

國際替代抗生物質 飼料添加物使用風險評估 制度概況分析

撰文/李盼·余祁暉·林傳順·林俊宏·林瑞蓬

飼料添加物為添加於畜禽飼料之功能性物質，適當使用可發揮畜禽表現及飼料利用效率，維護動物健康及提高牧場經濟效益。近年來生長促進類抗生素已逐漸於各國禁用，如歐盟 2006 年、韓國 2011 年、越南及印尼 2018 年已全面禁用外，美國、臺灣、菲律賓、日本、中國亦逐步減用中。隨著國際對於含藥物飼料添加物的管理趨嚴，許多替代抗生物質飼料添加物隨之崛起，其中包含益生菌、酸化劑、微生物、肽、酵素、核酸、基改微生物及其衍生物、天然植物及等同天然有效成分等。

本文針對歐盟、日本、美國、中國及加拿大等，於飼料添加物上市前之風險評估方法及模式進行蒐集分析，此外，亦依各國現況及科學文獻整理特定飼料添加物之風險議題及特殊規定，包含特定評估項目及特定評估模式等。

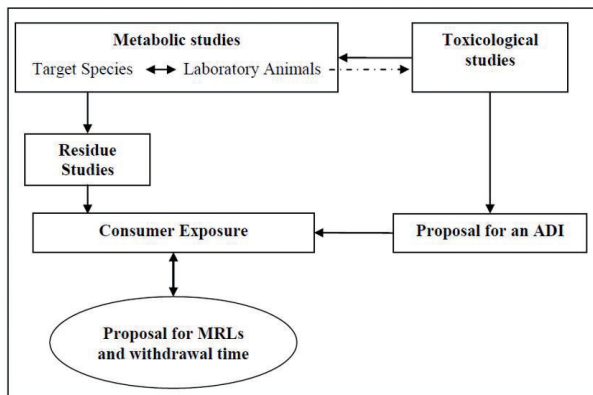
飼料添加物風險評估模式

主要國家（如歐盟、日本、美國、中國、加拿大等）於飼料添加物上市前須進行風險評估，風險評估主要可分為四個面向，分別為對對象動物的「飼用安全」、對人類食用畜禽產品的「食品安全」、對飼料及飼養現場操作人員的「使用安全」、及對象動物食用後排泄至環境的「環境安全」。

（一）歐盟

歐盟飼料添加物由歐洲食品安全局 (European Food Safety Authority, EFSA) 負責進行風險評估，EFSA 會先檢視申請者繳交的書面資料是否齊全，再由專家小組針對該申請案進行評估及審查，最後以科學意見發表其結論。EFSA 的飼料添加物小組 (FEEDAP Panel) 成員專長包含動物科學、動物營養、生物學、微生物學、保健物理（輻射危害）、農業技師、藥學、獸醫、生態毒性、毒理學、農藝學、公衛、生化等，其中以動物營養專長為最多。

歐盟飼料添加物風險評估項目分為飼用安全、食品安全、使用安全及環境安全。其中，飼用安全包含對象動物耐受性試驗、微生物試驗；食品安全包含代謝及殘留試驗、毒性試驗（急性毒性、基因毒性（含致突變性）、亞慢性重複劑量口服毒性研究、慢性毒性研究（含致癌性研究）、生殖毒性研究（含產前發育毒性）等）、消費者安全評估（活性物質每日攝取量、最高劑量、消費者暴露情形、最高殘留限制、停止使用期等）（圖一）；使用安全包含操作人員安全之毒性風險評估（對呼吸系統、眼睛及皮膚之影響、系統性毒性、暴露評估）、控制暴露量之方法；環境安全則分為階段一及階段二，階段一主要評估該物質是否原本就存在於環境中、可偵測之環境濃度是否低於標準等，階段二評估添加物



資料來源：EFSA。

圖一 飼料添加物食品安全評估原則

對於環境中非對象動物之影響，包含水生、陸生物種，或地下水超出可容許劑量等（圖二）。

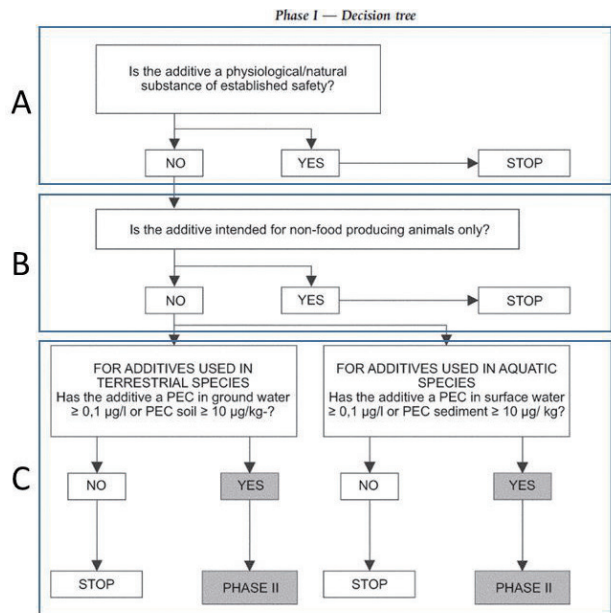
（二）日本

日本飼料添加物由「食品安全委員會肥料・飼料等專門調查會」進行風險評估，該組織類似諮詢委員會之性質，其風險評估結果會以「飼料添加物評估書」之型態發表，主要評估經由食品影響人體健康之風險。日本飼料添加物風險評估項目分為殘留相關項目及安全性相關項目，殘留相關指對象動物之殘留性研究，而安全性相關項目包含毒性研究（單次毒性研究、短期毒性研究、長期毒性研究、世代繁殖毒性研究、發育毒性研究、致癌性研究、變異原性研究等）、對象動物餵飼試驗（包含體重、採食量、血液學、血液生化學、臨床病理等）、微生物抗性研究等（圖二）。

（三）美國

美國管理准許使用之動物飼料添加物品目正面表列分為兩個部分，一為 GRAS (Substances generally recognized as safe)，另一為通過申請之飼料添加物。經查詢美國法規資料庫，許多常見的飼料添加物已列於 GRAS。

