毒物學偽新聞 網路流言分享

慈濟大學 醫學檢驗生物技術學系
林惠茹 副教授

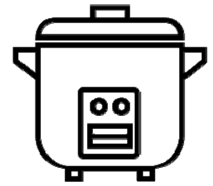
20170809 毒物學短片工作坊

自來水含鋁
超標恐癡呆

喝水要警"銻"!
瓶裝水曝曬致命

喝酒臉紅非肝好
罹癌風險增

燕麥片驗出農藥超標



電子鍋內鍋煮飯有毒

吃麵包也吃下瑜珈墊原料
Q彈卻恐致癌

林惠茹老師 個人小檔案

- 慈濟大學醫學檢驗生物技術學系 教師
- 慈濟大學殘留農藥檢驗中心 技術主管/品質主管
- 慈濟大學濫用藥物檢驗中心 研發技術員

- 104-106年教育部磨課師課程補助 (連續四年)
- **『現代柯南之食安大宅門 』線上課程**
- (食品安全與檢驗概論)

- MOOC (磨課師)
- 毒物學偽新聞
- Q&A

課程屬性與開課平台

榮獲教育部獎助

現代柯南之食安大宅門 (2017秋季班)

2017/09/11-2017/11/18 (10 周)

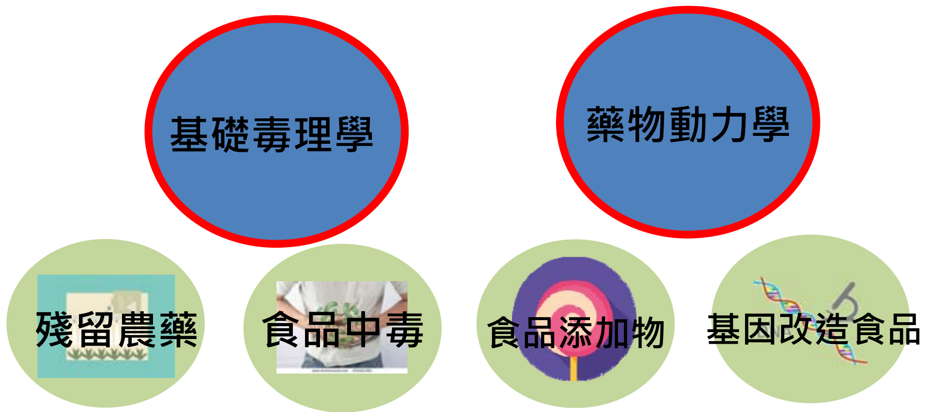
層出不窮的食品安全問題猶如人生大宅門，【現代柯南之食安大宅門】課程二大特色一次滿足學員對於知識與檢驗的好奇心，包含 (1) 從基礎概念到生活應用及(2)知識解說+實驗室實景。

https://goo.gl/Mm7Qxq

Moodle 介面

單元內容
六大主題

食品安全與檢驗概論
通識普羅大眾
6大主題



MOOC

- Massive open online course
- **大規模開放式線上課程**
- 磨課師 (台灣)
- 慕課 (大陸)

★短周次
★單元時間短
★重互動

均一 教育平台 Junyi Academy

KHANACADEMY

可汗學院

美國名校 **Purdue University** 推出專為「21世紀教育家」所設計的線上教育碩士。隨著非傳統的學習方法日夜增長，學術機構和企業越來越需要訓練有素的教師，教學設計者，及學習技術人員來不斷的開發，維護和提供多媒體的學習計劃。

ewant 育網開放教育平台

http://www.ewant.org/

MOOCs 慈濟大學 天空學院 TCU learning paradise

coursera

https://zh-tw.coursera.org/

毒物學偽新聞大解密

慈濟大學 醫學檢驗生物技術學系
林惠茹 老師

面對流言的基本『毒家功夫』

人類健康
風險評估
1234

人體活跳跳
-藥物動力學ADME
吸收(A)、分佈(D)
代謝(M)、排泄(E)

人類健康風險評估的基本架構

1 危害辨識

2 劑量反應評估

3 暴露評估

4 風險特性描述

健康風險

- **危害 Hazard**： 食品中對健康具有潛在不良影響的生物、 化學或物理因子或狀況。
- **風險 Risk**： 食品中的危害物質對健康具有不良影響的機率與該影響的嚴重性。

偽新聞 實例1

http://www.appledaily.com.tw/appledaily/article/headline/20170301/37567961/

8.5萬人喝 鋁水
北台淨水場竟超標「喝多恐失智」
2017年03月01日

全台自來水最新飲用水質檢驗報告出爐。環保署去年委外檢驗全台362處自來水供水系統水質，結果供應基隆部分地區用水的中幅淨水場、新北市石碇淨水場、新竹關西淨水場及配水點，都驗出超標的重金屬鋁，供水影響人口約8.5萬人。**開罰複查已獲改善**

