

生物農藥產品研發及其登記案例分享

撰文/許嘉伊·邱安隆

前言

我國鼓勵生物農藥研發多年，累積相當多的研發能量，且已有產官學研的合作模式，完成微生物製劑產品開發的成功案例。為進一步促進學研單位的研究朝向商品化方向發展，將研發成果導入產業應用，行政院農業委員會動植物防疫檢疫局（簡稱防檢局）委請台灣經濟研究院生物科技產業研究中心（簡稱台經院）於 101 年 10 月 23 日舉辦「生物農藥產品研發及其登記案例分享座談會」，邀請學界及業界講師說明生物農藥產品登記要件、本土蘇力菌產品開發的歷程、技轉及成功上市經驗分享，引導產官學研各界從法規面至個案執行面做深入淺出的探討，引發與會者的熱絡討論，並藉以提升研發人員對生物農藥管理制度之認知，促進應用導向之研究開發及產業發展。

座談會當天邀請防檢局馮副局長海東致詞，並表示政府相當重視安全農業議題，生物農藥又屬於安全農業範疇，因此於施政規畫上將生物農藥的研發及應用列為達成安全農業的方法之一，並列為科技研發的重點項目，期望生物農藥應用可逐年增加並取代部分化學農藥。目前國內市場每年農藥用量約 8 千多公噸，生物農藥僅占其中約 5%，顯示仍有很大的成長空間。防檢局曾委請台經院盤點研發成果獲知我國研發計畫已累積許多成果，但真正進入產品化者卻僅如冰山一角，因此期望透過宣導及討論的方式，促進研發人員了解產品上市程序，以利



農委會動植物防疫檢疫局馮副局長海東致詞

未來研提研發項目之參考，藉以縮短商品化時程。此外，我國部份業者也已放眼國際市場，而農政單位則藉由國內外登記制度接軌，使臺灣上市的產品也可銷售至國外，造福全人類。另台經院孫主任智麗亦於致詞指出，雖然目前全球生物農藥市場規模約占農藥市場的 5%，但相較於化學農藥，生物農藥的研發、登記費用與時程皆較少，且應用時較無殘留問題，依此預估未來在化學農藥減半及有機農業等政策的推動下，預期生物農藥產業仍有極大的成長空間。

生物農藥產品登記制度簡介與關鍵點說明

座談會首先由行政院農業委員會農業藥物毒物試驗所（簡稱藥毒所）蔡組長韋任進行「生物農藥產品登記制度簡介與關鍵點說明」，介紹生物農藥種類、研發關鍵點、登記流程與要件，並指出生物資材產品化常見的問題，如國內外對生物農藥的分類不盡相同，以美國為例其生物農藥分為微生物製劑、生化製劑及植物保護類的基改作物 PIPs (plant-incorporated protectants)，而國內則是包括微生物製劑、生化製劑及天然素材。生物農藥產品從研發階段就必需注意登記規定，以國外案例，於研發前二年時，需在實驗室做有效性試驗，再到溫室進行藥效測試，有效性還包含確認有效成分、指標成分；除了有效性以外，安全性也是研發時應納入考量的重點，若發現研究的物質具有毒性或對人體有致變異性，放棄繼續研發的機會極高；此外，還需進行市場調查，以了解市場需求，評估產品對市場是否具有吸引力，而產品本身的儲架壽命及生產成本也是研發時要考量的項目；另外，智慧財產權的檢視常被研發人員忽略，較為正確的觀念應是研發初期就確認該物質是否為已被申請專利保護的範圍。若經上述評估後具有開發成產品的價值，接續需花三至五年進行對人體健康安全方面的評估，也就是動物毒理測試，及環境安全方面的評估，例如對水生動物、鳥禽類的安全性評估等，另外還需進行大規模田間試驗；待上述資料齊備後可進行產品登記。

由此可知，生物農藥的有效性與安全性為產品上市審查的關鍵點，安全性方面，例如天然素材可能要考量其中所含植物鹼的毒性是否超過化學農藥？微生物經過醱酵放大培養，要考量是否產生變異與致病性，或是代謝產物是否具毒性。而生化製劑中是否含其他代謝產物與毒素？此外，如該物質的作用機制是非物理性，也就是與神經傳導有關，如賜諾殺，則管理單位會視為化學農藥來管理。若研發計畫以商品化為目標，則研發人員應了解相關法規的規範，才能在研發過程中整理、保留登記所