美國飼料添加物物質若涵蓋於 GRAS (Substances generally recognized as safe)、已於 1958



註：PEC(predicted environmental concentration)為可偵測之環境濃度。

資料來源:歐盟法規資料庫(查詢日期：2017年5月4日)

圖二 飼料添加物環境評估phase I

年前用於飼料中，或經申請成為 GRAS，皆可直接使用。提出 GRAS 申請書之內容除了成分相關描述、物質使用紀錄、檢測方法、功能性資料外，亦須包含飼料中該物質安全性資料，諸如證明其為 GRAS 以及對應的天然生物來源之公開的科學文獻，與其他可佐證安全的資料，另外，任何副作用資訊或消費者抱怨事件都被納入評估中。

若一新物質欲申請之飼料添加物，需向美國食品藥物管理局 (FDA) 提出飼料添加物申請書，其內容需包括化學特性、組成、用途、使用劑量、功效數據，與安全性評估相關之資料包含決定飼料添加物劑量之分析方法、對象動物飼料安全評估、建議容許劑量、環境評估等。

（四）中國

中國准許使用正面表列「飼料添加劑品種目錄」之飼料添加物，若欲使用尚未核准之成分，在上市前須向農業部提出申請，並提交申請資料和樣品。提交申請時除了使用目的、貯存條件、保存期限、有

效成分、推薦用量、製造方法、穩定性試驗報告、產品檢測報告、廢棄物處理報告外，所需的資料尚包含農業部指定的試驗機構出具的「產品有效性評價試驗報告」、「安全性評價試驗報告」，其中，安全性報告包括對象動物耐受性評價報告、毒理學安全評價報告、代謝和殘留評價報告等，此外，還需提供該新飼料添加物在食品中的殘留可能對人體健康造成影響的分析評價報告。

（五）加拿大

加拿大飼料法規 (Feed Regulations, 1983) 中的 Schedule IV 及 V 正面表列可使用之飼料添加物，根據「RG-1 Regulatory Guidance: Feed Registration Procedures and Labelling Standards」，非列於正面表列之物質需向加拿大食品檢驗局 (CFIA) 提出申請，所需資料包含使用用途、製造方式、建議標示，此外，亦須提供有效性及安全性評估數據。

風險評估之飼用安全上包含對象動物代謝及殘留試驗，食品安全包含最大殘留限量、哺乳動物毒理學數據（毒物代謝動力學、急性毒性、基因毒性/致突變性、短期毒性、慢性毒性、致畸性/發育毒性研究、生殖毒性、神經毒性、致癌性、流行病學研究等），使用安全包含皮膚/眼睛刺激研究、皮膚致敏研究、人體暴露數據及預估暴露量，環境安全包含生物降解試驗、對水生生物、土壤生物、鳥類、野生動物的毒性等。

特定飼料添加物特殊風險評估規定

飼料添加物之種類廣泛，而根據不同飼料添加物之來源、特性及使用現況等，各國對於特定飼料添加物常有特定評估規定，以下為針對微生物、維生素、酸化劑、肽、基改微生物及其衍生物、天然植物及等同天然有效成分之特定評估項目、特定評估模式及其他風險議題之整理。

（一）微生物

歐洲 EFSA (2015) 將益生菌定義為 Direct Feed

Microbial (DFM)，為具「穩定單胃和反芻動物消化道中的微生物菌相」功能的微生物飼料添加物。而 FAO 及 WHO 則將益生菌定義為「足量使用的情況下，對宿主健康有益的活體微生物」。益生菌亦被定義為單種或多種混和的活微生物，透過改善、平衡腸道菌相以提升宿主腸道狀態，進而促進腸道健康，部分研究報告顯示益生菌可調節宿主免疫系統。

目前各國對於可用作飼料添加物的微生物無統一名稱，其中，歐盟將可用作飼料添加物的微生物歸類在「畜產技術添加物 (zootechnical additives)」，其下再將對於腸道菌相有幫助者及有利消化率者，分別分類為「gut-flora stabilizers」及「Digestibility enhancers」，其品項大多為常見益生菌，而日本則將微生物飼料添加物分類在益生菌 (Probiotics)。

