*Pseudomonas cepacia*)；真菌類的黑殭菌 (*Metarhizium anisopliae*)，蠟蚧輪枝菌 (*Verticillium lecanii*)，綠殭菌 (*Nomuraea rileyi*)，白殭菌 (*Beauveria bassiana*)；病毒類的核多角體病毒 (Nuclear polyhedrosis virus) 等。最近幾年生物製劑的應用與發展趨勢已朝向複合性產品 (Glare and O' Callaghan, 2000)，使得防治植物病蟲害的生物製劑產品充滿著多樣性與廣效性的潛力。

表一 農用微生物製劑產品種類來源

種類	微生物品種
細菌類	<i>Agrobacterium radiobacter</i> 、 <i>Bacillus cereus</i> 、 <i>B. popilliae</i> 、 <i>B. sphaericus</i> 、 <i>B. subtilis</i> 、 <i>B. thuringiensis</i> 、 <i>Burkholderia cepacia</i> 、 <i>Pseudomonas chlororaphis</i> 、 <i>P. aureofaciens</i> 、 <i>P. fluorescens</i> 、 <i>P. syringae</i> 、 <i>Streptomyces griseoviridis</i>
真菌類	<i>Aschersonia aleyrodi</i> 、 <i>Ampelomyces quisqualis</i> 、 <i>Beauveria bassiana</i> 、 <i>B. brongniarti</i> 、 <i>Colletotrichum gloeosporioides</i> 、 <i>Conidiobolus obscurus</i> 、 <i>Coniothyrium minitans</i> 、 <i>Gliocladium catenulatum</i> 、 <i>Gliocladium virens</i> 、 <i>Hirsutella thompsonii</i> 、 <i>Metarhizium anisopliae</i> 、 <i>M. flavoviride</i> 、 <i>Myrothecium verrucaria</i> 、 <i>Paecilomyces farinosus</i> 、 <i>P. fumosaroseus</i> 、 <i>Pseudozyma flocculosa</i> 、 <i>Puccinia thlaspeos</i> 、 <i>Streptomyces griseoviridis</i> 、 <i>Trichoderma harzianum</i> 、 <i>T. polysporum</i> 、 <i>Verticillium lecanii</i>
病毒類	<i>Anagrapha falcifera</i> Nucleopolyhedrosis virus (NPV)、 <i>Autographa californica</i> NPV、 <i>Cydia pomonella granulosis</i> virus (GV)、 <i>Spodoptera exigua</i> NPV、 <i>Helicoverpa zea</i> NPV (<i>Heliothis zea</i> NPV)
酵母菌	<i>Candida oleophila</i>
原蟲類	<i>Nosema locustae</i>
基因改造植物類*	<i>Bacillus thuringiensis</i> delta-endotoxin in corn, potato, cotton...

*：不屬微生物製劑，但此類植物大部分轉入微生物製劑菌種的殺蟲蛋白基因。

資料來源：美國環保署

二、微生物製劑登記之毒理資料要件比較

國內微生物製劑登記之毒理資料需求，最早見於農藥管理法規，接續有環境用藥管理法規，及至目前（2007年）尚在增訂的「微生物肥料管理規範」。比較目前各先進國家農用微生物製劑測試管理法規，發現毒理需求資料方面，無論是經濟合作暨發展組織（OECD）或加拿大病害管制局（PMRA）及我國動植物防檢局（BAPHIQ）等機構，均以美國環保署（EPA）訂定的三階層（tier）毒理試驗要求為藍本（表二）。我國與加拿大因限於微生物製劑開發時程，當微生物製劑在第一階層試驗結果，判斷可產生危及人類安全之潛在危險時，即禁止登記，並不考慮進入第二、三階層的安全評估。