需的資料，以達事半功倍。另目前國內登記資料規範，可至防檢局「農藥資訊服務網」或藥毒所網站查詢。近年防檢局與藥毒所正規劃成立專業輔導平台，包括提供產品登記前諮商會議，以協助產品順利登記上市。

生物農藥研發歷程經驗談

藥毒所曾組長經洲以本土第一個成功登記上市的生物性殺蟲劑 - 庫斯蘇力菌 E-911 為例，說明蘇力菌 E-911 是由藥毒所開發，福壽實業股份有限公司承接後續產品登記及商品化。因臺灣地理及氣候等因素，使蘇力菌與其他生物一樣具有特別高的生物多樣性。藥毒所多年來採集全台樣品，進行菌株分離、多層次的殺蟲基因型式鑑定、生物活性檢定，從事具開發價值之本土蘇力菌菌株及新穎殺蟲基因之探討，目前已分離鑑定保存逾一千株以上。本土蘇力菌多具有異於進口蘇力菌之殺蟲晶體蛋白基因 (insecticidal crystal protein gene, 簡稱 *cry*) 組合，且許多菌株的生物活性更優於外來種，值得開發利用。雖然目前市場已有防治小菜蛾及紋白蝶的蘇力菌產品，但蘇力菌 E-911 因為 *cry* 基因組成不同，具有獨特性，藥毒所已將該菌株申請我國、美國及中國的發明專利，其中美國已獲准。

藥毒所開發此產品時便著手預備微生物農藥註冊登記資料，包括產品菌種鑑定試驗、生物特性、產製過程、毒理、理化性質、品質管制及田間試驗報告，其中田間試驗是在先導型試量產階段就進行，先在實驗室測定有效力價，再以三種不同的濃度於田間驗證適合的施用量。整套產品開發所涉及的內涵則包含菌種、註冊登記資料、醱酵量產、製劑配方及品質管制等技術與文件，這些技術開發及資料製備，除了藥毒所投入的研發外，部分項目則於技轉予福壽實業公司後陸續完成，簡言之，學研單位技術移轉給業者後，雙方仍需保持密切合作，藉以協助業者完成產品登記上市。

藥毒所規劃於 102 年啟動資材產業化的輔導平



台，以加速高安全性的植物保護資材之商品化，其目標以整合「農藥登記管理」、「安全評估」、「生物科技」、「田間應用」、「農藥製劑」、「毒理及理化試驗」及「品質規格與檢驗鑑定」等領域專家，將技術面及法規管理面直接導入產業面，協助解決生物農藥及其他安全性植物保護資材等商品化之關鍵缺口。此外，針對已有具體成果，待完成關鍵缺口補齊即可登記上市之產品，將整合團隊成員，強化商業量產及製劑技術，建構符合 GLP 規範之登記資料製備能力，以加速實現國內研發產品合法上市及進軍國際市場。

生物農藥產品登記成功案例分享

技轉蘇力菌 E-911 的福壽實業股份有限公司成立於 1955 年，目前實收資本額約新臺幣 30.7 億元，營業項目包括畜產飼料、水產飼料、寵物食品，與植物食用油、穀類食品、有機肥料與微生物製劑，營收超過九成來自飼料、油脂與食品類的產品，為國內重要的飼料、油脂、有機肥料生產供應商。然而一個飼料、油脂大廠如何切入生物農藥領域？由福壽實業股份有限公司陳副理裕才藉由「生物農藥產品登記成功案例分享」，提出該公司的經營理念和與會者交流。他表示福壽公司秉持提供全民健康

安全食糧的使命感穩健經營，供應食糧、飼糧及農業資材等商品及服務，而如此的使命感也是公司投入生物農藥開發的動機。經由事前的市場評估，福壽公司訂出投資標的所需具備的條件應包括效果穩定、耐儲藏、可量產且具經濟效益，基於這些條件，公司將標的鎖定為蘇力菌。由於藥毒所研發的蘇力菌 E-911 可進行專利申請，有助於未來海外市場拓展，符合公司所需，因此福壽公司從民國 94 年開始參與農委會的產學合作計畫，除了繼續準備登記資料外，也完成初步量產培養基開發。此時，即便已開始投入研發，福壽公司仍不斷評估標的產品與國外產品相較是否具優勢？由於公司認為，蘇力菌 E-911 菌株活性較國外大廠產品佳，且已建構相當的登記資料，而公司本身已建立醱酵量產、小菜蛾飼育、生物檢定、品質控管及田間試驗分析等技術，加上在地生產，成本具競爭力，因此決定將其開發成商品。