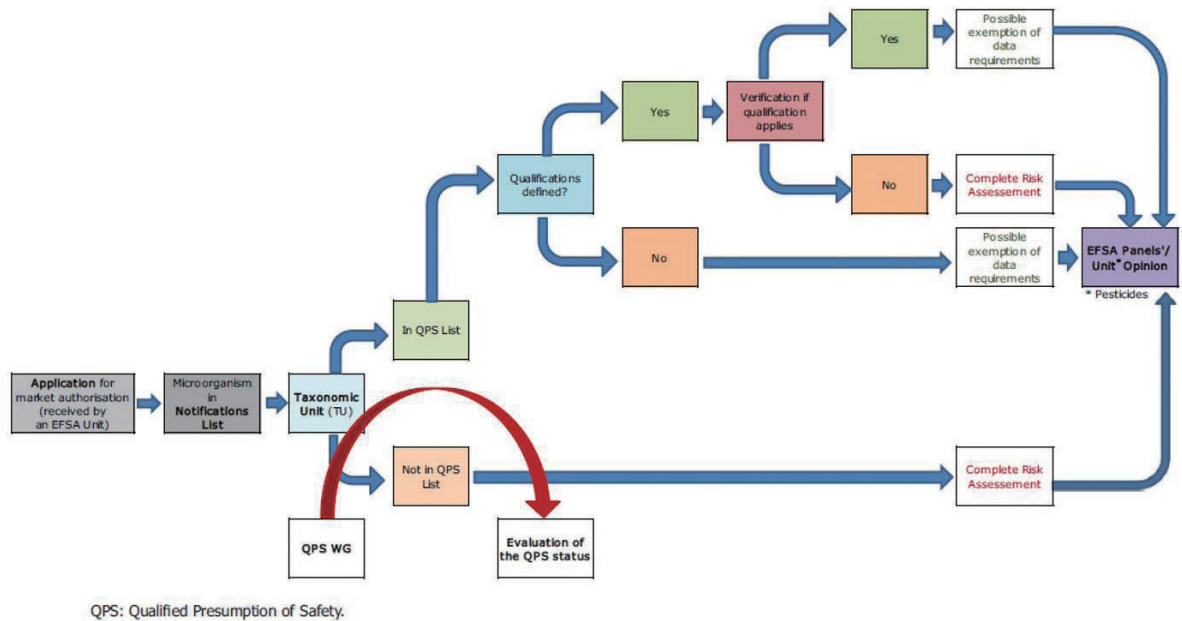
1. 歐盟特定評估項目

(1) Qualified presumption of safety (QPS) 安全資格認定

負責評估飼料添加物的 EFSA 乃採用 QPS 作為微生物風險評估工具 (圖三)，QPS 為 EFSA 於 2007 年所建立，對進入飼料、食品等食物鏈中的微生物進行飼用、食品及環境安全風險評估，並針對較安全的菌種擬定 QPS 菌種列表 (表一)，主要目的為讓各種進入食物鏈的微生物產品有統一的風險評估依據，以利各風險評估小組可簡化相對安全的菌種，並將評估重點、資源放在較有安全疑慮的菌種。

收到微生物飼料添加物申請時，EFSA 首先確認是否列於 QPS 菌種列表，其次確認 QPS 認證是否有特定使用限制，最後確認 QPS 是否完全適用，若皆符合且不需提交其他補充資料，則可簡化風險評估流程，不會再次評估其飼用、食品及環境安全，然而若程序中有一不符合則需進行完整風險評估。

其中，QPS 菌種列表由 EFSA 進行安全評估後擬定，該評估是由生物危害評估小組 (EFSA Panel on Biological Hazards, BIOHAZ) 負責，每年對 QPS 菌種列表進行重新檢視及更新，其評估內容包括微



資料來源：EFSA (2017)。

圖三 EFSA利用QPS進行微生物風險評估之流程

生物菌種分類學上的分類、已知資訊、安全考量及最終用途四個方面。因 QPS 列表為每年檢視動態調整，因此只有最新公佈的版本視為有效。

值得注意的是，自從 2014 年以來，某些微生物群體被排除在 QPS 評估之外，因為它們被認為不適合於 QPS 方法（如 bacteriophages，噬菌體），或被認為安全使用相關知識不足（如 filamentous fungi and enterococci，絲狀真菌和腸球菌）。其中 *Enterococcus faecium* 之 QPS 評估於 2012 年執行，然因其部分菌株可能有致病風險，因此儘管目前的技術已可有效於非致病菌株中分離出致病菌株，EFSA 仍認為此菌種不適合列於 QPS 列表中。

(2) 可簡化微生物風險評估部份評估項目之情況

微生物符合 QPS 列表或相關條件時，EFSA 會簡化其風險評估所需繳交的文件：

- 飼用安全：菌種為 QPS 或菌種已核准作為食品添加物時，不需進行對象動物耐受性試驗 (Tolerance studies)。微生物飼料添加物僅含 QPS 菌種時，不需進行微生物試驗 (Microbial studies)。
- 食品安全：微生物不需進行代謝及殘留試驗

(Metabolic and residue studies)。菌種為 QPS、或該菌種之致病、毒性菌株可透過實驗直接排除者，不需進行毒性試驗 (Toxicological studies)。

然而雖 EFSA 通常不會再次評估 QPS 菌種之飼用、食品及環境安全，但 EFSA 還是會視個案情況要求業者提供評估所需資料。

(3) 法規特殊規定

針對用來作為產物或作為生產菌株的微生物，都應指出其過去曾有過的任何修飾改變記錄，且每一種微生物的名稱和分類學都應依據最新發布在「國際命名規範 (International Code of Nomenclature, ICN)」上的資料提供。微生物菌種應存入國際公認的菌種培養中心（最好是歐盟）並由菌種培養中心針對其添加物的授權期限來加以保存。

而除了必須提供微生物之來源外，亦應證明該微生物的毒素和毒性因子不存在或可忽略，若該微生物於分類上有關的菌株已知產生毒素或其他致病因子者，都應經過適當的試驗以證明分子層次、細胞層次（如必要時）並無重大威脅。

而對於產生抗生素抗藥性之可能，應證明微生

表一 歐盟2016年QPS列表

Bacteria			
Gram-positive non-sporulating bacteria			
Species			Qualifications
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	<i>Bifidobacterium bifidum</i>	<i>Bifidobacterium longum</i>	
<i>Bifidobacterium animalis</i>	<i>Bifidobacterium breve</i>		
<i>Carnobacterium divergens</i>			
<i>Corynebacterium glutamicum</i>			QPS only applies when the species is used for amino acid production.
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	<i>Lactobacillus panis</i>	
<i>Lactobacillus amyolyticus</i>	<i>Lactobacillus diolivorans</i> ^(e)	<i>Lactobacillus paracasei</i>	
<i>Lactobacillus amylovorus</i>	<i>Lactobacillus farciminis</i>	<i>Lactobacillus paraplantarum</i>	
<i>Lactobacillus alimentarius</i>	<i>Lactobacillus fermentum</i>	<i>Lactobacillus pentosus</i>	
<i>Lactobacillus aviaries</i>	<i>Lactobacillus gallinarum</i>	<i>Lactobacillus plantarum</i>	
<i>Lactobacillus brevis</i>	<i>Lactobacillus gasseri</i>	<i>Lactobacillus pontis</i>	
<i>Lactobacillus buchneri</i>	<i>Lactobacillus helveticus</i>	<i>Lactobacillus reuteri</i>	
<i>Lactobacillus casei</i> ^(d)	<i>Lactobacillus hilgardii</i>	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	
<i>Lactobacillus cellobiosus</i>	<i>Lactobacillus johnsonii</i>	<i>Lactobacillus sakei</i>	
<i>Lactobacillus collinoides</i>	<i>Lactobacillus kefiranofaciens</i>	<i>Lactobacillus salivarius</i>	
<i>Lactobacillus coryniformis</i>	<i>Lactobacillus kefiri</i>	<i>Lactobacillus sanfranciscensis</i>	
<i>Lactobacillus crispatus</i>	<i>Lactobacillus mucosae</i>		
<i>Lactobacillus curvatus</i>			
<i>Lactococcus lactis</i>			
<i>Leuconostoc citreum</i>	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	<i>Leuconostoc pseudomesenteroides</i>	
<i>Leuconostoc lactis</i>			
<i>Microbacterium imperiale</i>			QPS only applies when the species is used for enzyme production.
<i>Oenococcus oeni</i>			
<i>Pasteuria nishizawae</i>			QPS only applies when used in pesticides to combat cyst nematodiasis.
<i>Pediococcus acidilactici</i>	<i>Pediococcus parvulus</i>	<i>Pediococcus pentosaceus</i>	
<i>Pediococcus dextrinicus</i>			
<i>Propionibacterium freudenreichii</i>	<i>Propionibacterium acidipropionici</i>		
<i>Streptococcus thermophilus</i>			
Gram-positive spore-forming bacteria			
<i>Bacillus</i>			
Species			Qualifications
<i>Bacillus amyloliquefaciens</i>	<i>Bacillus fusiformis</i>	<i>Bacillus mojavensis</i>	Absence of toxigenic activity.
<i>Bacillus atrophaeus</i>	<i>Paenibacillus lentus</i>	<i>Bacillus pumilus</i>	
<i>Bacillus clausii</i>	<i>Bacillus licheniformis</i>	<i>Bacillus smithii</i>	
<i>Bacillus coagulans</i>	<i>Bacillus megaterium</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	
<i>Bacillus flexus</i>		<i>Bacillus vallismortis</i>	