三、微生物製劑安全評估與管理法規之相關性

由於微生物製劑的安全測試研究不同於化學性藥物，化學藥物可依劑量與生物效應進行安全評估，而微生物製劑因具生物的本質，對動物安全測試體系考量層面自是不同。因此，微生物製劑應給予較高或最高的菌（病毒）量數（每隻測試動物需給予大於 1×10^8 單位）及不同的毒理投予途徑以為安全評估依據，如氣管灌注投予方式，目的在增加測試微生物是否具感染性或致病性，以避免人類及環境暴露於高數量微生物製劑時，其可能受到危險之衝擊。

微生物製劑防治目標害蟲的機制，可能為蟲體攝入含毒蛋白與害蟲的腸細胞膜結合，進而干

表二 比較不同區域或國家對農用微生物製劑毒理需求資料¹

項目	美國		經濟合作暨發展組織		加拿大		我國	
	原體	成品	原體	成品	原體	成品	原體	成品
第一階層 (Tier I)								
口服急毒性/致病性 Acute oral toxicity/pathogenicity	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
肺急毒性/致病性 Acute pulmonary toxicity/pathogenicity	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
皮膚急毒性 Acute dermal toxicity	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
眼刺激性 Eye irritation	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
體內注射急毒性/致病性 ² Acute injection toxicity/pathogenicity	△	△	△		△		△	
過敏性反應 ³ Hypersensitivity incidents	△	△	△	△	△	△	△	△
細胞培養試驗 ⁴ Cell culture	△		△		△		△	
第二階層 (Tier II)								
亞慢毒性 Subchronic toxicity	△	△	△	△				
致畸胎毒性 Teratogenicity	△	△	△	△				

¹: 為一毒理需求資料概要表；²: 對細菌及病毒者需提供靜脈注射 (intravenous injection) 致病性試驗、真菌及原蟲者需提供腹腔注射 (intraperitoneal injection) 致病性試驗；³: 如有任何過敏性反應時需提出報告；⁴: 病毒類製劑必備；✓: 必需試驗；△: 視情況試驗。

資料來源: 美國環保署、經濟合作暨發展組織、加拿大病害管制局、我國農委會

擾害蟲膜上脂質結構之完整性，最後導致細胞膜溶解而死亡，或害蟲體表受到孢子附著，孢子在體表發育及生長，當菌絲穿過蟲體造成蟲體致病死亡。因此，安全評估亦需考量自然情況下，最易經口及呼吸系統進入人體的毒性作用，選擇較能呈現實際情形的動物評估模式，這也是在修訂動物毒理試驗項目時考量的重點，作為簡化本土性微生物製劑毒理需求為口服及肺急毒性與致病性 2 項的依據。

目前國外農用微生物製劑對哺乳類動物安全性評估，包括黑殭菌對大鼠或天竺鼠進行口服、

呼吸、靜脈或皮下投予試驗，均顯示黑殭菌孢子不具明顯的致病性或毒性反應，亦未見孢子在組織中發育。對魚及鸚鵡的環境毒理評估，亦顯示黑殭菌孢子對環境魚類及鳥類無致病性。在蘇力菌安全評估方面，對大鼠、小鼠或兔子進行口服、呼吸、腹腔投予試驗或眼刺激試驗，均顯示不具明顯的急毒性與組織器官感染性及致病性。惟蘇力菌孢子可存活在實驗動物體內長達 7 週，這可由培養其體內的孢子尚具發育繁殖之能力得到證實。部份研究者亦指出蘇力菌孢子以不同的途徑投予，均能分佈於實驗動物的脾臟或肝、腎臟

及腸系膜淋巴組織等器官中。加上早期微生物製劑對溫血動物肺臟影響的研究，大部份沿用化學性藥物之吸入性口鼻式暴露的試驗方法。這些潛在的風險及不適宜的測試方法，無法滿足微生物含有活體的特質，及國內廠商申請上市之各類微生物製劑日益增加的需求，本所(藥試所)為協助產業界發展農用微生物製劑的開發與應用，乃建立2個關鍵性微生物製劑對溫血動物之安全評估體系，及利用建立的體系評估9種本土性微生物製劑。

