

美國微生物農藥產品登記制度分析

撰文/許嘉伊·邱安隆

前言

美國政府於生物農藥應用之推動相當積極，特別於環保署 (United States Environmental Protection Agency, EPA) 農藥註冊機構 (Office of Pesticide Programs, OPP) 下，設立生物農藥與污染防治部門 (Biopesticides and Pollution Prevention Division, BPPD)，可加速生物農藥產品之上市審核；另透過 IR-4 (Inter-regional Research program No.4)、Biopesticide Demonstration Grant Program 等計畫進行生物農藥核准前的功效研究，與核准後的產品效用田間實證，藉以加速研究成果商品化並進行推廣，成為全球生物農藥產業及相關政策發展主要參考指標。美國亦源於政策推動及產業積極開發，使其成為全球最大的生物農藥市場，根據 IR-4 計畫指出，就生物農藥產品而言，美國已有 230 項活性物質上市銷售，以下謹簡介美國微生物農藥管理制度，供各界參考，俾能對我國生物農藥產業推動有所助益。

主管機關與法規

美國農藥管理的中央主管機關為環保署 (EPA)，地方主管機關為各州政府，管理經 EPA 註冊之農藥在該州使用及販賣。EPA 的農藥註冊機構 (OPP) 設有一生物農藥與污染防治部門 (BPPD)，專門負責審查微生物農藥及生化農藥。生物農藥產品上市前，須於 EPA 及州政府進行產品註冊後才可銷

售、使用。EPA 依據兩個聯邦法管理農藥，包括聯邦殺蟲劑、殺菌劑及滅鼠劑法 (Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act, FIFRA)，規定農藥於美國的管理、售賣、供銷和使用，授權 EPA 執行評審、登記、暫停或撤銷農藥登記；此外，聯邦食品、藥品及化妝品法 (Federal Food Drug, and Cosmetic Act, FDCA)，則賦予 EPA 有權制定食品或動物飼料中的農藥殘留容許量 (tolerance)。依據 FIFRA 農藥註冊可依循下列四項註冊措施：

1. 聯邦註冊(Federal Registration Actions)

根據 Section 3 of FIFRA，EPA 管理全國農藥註冊，各地方政府管理已於 EPA 註冊之農藥在該轄區內的使用及販賣。大多地方政府只要求申請者提交 EPA 核可的文件，但有些地方政府，例如加州，會要求額外的數據或資料，以核准農藥於該州使用。

2. 田間試驗許可(Experimental Use Permits, EUPs)

根據 Section 5 of FIFRA，進行農藥開發階段的田間試驗須事前向 EPA 申請許可。化學農藥製造商於進行 10 英畝地以上或 1 英畝水域以上的田間試驗 (experimental field test)，須先獲得 EUP 核准，另生物農藥亦同；但若為基改微生物或外來微生物，即便是小規模試驗也須先獲得 EUP 許可。

3. 緊急豁免(Emergency Exemptions)

根據 Section 18 of FIFRA，於緊急情況下，EPA 可允許州政府及聯邦機構核准未經註冊農藥於限定

期限內在特定區域使用。

4. 地方註冊(State-Specific Registrations or Special Local Need registrations (SLNs))

根據 Section 24(c) of FIFRA，州政府有權核可新農藥產品及其使用規定，或是延伸 EPA 註冊農藥在其他作物上使用，前提是需證明有特殊當地需求 (special local need)，且符合 FFDCA 要求之容許量、或其他安檢 (clearance) 資料，另 EPA 則有權經複查 (review) 後駁回州政府的註冊案。

EPA 將生物農藥定義為由自然資材製成之農藥，其中自然資材包括動物、植物、微生物，甚至是礦物質，例如油菜油、甲殼素都被當作農藥使用，也在生物農藥的範疇中；但捕食者、線蟲、及肉眼可見的寄生生物不列入管理 (40 CFR 158.2100)。EPA 依其規範將生物農藥分為下列三類：

1. 微生物農藥(Microbial pesticides)

根據美國聯邦法規 (Code of Federal Regulations, CFR) 40 CFR 158.2100，微生物農藥屬於微生物製劑的一種，包括：(1) 真核微生物，包含原蟲、藻類及真菌等；(2) 原核微生物，包含真細菌 (Eubacteria) 與古細菌 (Archaeobacteria) 等；(3) 寄生性可複製的微小單元，包含病毒等。而微生物包含自然界存在或經基因改造者皆屬之。

2. 生化農藥(Biochemical pesticides)