(待續)

表一 歐盟2016年QPS列表

<i>Geobacillus stearothermophilus</i>			Absence of toxigenic activity.
Gram-negative bacteria			
Species			Qualifications
<i>Gluconobacter oxydans</i>			QPS only applies when the species is used for vitamin production.
<i>Xanthomonas campestris</i>			QPS only applies when the species is used for the production of xanthan gum.
Yeasts			
Species			Qualifications
<i>Candida cylindracea</i>			QPS only applies when the species is used for enzyme production and no viable cells are found.
<i>Debaryomyces hansenii</i>			
<i>Hanseniaspora uvarum</i>			
<i>Kluyveromyces lactis</i>			
<i>Kluyveromyces marxianus</i>			
<i>Komagataella pastoris</i>			QPS only applies when the species is used for enzyme production and no viable cells are found.
<i>Lindnera jadinii</i>			
<i>Ogataea angusta</i>			
<i>Saccharomyces bayanus</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Saccharomyces pastorianus</i>	Absence of resistance to antimycotics used for medical treatment of yeast infections in cases where viable cells are added to the food or feed chain. In the case of <i>Saccharomyces cerevisiae</i> this qualification applies for yeast strains able to grow above 37° C.
<i>Schizosaccharomyces pombe</i>			
<i>Wickerhamomyces anomalus</i>			QPS only applies when the species is used for enzyme production and no viable cells are found. Absence of resistance to antimycotics used for medical treatment of yeast infections in cases where viable cells are added to the food or feed chain.
<i>Xanthophyllomyces dendrorhous</i>			

資料來源:EFSA (2017)

物不具有與人類及動物相關抗生素的抗生素活性，或產生與人類及動物相關抗生素之抗生物質，此外，微生物飼料添加物不可進一步造成動物腸道和環境已經存在於的微生物產生抗生素抗藥性基因。

2. 日本

日本在飼料添加物之評估標準中，將益生菌 (probiotics) 獨立制定評估項目，並說明若是已核可為食品添加物或者廣泛使用於食品上的物質，則可以省略安全性相關事項。相較於一般飼料添加物之安全評估項目，微生物較為簡化，評估項目包含該菌在分類學上的類別、毒性試驗（包括單一劑量毒性試驗、反覆投予毒性試驗（短期）、藥物代謝動力學（吸收、分布、代謝、排泄、累積）相關試驗）、對象動物飼養試驗（包含體重、採食量、血液學、血液生化學、臨床病理等）、影響自然環境之相關試驗。然而，進行飼料添加物安全評估的農業資材審議會飼料分科會，針對評估品項可再省略或追加部分內容。

3. 加拿大

根據加拿大指南「Feed Registration Procedures and Labelling Standards」，加拿大微生物菌株在上市前皆須進行強制性的評估及註冊，微生物可再分為兩種：新穎微生物飼料 (Novel Microbial Feeds) 及非新穎微生物飼料。新穎微生物飼料為未列於加拿大飼料正面表列，或具有新穎特徵者。然而需注意的是，已列於加拿大飼料正面表列的菌株，仍可能因相關資訊缺乏、可能成為食品病源、可能造成動物健康問題等原因，而被視為新穎微生物飼料，因此目前仍採個案式評估。

新穎微生物飼料上市前需經加拿大食品檢驗局 (Canadian Food Inspection Agency, CFIA) 評估，評估包含飼用、食品、使用及環境四面向，其主要參考文件為「Guidelines for the Safety Assessment of Novel Feeds: Microbial Sources」。

而非新穎微生物飼料即已列於加拿大飼料正

面表列之菌株，在申請上市時除了需提供標示、分析方法等資料外，需提供之科學資料包括使用目的、使用歷史、篩菌方法、菌株分類學特徵、證實菌株鑑定和分類的分析報告、遺傳訊息、鑑定數據、加工過程、可能表現的任何抗生素活性資訊、對一系列抗生素的敏感性測試結果等，若使用的微生物種類與致病物種具有分類學上的關係，則需提供其他資訊、數據，以證明使用的微生物不會產生毒素。此外，需提供微生物完整的培養基組成，及加工、製造過程使用的加工助劑，並須確認不會引入任何可能的污染物。因部分肉類分離出的物質可能摻入培養基中，因此為減少狂牛症 (Transmissible Spongiform Encephalopathy, TSE) 的感染風險，反芻動物來源的原料需證明來自低 TSE 風險的國家。

(二) 益生菌

益生菌為不可消化的飼料原料，透過選擇性地刺激結腸或細菌之生長或活性，進而增進宿主健康。被分類為益生菌的基質，至少須包含下列三條件：(1) 該基質不會於胃或小腸水解或被吸收、(2) 須選擇性地針對大腸中的有益菌如雙歧桿菌屬、(3) 基質的發酵需對宿主腸腔或消化系統有益。