(一) 本土性菌種口服急毒性與致病性安全評估

評估由本所生物藥劑組及國內試驗機構提供的蘇力菌、枯草桿菌、蔥頭假單胞菌、黑殭菌、蠟蚧輪枝菌、綠殭菌、白殭菌、木黴菌(*Trichoderma spp.*)、螢光假單胞菌(*Pseudomonas putida*)等對大鼠口服急毒性/致病性試驗，發現上述9種菌體於動物體內被清除的主要方式是經由消化道糞材排出，排出量集中於接種後1天內，排出數量隨時間遞減。而部份菌種如蠟蚧輪枝菌、綠殭菌處理大鼠後第1天，其消化道、糞材、臟器及血液之微生物培養，均未檢出投予的菌體菌落，可見綠殭菌孢子經由口服後不易在大鼠體內存活，很快的失去活性。此與蘇力菌、黑殭菌及白殭菌孢子可在大鼠胃腸道內容物及糞材中存活2-14天差異甚大。

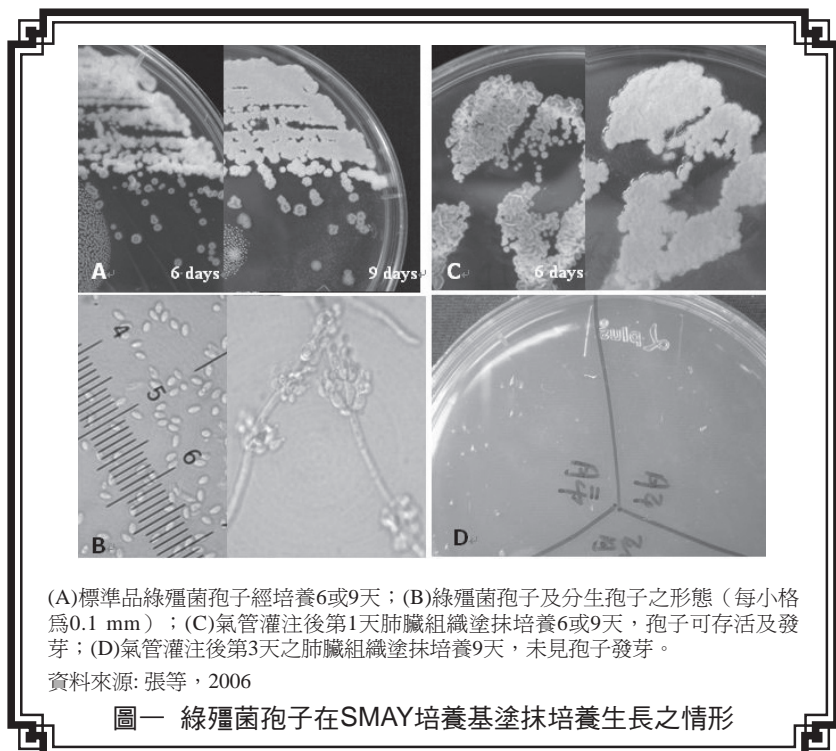
進一步以不同溫度(25及37℃)的人工胃液(simulated gastric fluid, SGF)，以同為真菌類的黑殭菌及白殭菌 10^8 cfu活孢子進行存活試驗比較。在反應不同時間後，以37℃的人工胃液影響孢子存活較大。黑殭菌孢子在37℃人工胃液中存活最久，可達第5天，其次為白殭菌孢子，可

存活至24小時，而綠殭菌孢子則完全不具活性。推測綠殭菌孢子較不易抵抗大鼠消化系統的作用，且在較高溫度加乘作用，如同在正常動物體溫37℃下，可能使綠殭菌孢子喪失存活能力，這與體內試驗可見綠殭菌孢子經口進入動物體內，幾乎在1天內完全失去發芽能力相同，可見綠殭菌孢子對哺乳類動物較不具潛在的風險性。