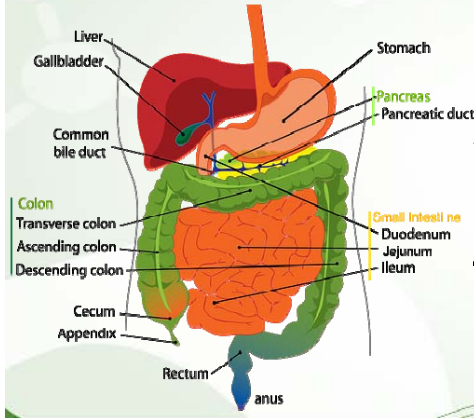
世界衛生組織曾訂出飲用水鋁含量不宜高於0.15ppm（毫克/公升）的警戒值，歐盟也依此訂定管制標準，加拿大、澳洲及日本管制標準也在0.1至0.2 ppm。依《自來水法》，自來水水質標準中重金屬鋁含量需低於0.05ppm，鋁含量則無規範。
台水表示，在**淨水處理中**，加入含鋁混膠凝劑，**膠凝沉澱分離泥砂**等污物，再將水過濾消毒供民眾使用，且經由飲水所攝入的鋁生物利用性低。目前世界上大多數淨水場還是使用含鋁混膠凝劑進行淨水處理，鋁經淨水處理大多均能去除。

現代柯南－食安大宅門

鋁化合物應用

對於鋁的迷思

體內代謝與排泄: 鋁



動物實驗

腸胃道吸收比率 < 1%

主要經由糞便和尿液排出

攝入『鋁』量比一比

超標鋁水　抑酸劑　泡打粉　超標鋁鍋煮出的湯

硫酸鋁銨(銨明礬)

攝入『鋁』量比一比

超標鋁水

這4處超標的檢測點中
石碇淨水場的鋁含量為最高
達到0.458 ppm (~0.5 ppm)

0.5 mg/L x 2 L=1毫克

攝入『鋁』量比一比

抑酸劑

吃進一顆胃乳Alugel 含$Al(OH)_3$
324 毫克(mg) (分子量78)
鋁原子量27，則吃入多少鋁?

324毫克 x 27/78=112毫克

攝入『鋁』量比一比

泡打粉

吃進兩塊鬆餅100 公克(g)
用量以鋁殘留量300 毫克/公斤(mg/kg)
則吃入多少鋁?

100 公克= 0.1 公斤

0.1 公斤x 300 毫克/公斤=30 毫克

攝入『鋁』量比一比

超標鋁鍋
煮出的湯

喝一碗300 毫升(mL)
(假設以3%醋酸，100℃煮30分鐘，經典雙耳鋁鍋，鋁溶出量80 ppm (毫克/公升)

300 毫升= 0.3 公升

0.3 公升 x 80毫克/公升= 24毫克

攝入『鋁』量比一比

超標鋁水	抑酸劑	泡打粉	超標鋁鍋煮出的湯
1 毫克	112 毫克	30 毫克	24 毫克

自來水含鋁
超標恐癡呆

小心是有用的
擔心則沒有必要

寶特瓶重複用
銻中毒

偽新聞
實例2

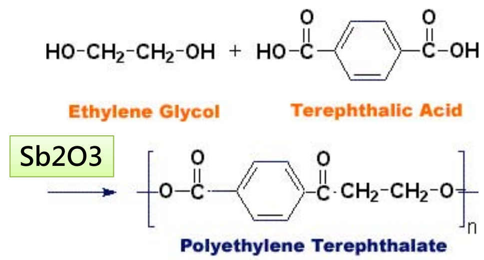
喝水要警"銻"! 瓶裝水曝曬致命

2010年7月2日

https://youtu.be/-OWFwjxow_4

寶特瓶 PET

- 聚乙烯對苯二甲酸酯
- Polyethylene terephthalate (PET)
- 對苯二甲酸+乙二醇



- 目前業界使用的有銻、鍺或鈦系金屬當作PET製程中的催化劑時，其中90%為**三氧化二銻**[Sb_2O_3]或**醋酸銻**[Sb(CH3COO)3]，也因此銻的成份就會混雜在PET材質中，當製作成寶特瓶後，寶特瓶中的銻就會逐漸溶入瓶裝飲料中。

銻 Sb

- 長時間吸入含有高濃度銻之空氣會使肺部與眼睛發炎，進而導致肺部、心臟或胃部的健康問題。
- 銻不是人類致癌物質
- 美國消費者產品安全委員會（CPSC）所訂之每日容許攝取量(ADI)為：2.3 mg/kg bw。

2, 6, and 10 days

Effect of sunlight exposure on the release of intentionally and/or non-intentionally added substances from polyethylene terephthalate (PET) bottles into water: chemical analysis and in vitro toxicity.