1. 歐盟

經與歐盟執委會確認，益生菌在歐盟管理現況下不屬於飼料添加物的範疇，許多益生素物質被歐盟列在飼料原料之表列中。歐盟管理飼料原料表列之法規為「REGULATION (EU) No 68/2013, the Catalogue of feed materials」，管理上市之主要法規為「REGULATION (EC) No 767/2009」。(EC) No 767/2009 提到未列於表列之飼料原料物質第一次上市時，僅須通報相關單位，不需進行查驗登記。

但若以飼料添加物角度看，歐盟核准的飼料添加物 AviPlus® 具調節菌相之效果與益生素功能相近，因此以飼料添加物角度看，益生素可參考 AviPlus® 科學意見之風險評估標準。飼用安全上，使用高達最高劑量的十倍才會產生有害影響；食用

安全上，產品中之活性物質會於人類食物中出現，且飼料添加物使用之劑量較食物低，亦不會影響消費者對於活性物質的暴露量；使用安全上，產品顆粒大，不會對呼吸系統造成危害；環境安全上，活性成分在自然界中廣泛存在，添加物之使用經檢測不會增加環境負荷。

2. 日本

日本之益生素物質屬於飼料原料，在飼料添加物分類中沒有益生素分類，而日本目前已經有很多益生素產品。另外，專家指出日本沒有益生素之名稱，部分酵素類飼料添加物具有益生素之功能，其他益生物質如寡糖類應屬於飼料原料。

日本飼料原料無正面表列，僅有一「飼料の公定規格別表」列舉部分飼料原料之規格。根據日本農林水產省「飼料安全法に関する Q&A」，若新飼料沒有使用經驗，則須依照「飼料の安全性評価基準及び評価手続の制定について」進行安全評估。

3. 其它風險議題

在飼用安全上，根據 Pineiro 等人 (2008)，寡糖類已有長期安全使用的歷史，且被視為安全的物質。而在食品安全上，根據 EFSA(2015)，若益生素類物質不會被動物吸收，消費者安全評估可以省略。環境安全上，Sousa 等人 (2011) 表示，益生素因為自然來源、高生物分解性、低環境毒性，因此在歐盟之環境評估第一階段即可被視為安全。

(三) 酸化劑

酸化劑在畜牧業已使用多年，許多酸類一開始為保存劑，然而除了保存之功能，其對於增進飼料消化吸收及穩定腸道菌項之功能逐漸顯現。常見之酸化劑包含甲酸、丙酸、順丁烯二酸、檸檬酸、乳酸及其鹽類等。

1. 歐盟

酸化劑在以下情況可簡化食品安全評估之代

謝及殘留試驗：原本就會自然出現在食物或飼料原料中、為體液或組織之組成分、會被動物吸收且會完整排出、或以化合物型式被吸收。而對於食品安全之毒性試驗，若物質以化合物型式被吸收，則可省略；若為異生素 / 外源性化學物質 (xenobiotic substances)，則不可省略。

(四) 胜肽

胜肽約由 50 個胺基酸所組成，根據 Shuai Wang 等人 (2016)，抗微生物胜肽為對細菌、真菌、原生動物和某些病毒具有活性的小生物分子 (<10 kDa)，抗微生物胜肽與一般的抗生素不同，通常會發揮多種抗微生物活性，較不會引起微生物抗性，近期並將其視為防止微生物產生抗藥性之替代抗生物質。而由細菌所生產之抗菌肽稱為細菌素，其中，Nisin 為 1988 年首支獲得美國 GRAS 認可的細菌素。

而根據 Lai 等人 (2009)，抗微生物胜肽通常具有共同特徵，包含分子小 (長度為 6-59 個胺基酸)、具有正電荷及同時具有親水及疏水之兩性特徵。抗微生物胜肽可作用於任何無膽固醇、帶有負電荷膜的生物體，因此，抗微生物胜肽對革蘭氏陽性菌、革蘭陰性菌、分歧桿菌、真菌、病毒 (enveloped viruses) 具有廣效的抗菌活性。

1. 歐盟

歐盟法規無針對胜肽之特殊規定，而對於具長久使用歷史之胜肽 Nisin，根據 EFSA(2006) 資料，Nisin 可抑制食物腐壞及食物中毒細菌，通常會與其他保存方法結合使用，以延長某些乳製品的保存期限。而在使用歷史方面，生產 Nisin 的乳酸菌在乳製品發酵生產上已使用百年，在這過程中 Nisin 持續存在食物中。

Nisin 產生抗藥性及與現有抗生素產生交叉抗藥性之可能性方面，審議會比較 Nisin 與抗生素之生合成、機制、抗微生物方法、毒性等，因現有證據顯示對 Nisin 具有自發性抗藥性之菌株，對其他抗

生素並無抗藥性，因此無產生交叉抗藥性之可能性。

毒性試驗方面，透過代謝試驗、致敏試驗、急性毒性、亞慢性毒性、生殖毒性研究、遺傳毒性等數據，皆顯示 Nisin 無上述毒性。

因生產 Nisin 的乳酸菌在乳製品發酵生產上已使用百年，無證據顯示其與現有抗生素產生交叉抗藥性之可能性，毒性試驗結果顯示其具有食品安全性，此外，攝入體內的 Nisin 會因胃蛋白酶、胰蛋白酶作用而失去活性，並不會對腸道微生物造成影響，因此審議會認為 Nisin 無食品安全之虞。

2. 美國

美國法規無針對胜肽之特殊規定，根據 GRAS Notice Information，Nisin 為細菌素中的一種，大部份細菌素由乳酸菌所產生，由於乳酸菌已有上百年使用於食品中的歷史，因此細菌素亦存在於食品中多年。而 Nisin 於 1928 年被發現，於 1951 年首次添加於食品中，1969 年被 FAO/WHO 認定為有效的食品保存劑，其結構和生物化學特性在 1970's 及 1980's 已闡明，並在 1988 年被美國 FDA 授予 GRAS 認證。在國際上，Nisin 已被廣泛用於各種食品，包含乾酪、脫脂牛奶、香腸、瘦牛肉、泡菜等，現已被至少 12 個國家核准使用。