另外，塗抹培養動物各組織臟器，大部分未檢出投予菌體菌落，惟上述部分菌體可在大鼠肺臟、脾臟、肝臟及腸繫膜淋巴結中檢出，其中蘇力菌孢子在脾臟至第4週後仍可檢出。脾臟組織是所有組織臟器中檢出率最高器官組織，且停留時間最長，顯現微生物製劑的標的器官與一般化學藥劑在肝臟代謝不盡相同，更說明微生物製劑安全評估的特殊性，不能強制套用化學藥劑的毒理安全評估系統。

(二) 本土性菌種肺急毒性與致病性安全評估

評估前述9種菌體對大鼠肺急毒性/致病性實驗，發現大鼠經氣管灌注後，無任何明顯的臨床



症狀或死亡，但在肺臟組織呈現局部的病理變化病變。進一步進行組織塗抹培養（圖一）及病理組織切片檢查，發現部分微生物孢子在氣管灌注後第 1 天具存活發育能力，但並未發現發芽的孢子（孢子形態仍保持完整）、菌絲或任何增殖的證據（圖二），顯示這些菌體僅對大鼠肺臟造成正常的異物性肺炎反應（圖二）。

試驗中以同等數量的綠殭菌及蠟蚧輪枝菌孢子進入肺臟組織後，發現孢子喪失存活能力的數量或速度均比蘇力菌或同為真菌類的黑殭菌孢子多且快。此是否與綠殭菌及蠟蚧輪枝菌孢子較易受動物體的影響，或與不同的孢子種類構造有關，或如同在不同溫度的人工胃液消化反應試驗一樣，亦受 37°C 較高的溫度影響有關，有待進一步探討。

四、微生物製劑潛在的風險

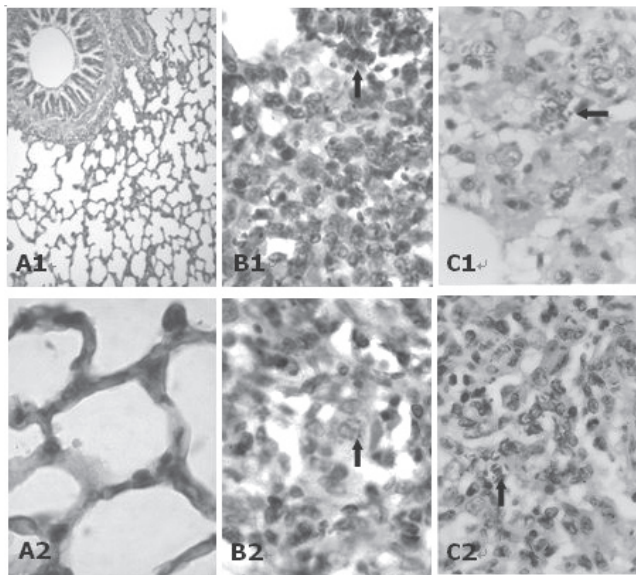
（一）過敏反應的風險

由於部分微生物製劑成品以餌劑方式使用於室內防治害蟲，使得此類微生物製劑易存在於人類居住的環境中，加上真菌類除了菌絲本身外，其孢子等亦可能成爲一過敏原物質，可經由呼吸系統進入動物體而造成潛在的系統性過敏反應。評估白殭菌粗抗原對大鼠之過敏性反應中，發現處理組大鼠肺泡灌流液中的細胞總數、嗜酸性球數目、過敏抗體 IgE 及過敏細胞素 IL-4 均比佐劑對照組明顯地上升（圖三）；在肺臟組織切片下，亦可見高劑量組大鼠呈現局部肺臟組織明顯的嗜酸性球浸潤。顯示高劑量的白殭菌粗抗原對大鼠可能具潛在的過敏反應，與 Ward 等人 (2000) 以黑殭菌粗抗原，經呼吸道及腹腔途徑給予易過敏品系小鼠，亦導致潛在的過敏反應相似。推估部分微生物製劑孢子、菌絲等成分，對人類健康仍具有潛在的風險性，在應用微生物製劑時，操作者應戴防護口罩，以降低因個人易過敏體質之差異，導致潛在性的過敏風險。