Food Chem. 2014 Nov 1;162:63-71.

溫度和二氧化碳增加
甲醛、乙醛和**銻**的釋出

寶特瓶裝水淬出物
不會引起細胞毒性、基因毒性、內分泌干擾物質。

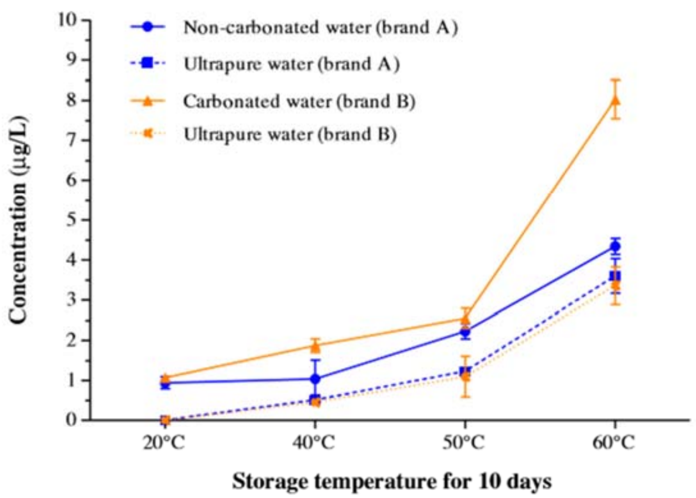


Fig. 3. Sb mean concentrations ± standard deviation (SD) in mineral (carbonated or non-carbonated) or ultrapure water packaged in PET bottles from brands A and B after 10 days of exposure at 40 °C, 50 °C and 60 °C. Exposition at room temperature was arbitrarily fixed at 20 °C. All analyses were performed in quintuplicate (water from five different bottles). The method's LOQ for Sb was 0.2 μg/L.

Food Chem. 2013 Aug 15;139(1-4):672-80

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23561160

Sb: 10 μg/L
= 0.01 mg/L

體重 60 kg

每日容許攝取量(ADI)為：2.3 mg/kg bw
2.3 mg/kg x 60 kg = 138 mg (毫克)

13.8 公噸

台灣

飲用水水質檢測標準，銻含量不得超過0.01 ppm
寶特瓶等塑膠原料，銻含量必須低於5 *ppm*
寶特瓶（PET材質)**溶出試驗**，銻含量應在0.05 *ppm*以下
飲料類的衛生標準，銻之最大容許量為0.15 ppm
乳品用之合成樹脂積層容器包裝與內容物直接接觸之部分為聚對二苯二甲酸乙二酯**溶出試驗**，銻含量應在0.025 *ppm*以下

資料來源: TFDA/健康風險評估資料專區

喝酒臉紅非肝好
罹癌風險增50倍

偽新聞 實例3

喝酒臉紅非肝好　罹癌風險增**50**倍　**2015年08月11日**

美國史丹福大學研究發現，喝酒臉紅是因體內缺乏「乙醛去氫酶」酵素，這種人長期飲酒罹食道癌風險將大增。資料照片【飲酒過量，有害健康】

http://www.appledaily.com.tw/realtimenews/article/new/20150811/667750/

喝酒臉紅非肝好
罹癌風險增50倍

藥物代謝反應
實例1-喝酒臉紅

酒精(乙醇)
↓ ADH 乙醇去氫酶
乙醛
↓ ALDH 乙醛去氫酶
乙酸
↓
二氧化碳、水

乙醛刺激
肥大細胞(mast cell) 和
嗜鹼性白血球(basophil)
釋放**組織胺**
使血管舒張
才會全身通紅

藥物代謝反應
實例1-喝酒臉紅

酒精
(乙醇)

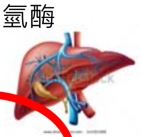
ADH
乙醇去氫酶

乙醛

ALDH
乙醛去氫酶

乙酸

二氧化碳、水



人類有19種乙醛去氫酶
其中代謝酒精產生的乙醛
最重要的是乙醛去氫酶2 (ALDH2)

台灣人屬於乙醛去氫酶2基因突變型
的比率高達47%，居世界第一，且
多出現在漢族身上

藥物代謝反應
實例1-喝酒臉紅

modernlifesurvivalist.com

乙醛去氫酶2 (ALDH2) 基因突變型

追溯這個突變可能是起源於
兩三千年前中國東南沿海以米食為主的漢人
之後遷徙傳到韓國日本和台灣

因此稱之”Asian flush”

喝酒臉紅 好嗎?

modernlifesurvivalist.com

乙醛被列為一級致癌物

致癌機率

酒精成癮

ASIAN FLUSH:
More toxic than cute.
Learn more about the DANGERS of acetaldehyde.