根據 40 CFR 158.2000，生化農藥是指自然界存在或是與天然物質結構相似且功能相同的物質，該物質在人類的歷史上已存在多年，且被證實具低環境毒性 (environment demonstrating minimal toxicity)，而合成的生化農藥則必須是和上述天然物質具有相類似的特性，另對標的生物的作用機制屬非毒殺性。依規範生化農藥主要包含 (1) 化學傳訊物質 (semiochemical)，如費洛蒙 (pheromone) 與凱洛蒙 (kairomone)；(2) 天然植物調節劑與昆蟲調節劑；(3) 天然誘引劑 (attractant) 與忌避劑 (repellent)；(4) 酵素。另某天然物質如難以歸類屬生化農藥，

則須交由 EPA 所設的生化分類委員會 (Biochemical Classification Committee)，以個案審查方式來判定其是否適用於生化農藥登記要求。

3. 轉基因植物個體(Plant-Incorporated-Protectants, PIPs)

利用基因改造技術，使植物製造生物農藥成分，例如將蘇力菌的殺蟲蛋白基因轉殖至植物體，使植物製造此殺蟲蛋白來抑制蟲害，且只有蛋白質與遺傳物質屬於 EPA 管轄部分，植物則無需列入管制範圍。

申請流程與登記要件

EPA 鼓勵申請者於提出產品登記前，先透過註冊前諮商會議 (pre-registration meeting)，討論送件資料內涵及免附資料申請，接續進行農藥註冊登記程序，包括：

1. 申請者提交資料

- (1) 試驗資料：a. 產品特性；b. 對人體健康及環境影響評估 (Human and environmental assessment for food safety)；c. 農藥殘留容許量；d. 製程。
- (2) 標籤資訊 (Labeling Information)：a. 職業數據 (Occupational data)；b. 使用說明；c. 適當的警語。
- (3) 符合法律規定與繳交費用的相關證明。

2. 申請案之審核及評估

- (1) 先審閱人體健康風險 (尤著重於兒童、免疫抑制者等敏感族群)、職業風險及環境風險等項目。
- (2) 綜合該申請案提交的所有科學資料，由專家進行風險評估，以評估該產品或成分對人體健康及環境的衝擊。

3. 將考量風險評估及專家審查的結果、風險緩減措施、是否有已註冊的可替代農藥、並協同風險管理 (coordinates risk management with applicants)，以決定是否通過申請案。

另根據 40 CFR 158 之規定，微生物農藥須提交資料包括產品理化性資料、農藥殘留資料、毒理資

料、非目標生物及環境資料；生化農藥須提交的資料要求包括：產品理化性資料、農藥殘留資料、對人體健康評估之毒理資料、非目標生物及環境資料；而 40 CFR 158.2160 之規定，EPA 不審查微生物農藥的”藥效 (efficacy)”，除非是用於病媒防治的環境用藥，EPA 才會審查其藥效。雖然 EPA 不審查生物農藥的藥效，但仍要求申請者應確保依指示使用該產品為有效，且 EPA 保留以個案的方式要求提交藥效資料的權利；至於農藥殘留說明，若農藥是適用於食用或飼料作物，或依據指示使用可能造成農藥直接或間接殘留於食物或飼料上，包含活性物質、惰性成分、代謝物質或分解產物之殘留，則須說明殘留物是否符合規定，或是否屬於免除項目。

微生物農藥登記資料要求

1. 理化資料要求

根據 40 CFR 158.2120，微生物農藥產品分析資料要求包含下列三大類：

- (1) 產品化學性質與組成：包括產品鑑定、生產流程、樣品寄存於國家認可之菌種庫等。
- (2) 分析及規格標準之限值：包括樣品分析及規格標準。
- (3) 物理及化學特性：包括顏色、物理狀態、氣味、常溫及增溫下之安定性、金屬及金屬離子、貯存安定性、混合性、腐蝕性、酸鹼度、黏性、密度/相對密度/容積密度(比重)。

2. 殘留資料要求

根據 40 CFR 158.2130，如果微生物農藥產品可能對人體健康不利，或是由產品特性顯示很可能產生對哺乳動物有害的毒素，且可能殘留於食物或飼料上，則須提供該資材使用後之殘留資料，其殘留資料包括化學鑑定、植物中殘留特性、動物中殘留特性、殘留在植物及動物之分析方法、貯存安定性、於植物中的殘留量、於肉奶蛋中殘留量、於飲用水及魚中的殘留量。

3. 毒理資料要求

根據 40 CFR 158.2140，微生物農藥毒理資料要求分為三階層 Tier I-III，先進行 Tier I，再依 Tier I 結果評估是否進入 Tier II，同樣的，若 Tier II 結果顯示有毒性或致病性，則必須進行 Tier III 的項目。由於 Tier III 的試驗標準可能因微生物特性不同而有所調整，對不同活性物質要求可能不同，因此建議於進行 Tier III 試驗前先諮詢主管機關。