（二）代謝產物的風險

微生物製劑在製程中，無論最後產品是以微生物本身或代謝產物或二者合一，在其醱酵期間所產生的代謝產物常含於最後產品中，這些已知或未知的代謝產物，可能是蛋白質類或非蛋白質類，其對哺乳類動物的影響均十分不清楚，使得微生物製劑的安全性再度受到重視。

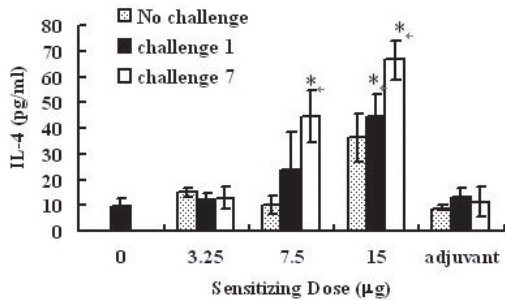
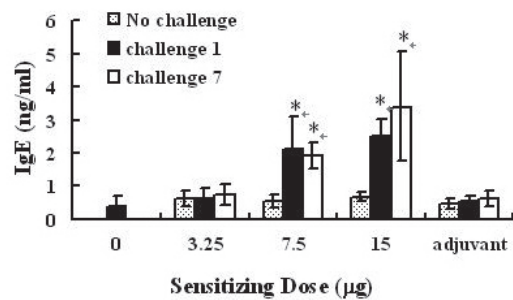
大部份微生物製劑的代謝產物，除了具有殺菌（抗生素類）及殺蟲作用外，部份甚至對哺乳動物產生明顯的影響，如蘇力菌素 (thuringiensin)，又



(A) 正常肺臟組織 (100或1,000X, H&E stain)；(B) 投子後第1-3 天肺臟組織可見染成紅色的綠殭菌孢子、肺泡腔大量滲出液浸潤及孢子的殘留顆粒 (100或1,000X)。(C) 投子後第1天肺臟組織以特殊染色，可見被染成紅色且完整的蠟蚧輪枝菌孢子 (1,000X, PAS stain)。

資料來源: 張等, 2006

圖二 大鼠氣管灌注綠殭菌或蠟蚧輪枝菌孢子後的肺臟組織病理變化



資料來源: 蔡等, 2003

圖三 大鼠以不同白殭菌粗抗原致敏劑量 (sensitizing dose) 或佐劑處理後, 中高劑量組 (7.5, 15 µg) 的支氣管肺泡灌洗液中之過敏抗體 IgE 及過敏細胞素 IL-4 濃度, 顯著性上升

稱 β- 外毒素 (beta-exotoxin), 對大鼠口服急毒性 LD₅₀ 約 170 mg/kg 或大於 5,000 mg/kg, 呼吸急毒性 LC₅₀ 為 0.024 mg/L 或大於 0.3 mg/L, 其在呼吸急毒性分類上屬於極劇毒物質。又如, 放射線菌屬 (*Streptomyces spp.*) 代謝產物 borrelidin 及黑殭菌代謝產物黑殭菌素 (destruxin), 可抑制哺乳動物的血管生成 (angiogenesis) 作用及血癌細胞 (leukemic cell) 之增殖作用。再如, 不同的枯草桿菌菌株的代謝產物至少有 11 種, alcalase, bacillomycin, bacilysin, botrycidin, chlorotetain, fengycin, iturin A, mycosubtilin, rhizocitins, subtilin 及 surfactin 等, 其中 alcalase 為一致過敏原。由此可知部份已知代

謝產物確實具有毒性, 使得世界衛生組織 (WHO) 對蘇力菌素可能造成人體的潛在危險性相當重視, 並明定蘇力菌素製劑不應含有蘇力菌素, 我國動植物防檢局亦依此在 2004 年公告修訂蘇力菌產品規格不得檢出蘇力菌素 (農授防字第 0931484110 號)。