美國 FDA 在 1988 年透過廣泛蒐集發表文獻確認 Nisin 之安全性，研究包含急性毒性、亞慢性毒性、慢性毒性、繁殖毒性、致敏試驗、交叉抗藥性等。而除了文獻資料，Nisin 的長久使用歷史也支持了其食品安全性。

3. 其它風險議題

Amel Ben Lagha 等人 (2017) 指出細菌素與抗生素不同，細菌素具有相對專一性，可用於標靶特定致病菌、非有益菌，而不影響原本腸道微生物菌相。根據 Jia-Zhi Yu 等人 (2013)，因許多 AMPs (Antimicrobial peptides, 抗微生物肽) 透過破壞細胞膜完整性而殺死細菌，因此被認為不太可能誘發抗藥性。

然而，根據 Piper 等人 (2009)、Kramer 等人 (2006)、del Castillo 等人 (2001)、Draper 等人 (2009)、Sun 等人 (2009)、Nocek 等人 (2012)，細菌可能會透過減少受體、改變細胞壁、改變細菌素的標靶、利用免疫基因、細菌素水解酶等方法，進而造成對 AMPs 的抗藥性，如 polymyxin 已經在臨床上重要的細菌物種中引起抗藥性。此外，根據 Guyue Cheng 等人 (2017)，許多非細菌來源之天然 AMPs (如蜂毒胜肽 melittin、蠍毒胜肽 buthotoxin、植物胜肽) 可能具有溶血作用，並對真核細胞具有潛在的毒性，需進一步評估安全性及用法。

(五) 基改微生物及其衍生產物

根據歐盟及日本法規，基改飼料添加物包含基改微生物及其衍生產物，而其所產生的酵素、核酸亦包含在基改飼料添加物之範疇。過去飼料添加物使用之酵素多透過微生物發酵產製，其產物及技術已有多年使用歷史及管理模式。近年產業界為提高生產效率，酵素生產乃應用如基因改造之生物技術，而新興飼料添加物如核酸，專家亦表示其生產可能牽涉基改微生物，因此需探討特定風險評估作法。

歐盟基改飼料添加物定義包含「供飼料添加物使用之基改生物」、「含有基改生物或由基改生物所組成之飼料添加物」、「由基改生物製造之飼料添加物」，而最常見之基改飼料添加物即微生物。日本則將基改微生物產物定義為插入 DNA 後所表現之蛋白質、核酸等(「挿入 DNA 産物」とは、挿入された DNA によって組換え体内に発現したたん白質、核酸及びそれらに由来するものを想定しています。)，因此基改飼料添加物包含基改微生物及其衍生產物，而其所產生的酵素、核酸亦包含在基改飼料添加物之範疇。

由於基改微生物 (genetically modified microorganisms, GMM) 以及相關產品的多樣性，歐洲食品安全局 EFSA(2011) 將基改微生物依據產品的原始特性以及所需進行風險評估的項目進行分

類，以進行最佳化風險評估。四個分類如下：

- 類別一：GMM及轉殖基因均被移除的純化化合物及其混合物（如胺基酸、維生素）
- 類別二：GMM及轉殖基因都已移除的複雜產物（如細胞萃取物、大部份酵素）
- 類別三：GMM衍生產品，其中包含轉殖基因，但GMM無法增殖或轉移基因（如失活的發酵培養物）
- 類別四：GMM可增殖或轉移基因之產品（如活菌培養產物）

1. 歐盟

在 2011 年 EFSA 所出版 *Guidance on the risk assessment of genetically modified microorganisms and their products intended for food and feed use* 在第 1829/2003 號規則以及在 1332/2008/EC 規則（食用酵素管理規定）、1333/2008/EC（食品添加劑管理規定）、1334/2008/EC 規則、1831/2003 號規則之下，整理申請人準備及遞交基改微生物食品及飼料上市申請案所需提供之技術文件。

風險評估以個案評估為基礎，辨認及評估基改微生物可能帶來的潛在危害，評估範圍涵蓋飼用、食用、使用以及環境安全。而其中比較式的評估方式，考量最接近的相關微生物或是其產品的安全使用歷史，是進行風險評估最重要的通則。此外，安全菌株認可 QPS 的概念也被導入食品安全評估之中。QPS 名單中的微生物已長期被使用，對於該微生物的分類以及對於人類、動物、環境可能造成危害之相關資訊皆非常充足，因此若受體微生物具有 QPS 的證明，風險評估將可著重於基改微生物所導入的基因改變上。

指南中危害鑑別、危害特徵描述以及暴露評估 (exposure assessment) 包含受體 (recipient) 或母體 (parental) 微生物的特性、插入的序列其來源及特性、基因改造研究之過程、基改微生物相關資訊、生產過程相關資訊、產品描述、基改微生物及其產

品對人類健康之考量、暴露評估、基改微生物及其產品對環境可能產生的衝擊等。而風險描述涵蓋需考量之議題、基改微生物之資訊、基改產品相關資訊、環境衝擊、基改微生物及其衍生產品風險描述之結論，風險描述需包含：(1)GMM 及其衍生物產品上市對環境無害；(2) 食用 GMM 及其衍生物產品對人體及動物無害。

2. 日本

日本針對涉及基因改造之飼料添加物，需向農林水產省提出「重組 DNA 技術用於飼料添加物安全性確認申請書（組換え DNA 技術応用飼料及び飼料添加物の安全性に関する確認の手續）」，其中需提交之資料包含與現有產品等同之資料、重組材料之資料、重組產物以外的生產材料和設備、產品資料等，若安全性無法由以上獲得確認，則需進行之試驗包含單次毒性研究、短期毒性研究、長期毒性研究、世代繁殖相關研究、致腫瘤性相關研究、變異原性研究、致畸性相關研究、對象動物飼養研究等。

3. 中國

根據中國「农业转基因生物安全评价管理办法（2017 年 11 月 30 日修订版）」，中國依據對人類、動植物、微生物和生態環境的危險程度，將農業轉基因生物分為以下四個等級：安全等級 I—尚不存在危險；安全等級 II—具有低度危險；安全等級 III—具有中度危險；安全等級 IV—具有高度危險。