- (1) Tier I 包括：口服急毒性/致病性、肺急毒性/致病性、注射急毒性/致病性(靜脈注射、腹腔注射)、過敏性反應、細胞培養、口服急毒性、皮膚急毒性、呼吸急毒性、急性眼刺激性及原發性皮膚刺激性。
- (2) Tier II 包括：急性毒理、亞慢性毒性與致病性。
- (3) Tier III 包括：生殖及繁殖力影響、致癌性、免疫毒性、感染性與致病性分析。

4. 非目標生物及環境資料要求

根據 40 CFR 158.2150，微生物農藥非目標生物及環境資料要求分為四階層 Tier I-IV，將依前一階層結果評估是否進入下一階層。若採用舒緩措施讓使用期間不合理的不良影響發生性極低，則 Tier IV 可以登記後監控 (post-registration monitoring) 的方式執行。

- (1) Tier I 包括：鳥類口服毒性、鳥類吸入毒性/致病性、野生哺乳類毒性/致病性、淡水魚毒性/致病性、淡水無脊椎生物毒性/致病性、河口魚/海水魚試驗、河口與海水無脊椎生物試驗、非目標植物試驗、非目標昆蟲試驗及蜜蜂試驗。
- (2) Tier II 包括：陸域環境表現試驗(Terrestrial environmental expression tests)、淡水環境表現試驗、海水與河口環境表現試驗。
- (3) Tier III 包括：鳥類慢性致病性與生殖試驗、水生無脊椎生物影響範圍測試、對魚類生活史之影響及水域生態試驗。
- (4) Tier IV 包括：陸域野生生物之田間試驗與水生生物之田間試驗。

美國與臺灣生物農藥登記規範比較

美國環保署 (EPA) 鼓勵申請者於提出農藥產品登記前，先透過註冊前諮商會議討論送件資料，以完備註冊所需資料。另微生物農藥產品查驗登記須提交理化性試驗資料、毒理資料、非目標生物及環境資料，而農藥殘留資料僅於微生物農藥產品可能對人體健康不利，或對哺乳動物有害的情況下才須提供。在毒理試驗與非目標生物及環境資料方面，美國是依風險分級，採取階層 (tier) 式管理，依前一層結果評估是否進行下一階層之試驗。其中，毒理試驗分為三階層 Tier I-III，Tier I 主要為急毒性 / 致病性試驗，Tier II 則包括亞慢性毒性 / 致病性試驗，Tier III 則包括生殖及繁殖力影響、致癌性、免疫毒性、感染性 / 致病性分析等，由於 Tier III 的試驗標準可能因微生物特性不同而有所調整，對不同活性物質要求可能不同，因此 EPA 建議進行 Tier III 試驗前應先諮詢主管機關。

目前各國對微生物農藥登記之規範略有差異，以美國與臺灣為例 (表一)，兩國均要求提供申請者資料、理化資料、毒理資料、非目標生物毒性 / 致病性資料。美國不審查微生物農藥的藥效，僅有用於病媒防治的環境用藥，才須提交藥效資料；相對的，臺灣要求提供藥效試驗結果，但未要求提交殘留量資料及對環境影響的資料。

AgBIO

許嘉伊 台灣經濟研究院 生物科技產業研究中心
副研究員

邱安隆 行政院農業委員會 動植物防疫檢疫局 技正

表一 美國及臺灣微生物農藥登記檢附文件比較

項目	美國	臺灣
申請者資料	✓	✓
理化資料	✓	✓
殘留資料	✓	
毒理資料	✓	✓
非目標生物毒性/致病性	✓	✓
環境影響與行為	✓	
藥效試驗		✓

資料來源：台灣經濟研究院生物科技產業研究中心整理。

參考文獻

1. 行政院農業委員會動植物防疫檢疫局101年度委託計畫「作物有害生物整合性防治-生物農藥研發成果產業化發展動態趨勢與策略分析 (計畫編號：101管理-3.1-植防-2(1))」期末報告。
2. 農業生技產業資訊網(2013)國際植物保護製劑市場趨勢簡析。
3. Vijay Cuddeford (2005) Critical regulatory path for biocontrol agents. Microbial Biocontrol Agents: Registration, Commercialization & Adoption Issues (Workshop).
4. United States Environmental Protection Agency (EPA), Regulating Biopesticides, From: <http://www.epa.gov/opppbd1/biopesticides/>
5. United States Environmental Protection Agency (EPA), Regulations, From: <http://www.epa.gov/lawsregs/regulations/#find>