五、微生物製劑商品化的瓶頸及因應

(一) 部份有效成分不明問題

當防治效果無法只以微生物活體 (菌) 數目為依據確認有效成分時, 防治效果可能是來自菌體與一種或多種代謝產物的綜效。若開發過程無法確認有效成分為何, 可能造成申請者無法進行品管的內控, 對將來查驗單位亦可能造成較大的困擾, 這正是目前微生物製劑商品化過程中遭遇最大的瓶頸。因此, 在研發人員方面, 選擇或開發具有潛力的微生物菌種時, 需特別注意有效成分或防治標的害蟲的指標性成分, 在無法釐清是菌種本身或菌種與何種成分共同作用下, 可整合各試驗研究單位, 推動合作研究, 在研發中加入動物毒理安全性評估團隊, 進行動物口服急毒性或低劑量 28 天重複暴露的動物試驗。使研發中獲得效果較佳的微生物製劑產品時, 先確認安全性無虞後, 才繼續往商品化研發, 以有效利用研究經費, 及有利後續技術移轉之承接廠商取得產品的登記上市。

在管理及審核單位方面, 對於有效成分不完全清楚時, 如何解決目前在國內取得登記上市的困境, 或許可從安全性評估及修訂農藥 (生物性) 管理法規著手。對於無法提供明確的有效成分的微生物製劑, 可要求增加動物毒理試驗需求項目及修訂有效成分規定。例如, 增加重複暴露的動物試驗, 及由政府試驗單位每年抽樣測試市面上這類產品的安全性, 使安全性高但有效成分不明的潛在性產品得以上市, 同時降低這類產品可能的危害風險; 在法規修訂方面, 對於這類產品, 可

朝主成分項目著手，只要求活菌數的含量，以加速安全性高的本土性農用微生物製劑開發及產品在國內上市。

至於有效成分除生物活體本身外，可能為一胺基酸類、脂肪類、蛋白質類或胜肽 (peptide)、不活化的生物乾重，亦不一定為一完全清楚的化學結構式，只要能對應藥效與劑量 (濃度) 間之關係，就算有效成分在整個發酵產物只佔 1-5% 亦可。例如，在美國登記上市的生物性農藥，酵母菌萃取物質 (yeast extract hydrolysate from *Saccharomyces cerevisiae*)，商品名為 KeyPlex350，有效成分經菌體發酵及萃取後只佔 2.5%。

(二) 部份產品含代謝產物問題

生物性農藥在政府的政策下被選定為五大重點發展生技項目之一，積極推動及鼓勵國內各機構對生物農藥 (科技) 之開發。然而面對國內生物製劑，未含活體而只有不活化微生物與其代謝產物之產品日益增加的趨勢，管理者 (受理單位) 如何判斷此類生物性農藥的風險，變得越來越重要。首先應在有效成分確認後，對於符合低毒性 (例如，動物急毒性 LD₅₀ 劑量高)、低 (飲食) 攝取量 (無殘留量) 及低暴露量 (例如，使用於土壤) 原則下的生物性農藥，管理審查者可依農藥管理法規將其歸為低風險農藥，免除其部份毒理資料。

另外，代謝產物對害蟲的作用機制，若藉由理化 (physico-chemical) 方式，如影響害蟲細胞膜的張力素 (surfactant)，進而干擾或破壞細胞膜；而非以致毒作用方式 (toxic mode of action)，則對人類的安全性相對高，亦可符合低風險藥劑範疇。如此，才能對本土性生物農藥之開發產生正面效用。相反的，近幾年才在國內外登記的殺蟲劑賜諾殺 (spinosad)，雖為微生物 (*Sacharopolyspora spinosa*) 代謝產物，惟因對害蟲具神經致毒作用機制，透過活化尼古丁 - 乙醯膽鹼接受器 (nicotinic acetylcholine receptors) 進而持續興奮昆蟲神經系