福壽公司於 95 年由藥毒所技轉蘇力菌 E-911，同年取得經濟部工業局農業生技產業化技術推廣計畫補助，96 年取得生物農藥生產許可登記及工廠登記證，97 年提出生物農藥登記申請，98 至 99 年進行田間試驗，並於 100 年取得農藥原體及成品登記證，成功將國內第一支本土蘇力菌商品「速力寶」推展上市，另該產品於商品化過程，公司需克服三大問題：(1) 成本需低於國外進口產品，因此要改善醱酵技術，包括降低醱酵培養基成本並提高有效活性；(2) 產品規格要完全符合法規要求，例如產品要符合有效活性及劑型要求規範等；(3) 國內生物農藥劑型技術較缺乏，學研界著墨不多，需由公司自行開發。微生物製劑商品整體開發流程包括市場評估、選擇開發標的、收集菌株、篩選標的菌株、功能性分析、小型溫室試驗、開發微生物量產製程、開發成品製程、產品登記及產品上市，若由國內業者自行從頭做到尾則相當辛苦，建議學研界應從市場評估做到小型溫室試驗，廠商則接續從微生物量產製程開發，直到產品登記上市。針對學研界部分，建議

研發計畫至少要完成小型溫室試驗，而且如果已完成毒理試驗則廠商技轉意願會更高，因為廠商寧願花更高的金額技轉較完整的成果；此外，於選擇開發標的時應進行專利檢索，最好開發標的後仍具有申請專利的潛能。至於業者部分，於產品開發各階段需不斷評估，首先要慎選開發標的，藉由廣結善緣，密切與學研界建立合作關係，增加獲得研發成果資訊的機會，並借力使力，善用政府資源，挹注研發資金，最後提出綜論供大家參考，包括 (1) 菌種不等於商品；(2) 確定開發標的方向，應從市場面考量往回推，確定應用方向再回頭找標的；(3) 技轉年限須考量登記時程，以免產品上市時技轉期間已到期；(4) 好的微生物很多，但劑型技術卻是業界所缺乏的。以上提供相關建議供各界參考。

結語

座談會除了邀請防檢局長官及三位講師與會外，藥毒所費所長雯綺及各組組長亦蒞臨指導。於精采的演講後，引發與會人士熱絡的交流，相關的提問包括學研界對於生物農藥作用機制不明確是否無法登記、從研發到登記成功上市所花時間及其困難點、如何確認菌種獨特性、蘇力菌 E-911 當初是考量那些層面而決定朝商品化發展、蘇力菌 E-911 的 *cry* 基因組成於防治蟲害上的意義、及植物性防治資材的缺口為何等，經由討論以釐清與會者的疑慮，並深化以應用導向為研發的觀念。其中，關於作用機制不明的產品化難題方面，藥毒所基於輔導研發的立場，建議可增加重覆暴露毒性試驗以確保對人體健康的安全性，然而現階段在產品登記審查上並無明確規定，因此可能的作法為透過提出建議案，由農藥諮議會的毒理組進行討論，以研議可行的做法。

業者方面則較關切登記細節及登記時程的問題。費所長特別說明農藥審查登記制度已於民國 99 年改為新制，現行制度僅能補件一次，若屆期未補正或補正不全者，則駁回申請案，業者備齊相關文

件後可再重新提出申請；改變舊制度允許邊審編補件的狀況，可避免外界對農藥審查時程的誤解。另藥毒所也提供預審制度，預審時啟動相同的團隊審查，但預審並非正式審查，不計入審查時程，申請者可善用預審制度檢視資料是否備齊，再正式提出申請。費所長接著提到，國內生物製劑市場有限，業者必需以國際市場為發展方向，未來成立的農業科技研究院將持續推動生物農藥商品化暨產業化，將海外布局提前納入規劃，預期將有助於業者拓展國際市場。

AgBIO

許嘉伊 台灣經濟研究院 生物科技產業研究中心 專案經理
邱安隆 行政院農業委員會 動植物防疫檢疫局 技正