而「农业转基因生物安全评价管理办法」附錄 III 詳載須評估受體微生物的安全性評估、基因操作的安全性評估、轉基因微生物的安全性評估、其他轉基因微生物產品的安全性評估等。

（六）天然植物及等同天然有效成分

根據歐洲食品安全局 EFSA(2015) 定義，植物萃取物或植物性飼料添加物包含大量化合物和各種藥草、香料、及其衍生產品（如精油）。植物萃取物

可促進宿主益生菌生長、促進迴腸和結腸中的短鏈脂肪酸濃度增加，同時減少潛在的有害微生物和蛋白質代謝產物的產生。植物萃取物具有不同的化合物，包括具免疫刺激特性的分子，並且能夠調節細胞和體液免疫。

根據 M. Kumar 等人 (2014)，藥草 (herb) 和植物對經濟動物的益處可能源於提高採食量、刺激消化酵素之分泌、刺激免疫反應、抗菌、抑制球蟲、驅蟲、抗病毒、抗發炎、抗氧化等特性。

1. 歐盟

EFSA(2010) 植物萃取物及其成分主要屬於感性添加物 (sensory additives) 中的香味劑 (Flavouring compounds) 類別，評估此類添加物的方法和所需數據之詳細要求，主要基於食品香料評估方法、委員會提出的實驗流程及相關文獻之結論。而在歐盟禁用促進生長抗生素之使用後，植物萃取物及其成分添加物申請用於香味劑以外之類別不如預期的多，若有申請香味劑以外之類別的情況，多屬於畜產技術添加物 (Zootechnical Additives)。目前歐盟尚未針對天然植物及等同天然有效成分制定安全性評估指南，因此目前之風險評估仍回歸所申請分類之現行法規及指南。

若天然植物及等同天然有效成分飼料添加物依畜產技術添加物之分類申請，在以下情況可簡化食品安全評估之代謝及殘留試驗：原本就會自然出現在食物或飼料原料中、為體液或組織之組成分、會被動物吸收且會完整排出、化合物型式被吸收。而對於食品安全之毒性試驗，若物質以化合物型式被吸收，則可省略；若為異生素 / 外源性化學物質 (xenobiotic substances)，則不可省略。

目前許多天然植物及等同天然有效成分飼料添加物屬於歐盟香味劑之分類，其中，又再歸類為「天然產品 (natural products)」。需注意的是，若整株植物僅經過初步加工例如壓碎、研磨或乾燥（如許多藥草或香料），則歐盟將其排除在香味劑分類之

外，而歸屬飼料原料。

若天然植物及等同天然有效成分飼料添加物依香味劑之分類申請，其安全性根據主要活性成分進行評估，並考慮已知的毒性物質。若主要活性成分尚未核准用於香味劑或飼料添加物，則須驗證其是否對人體或動物具有毒性，不可省略任何毒性相關評估項目。飼用安全上，若該物質已核准用於人類香味劑，則飼用安全可透過提出對象動物與人類之攝食量比較，並應提交申請做為食品香味劑之代謝及毒理試驗數據。若對象動物與人類之攝食量相差極大，如申請人提出的對象動物攝食量遠高於人類核准添加量，則飼用安全可透過毒理學閾值原則、相關化合物的毒理學和代謝數據、是否具有有害化學結構等方式評估。而耐受性試驗只有在超過閾值或無法確定時才需要進行。食品安全上，則應提供證據證明香味劑的代謝物不會導致動物產品對人類毒性產生累積作用，若使用天然植物飼料添加物在飼料中作為香味劑可能造成動物產品中的殘留，則應提供詳細的消費者暴露計算。

2. 加拿大

加拿大天然植物及等同天然有效成分主要分為兩部分，一飼料法規 (Feed Regulations, 1983) 中的 Schedule V 正面表列可使用者之香味劑，二為獸醫健康產品 (Veterinary Health Product, VHP)。

2017 年修正之 Food and Drug Regulations，將 VHP 納入管理，其乃指用於維持或促進畜產動物及伴侶動物之健康與福祉，不用於治療、預防或治療疾病的劑型 (dosage form) 低風險活性物質 / 藥物，其中亦含括天然植物。

根據 Food and Drug Regulations，目前加拿大對於 VHP 之管理採取通報 (Notification) 制度，並且僅允許使用在正面表列清單中之核准物質，若欲使用未列於正面表列清單之物質，需向加拿大衛生部申請，其所需條件包含現有命名法可分辨該物質、科學證據及資料為大眾普遍了解、在特定物種中具

有足夠使用歷史、該物質極少發生輕度且短暫的不良事件等。

3. 中國

中國飼料添加物正面表列「飼料添加劑品種目錄」中，核准使用食品用香料之香味物質，即允許使用人類食品允許使用的天然香料，其種類約 400 種。

4. 其它風險議題

根據 EFSA(2010)，植物 / 藥草萃取物的確顯示出多種活性模式，包含殺菌、抗病毒或抗原蟲等作用，許多萃取物亦具抗氧化活性，評估安全性需考慮所有可能的生物活性。根據 EFSA(2014)，植物包含數百種和亞種，已充分了解特徵者占極少數，且需注意許多事先評估可能限於單一物種或特定部位之萃取物。

根據 Hashemi & Davoodi (2011)，植物萃取物或植物性飼料添加物包含大量化合物、各種藥草及香料、由其衍生的產品如精油。這類植生素 (phytobiotics) 之共同特徵為由許多具生物活性之成分複雜混合，又稱為植物二次代謝物 (Plant Secondary Metabolites, PSM)，多樣化的植物二次代謝物中，一些可能具有營養價值，但其中大部分都沒有，甚至可能被認為是抗營養因子 (antinutritional)。

根據 EFSA(2010)，植物 / 藥草萃取物之效果不論益處或害處 (毒性) 皆取決於其劑量，且須注意某些植物 / 藥草衍生之化合物可能致癌。根據 Cheng 等人 (2017)，目前市場上天然植物飼料添加物並不符合飼料添加物「微量且有效」之原則，通常都會以非常大的劑量使用，通常以 1-2% 比例添加，大劑量之使用可能進而影響到飼料的營養。此外，使用天然植物飼料添加物可能與其他飼料添加物產生交互作用，過去已有植生素與酵素和蛋白質產生不良交互作用之報告。此外，根據 Franz 等人 (2005)，使用安全上需注意藥草 (herbs) 及其產品具有致敏潛力，相關飼料添加物的使用應採取相應的