統，造成死亡。因此，美國環保署將其歸為較高風險的藥劑，並不以生物性農藥看待與審查，其要求的毒理資料要件比照一般化學農藥，從急毒性、亞慢毒性、慢毒性及致腫瘤性等試驗。

(三) 國內登記面臨問題

任何產業研發的最終目標都是要讓產品上市，因此，政府為發展生物性農藥，除了積極整合研究方向、輔導技術移轉及檢討現行政策，使資源與技術能有效運用外，並簡化及修訂生物性農藥毒理需求資料與設廠標準，目的均在促進生物性農藥產品的發展。惟國內無論研發人員或廠商辦理登記人員，可能對於相關法規或產品的定位不甚瞭解，導致無法提供較完整的需求資料或說明文件供承辦單位審核。加上微生物製劑不同於化學農藥，其登記成分因生物活體的特性及類型的不同，亦可能含有代謝產物，其審查管理上更需要依個案 (case by case) 處理。因此，主管登記審查的機關可針對生物製劑受理程序中，加入登記前的諮商會議 (pre-registration meeting)，使申請者與管理者能先面對面的溝通，探討新申請案的主成分或有效成分，及田間實際使用情形可能的暴露風險與危害程度。讓業者和與會的專家間，以安全性為前提，知道哪些毒理資料是必需提供，或建議業者取消登記。因此，設立生物性農藥登記前的諮商會議極為重要，一方面可縮短登記流程，另一方面可增加國內生物農藥研發的意願。

(四) 國外登記面臨問題

微生物製劑拓展外銷時，可能會遇到各國的保護政策或非關稅貿易障礙，尤其針對各種毒理需求資料訂定特殊的需求，甚至是非國際間公認的測試方法。例如，在日本等國家，對於成品微生物製劑要求需進行皮膚過敏性安全評估，不採用國際間含有皮膚貼覆的 GPMT (Guinea Pig Maximization Test) 或 Büchler 等認可之測試法，而採用該國規定的要求，需提供連續 10 天注射試

驗物質至動物皮內的模式，可能造成延緩登記上市及輸入時程。因此，為避免國際間對相關試驗研究報告不信賴或不互相承認試驗數據時，國內亦應積極推動實驗室認證。至 2005 年國內包括生技中心、本所及綠色四季等機構，已取得全國認證基金會（原名中華民國實驗室認證體系）實驗室認證，可對試驗物質為醫藥、農藥及環境用藥等化學物或中草藥萃取物等進行相關的毒理試驗，並積極朝向符合經濟合作暨發展組織公告的 GLP (good laboratory practice) 規範。然而對於試驗物質為微生物製劑，由於市場規模較小，國內目前只有本所依據美國環保署農藥安全測試準則中之微生物農藥毒理試驗規範 (Microbial Pesticide Test Guidelines. US-EPA,1996)，建立相關的試驗體系，服務及接受產業界的委託，並出具中英文試驗報告。

又如，在土耳其等國家，未詳加考慮微生物製劑含生物本質的特性，以化學藥劑的登記毒理要項，要求提供致變異性安全評估。由於致變異性試驗系統為一含有活的微生物（沙門氏桿菌）或活的細胞，加上試驗物質可在測試系統中大量繁殖及生長，根本無法觀察及判讀，因基因突變所造成測試系統中增加的微生物數目。這除了可能是非關稅貿易障礙外，亦可能是管理審核者不瞭解不同的試驗物質，需不同的試驗評估體系。這也就是為什麼像美國環保署農藥審查部門，在任用審查人員及主管時，特別注意是否曾從事該領