預防措施。

根據 Kumar 等人 (2014)，植物本身會合成抵禦昆蟲、食草動物和微生物之物質，此外，植物亦會產生次級抗菌代謝物，用於其正常生長或抵禦外界壓力。根據研究，用作飼料添加物具抗菌特性之植物包含蒜 (*Allium sativum*)、白芷 (*Angelica dahurica*)、地榆 (*Anguisorba officinalls*)、艾草 (*Artemisia argyi*)、黃連 (*Coptis chinensis*)、白鮮 (*Dictamnus dasycarpu*)、白蠟樹 (*Fraxinus rhynchophylla*)、天竺葵 (*Geranium thunbergii*)、金印草 (*Hydrastis canadensis*)、黃檗 (*Phellodenron amurense*)、虎杖 (*Polygonum cuspidatum*)、黃芩 (*Scutellria baicalensis*)、苦參 (*Sophora flavesens*)。這些植物主要含有具抗菌特性之黃酮類成分、黃芩苷、黃芩素、檸檬烯、肉桂醛、香芹酚或丁香酚，並對沙門氏菌屬、大腸桿菌屬、革蘭氏陽性菌之葡萄球菌屬、鏈球菌屬具有抗菌作用。其機制主要為透過活性成分改變脂肪酸的組成，進而增加疏水性而影響微生物存活能力，此機制與傳統抗菌劑透過改變細胞膜特性降低微生物活性相同，需注意使用上可能造成抗藥性問題。

結語

近年食品安全及環境永續觀念深植消費市場，減用 / 禁用抗生素生長促進劑已是產業趨勢，為了維持畜產動物之健康、提升經濟動物之飼養效率，許多替代抗生物質飼料添加物隨之崛起，其中不乏益生菌、酸化劑、微生物、肽、酵素、核酸、基改微生物及其衍生物、天然植物及等同天然有效成分等產品，且未來勢必有越來越多的產品投入市場。如何建立完善之風險評估制度，並在不影響產業發展下，有效率地實質評估此類飼料添加物之飼用、食品、使用、環境安全，將成為未來產官學研需持續深入探討之重要議題。

AgBIO

李盼	台灣經濟研究院	生物科技產業研究中心	專案經理
余祁暉	台灣經濟研究院	生物科技產業研究中心	總監
林傳順	農業科技研究院	動物科技研究所	副所長
林俊宏	農業科技研究院	副院長	
林瑞達	行政院農業委員會	畜牧處牧場管理科	科長

參考文獻

1. 林傳順、余祁暉、李盼、陳夢汝(2016-2018)。「替代抗生物質飼料添加物使用之風險分析計畫」，行政院農業委員會主管科技計畫。
2. 農林水產省ホームページ, From www.maff.go.jp。
3. Canadian Food Inspection Agency, From www.inspection.gc.ca.
4. Cheng, G., Hao, H., Xie, S., Wang, H., Dai, M., Huang L. and Yuan, Z. 2017. Antibiotic alternatives: the substitution of antibiotics in animal husbandry? *Front. Microbiol.* 5: 1-15.
5. del Castillo, F. J., del Castillo, I., and Moreno, F.(2001). Construction and characterization of mutations at codon 751 of the *Escherichia coli gyrB* gene that confer resistance to the antimicrobial peptide microcin B17 and alter the activity of DNA gyrase. *J. Bacteriol.* 183, 2137–2140.
6. Draper, L. A., Grainger, K., Deegan, L. H., Cotter, P. D., Hill, C., and Ross, R. P. 2009. Cross-immunity and immune mimicry as mechanisms of resistance to the lantibiotic lactacin 3147. *Mol. Microbiol.* 71, 1043–1054.
7. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed. 2010. Statement on the preparation of guidance for the assessment of plant/herbal products and their constituents used as feed additives. *EFSA Journal* ; 8(7):1694 European Food Safety Authority, From www.efsa.europa.eu/en.
9. European Commission, From ec.europa.eu/.
10. Kramer, N. E., van Hijum, S. A., Knol, J., Kok, J., and Kuipers, O. P. 2006. Transcriptome analysis reveals mechanisms by which *Lactococcus lactis* acquires nisin resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50, 1753–1761
11. Kumar, M., Kumar, V., Roy, D., Kushwaha, R. and Vaiswani, S. 2014. Application of Herbal Feed Additives in Animal Nutrition - A Review. *International Journal of Livestock Research*. Vol 4(9) Dec' 14.
12. Nocek, B., Tikhonov, A., Babnigg, G., Gu, M., Zhou, M., Makarova, K. S., et al. 2012. Structural and functional characterization of microcin C resistance peptidase MccF from *Bacillus anthracis*. *J. Mol. Biol.* 420, 366–383.
13. Piper, C., Draper, L. A., Cotter, P. D., Ross, R. P., and Hill, C. 2009. A comparison of the activities of lactacin 3147 and nisin against drug-resistant *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus* species. *J. Antimicrob. Chemother.* 64, 546–551.
14. Ruiz, G., Turner, T., Nelson, E., Sparks, L. and Langland, J. 2017. Bacterial development of resistance to botanical antimicrobials. *Journal of Evolution and Health* Vol. 2, Iss. 2, Art. 3.
15. Sun, Z., Zhong, J., Liang, X., Liu, J., Chen, X., and Huan, L. 2009. Novel mechanism for nisin resistance via proteolytic degradation of nisin by the nisin resistance protein NSR. *Antimicrob. Agents Chemother.* 53, 1964–1973.
16. US Food and Drug Administration, From www.fda.gov.
17. Vienna, Ch. F., Graz, R. B., Hohenheim, R. C., Milano, D. T., Triest, A. T. and Wien, K. Z.-E. 2005. Study on the assessment of plants herbs, plant herb extracts and their naturally or synthetically produced components as additives for use in animal production. *EFSA Supporting Publications*: Vol 4, No 4.