域的試驗研究。

六、結語

綜合上述有關國內外微生物製劑或其代謝產物對哺乳類動物感染性、致病性或毒性之探討與研究。可知目前有關生物性農藥產品其微生物本身對哺乳類動物均有較高的安全性，加上對環境低污染性，使得農用微生物製劑在全球有機產業中被廣泛的接受及使用。惟應強化的部份為發酵菌體與含代謝產物之本土性微生物製劑之安全性研究與評估，以確保生物性農藥對人體的安全性。

在登記管理上，一方面需透過教育訓練及研討會等，強化研發人員對生物性農藥登記上市的管理法規及如何製備相關的需求資料的瞭解，並確認有效成分防治的作用機制或原因；另一方面主管生物性農藥登記審核部門，應強化以生物本質的特性、商討修訂不合時宜的法規、輔以個案審查觀念、規劃登記前的諮商會議的可行性、加強與技術試驗單位溝通、減少以行政命令解決登記問題，以避免可能衍生更多窒礙難行的查驗工作；而審查人員在安全性的前提下，在合乎科學試驗研究論證下，應積極的免除或減少相關的毒理需求文件或報告資料，以共同加速本土性的農用微生物製劑開發及產品的上市。

AgBIO

蔡三福	行政院農委會農業藥物毒物試驗所	副研究員
費雯綺	行政院農委會農業藥物毒物試驗所	副所長
高清文	行政院農委會農業藥物毒物試驗所	所長

參考文獻

1. 蔡三福、廖俊旺、洪文凱、王順成。1994。黑殭菌對白鼠肺急毒性、感染性及致病性之探討。植保會刊。36：65-73。
2. 蔡三福、張敬宜、廖俊旺、黃振聲、何素鵬、王順成。2003。白殭菌粗抗原對大鼠之過敏性反應。植保會刊 45：285-294。
3. 張敬宜、黃振聲、蔡三福。2006。本土綠殭菌對大鼠急毒性與致病性之安全評估。植保會刊。48：331-340。
4. Glare, T.R., and O' Callaghan, M., 2000. Production and formulation. In *Bacillus thuringiensis: Biology, Ecology and Safety*. Wiley Medical Publication, Wiley, New York, pp. 21-26.
5. Garcia, L., Bulnes, C., Melchor, G., Vega, E., Ileana, M., de Oca, N. M., Hidalgo, L., and Marrero, E. 2004. Safety of *Pochonia chlamydosporia var catenulata* in acute oral and dermal toxicity/pathogenicity evaluations in rats and rabbits. *Vet. Hum. Toxicol.* 46: 248-250.

參考文獻

6. McClintock, J. T., Schaffer, C. R., and Sjoblad, R. D. 1995. A comparative review of the mammalian toxicity of *Bacillus thuringiensis* -based pesticides. *Pestic. Sci.* 45: 95-105.
7. Tsai, S. F., Yang, C., Liu, B. L., Hwang, J. S., and Ho, S. P. 2006. Role of oxidative stress in thuringiensin-induced pulmonary toxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology* 216: 347-353.
8. U.S. Environmental Protection Agency Office of Pesticides & Toxic Substances Washington D.C. 1996 (February). Acute oral toxicity/pathogenicity (OPPTS 885.3050). *Microbial Pesticide Test Guidelines*. USA.
9. U.S. Environmental Protection Agency Office of Pesticides & Toxic Substances Washington D.C. 1996 (February). Acute pulmonary toxicity/pathogenicity (OPPTS 885.3150). *Microbial Pesticide Test Guidelines*. USA.
10. U.S. Environmental Protection Agency (US-EPA). 2001. Pesticides. In: *Biopesticides registration action document-Bacillus thuringiensis* plant-incorporated protectants. http://www.epa.gov/pesticides/biopesticides/pips/bt_brad.htm 200710
11. Ward, M. D. W., Madison, S. L., Sailstad, D. M., Gavett, S. H., and Selgrade, M. J. K. 2000. Allergen-triggered airway hyperresponsiveness and lung pathology in mice sensitized with the biopesticide *Metarhizium anisopliae*. *Toxicology* 143: 141-154.