給我零風險!

美國環保署 (US EPA)風險等級

可忽略風險	可接受風險	不可接受風險
風險發生率 $<10^{-6}$	風險發生率 10^{-6}-10^{-4}	風險發生率 $>10^{-4}$
小於百萬分之一	百萬分之一到萬分之一	大於萬分之一

學會降低相對風險

1 危害辨識 2 劑量反應評估	3 暴露評估	4 風險	
高	高	高	避免
高	低	中	降低
低	高	中	
低	低	低	可接受

喝酒臉紅 好嗎?

乙醛
高致癌
危害性

暴露量
低

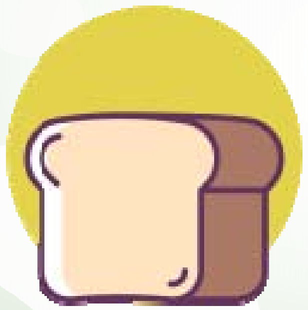
致癌風險
低

偽新聞
實例4

《年代新聞台》報導
九成以上麵粉
都有被添加
偶氮二甲醯胺（ADA）和
過氧化苯甲醯（BPO）
兩種化學材料，
此兩種化學物質不僅能讓
麵粉變白
且增加Q彈口感，
偶氮二甲醯胺甚至還是
製造瑜珈墊和橡膠鞋墊的
工業原料

2016-07-24 http://news.ltn.com.tw/news/life/breakingnews/1773006

麵粉添加瑜珈墊原料真的假的?





偶氮二甲醯胺
（Azodicarbonamide, ADA）

偶氮二甲醯胺在加熱時，會釋放氮、一氧化碳、二氧化碳以及氨等**氣體**，故工業上做為塑膠或橡膠之**發泡劑**。


偶氮二甲醯胺
（Azodicarbonamide, ADA）

台灣：依第（七）類 品質改良用、釀造用及食品製造用劑準則，ADA可使用於麵粉；用量為45 mg/kg以下。限於食品製造或加工必須時使用。

資料來源: TFDA/健康風險評估資料專區

麵粉添加偶氮二甲醯胺ADA

吃麵包也吃下瑜珈墊原料
Q彈卻恐**致癌**

現代柯南-食安大宅門

偶氮二甲醯胺
（Azodicarbonamide, ADA）

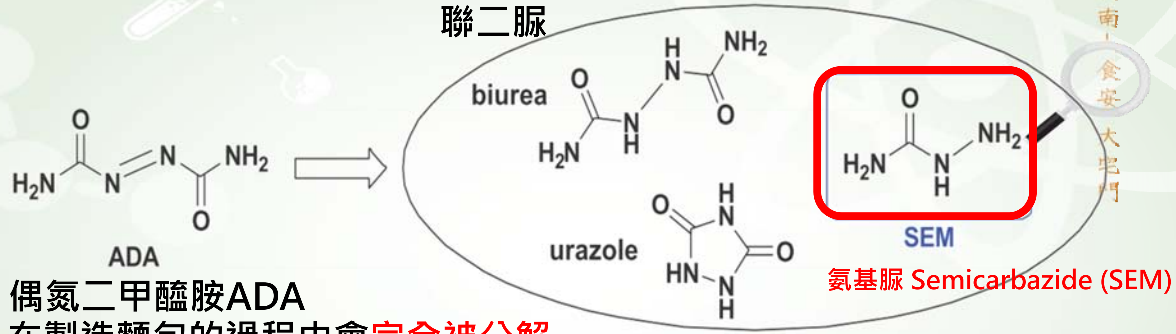
ADA自身與麵粉不起作用
當將其添加於麵粉中加水攪拌成麵團時
能快速釋放出活性氧(速效氧化劑)

此時麵粉蛋白質中胺基酸的硫氫基（-SH）被氧化成二硫鍵（ - S - S）
使蛋白質鏈相互連結而構成立體網狀結構

改善麵團的彈性、韌性、均勻性
從而改善麵製品的組織結構和物理操作性質，使生產出的麵製品具有較大的體積和較好的組織結構。

資料來源: TFDA/健康風險評估資料專區

主要經尿液排泄，並不會在體內累積



偶氮二甲醯胺ADA
在製造麵包的過程中會**完全被分解**

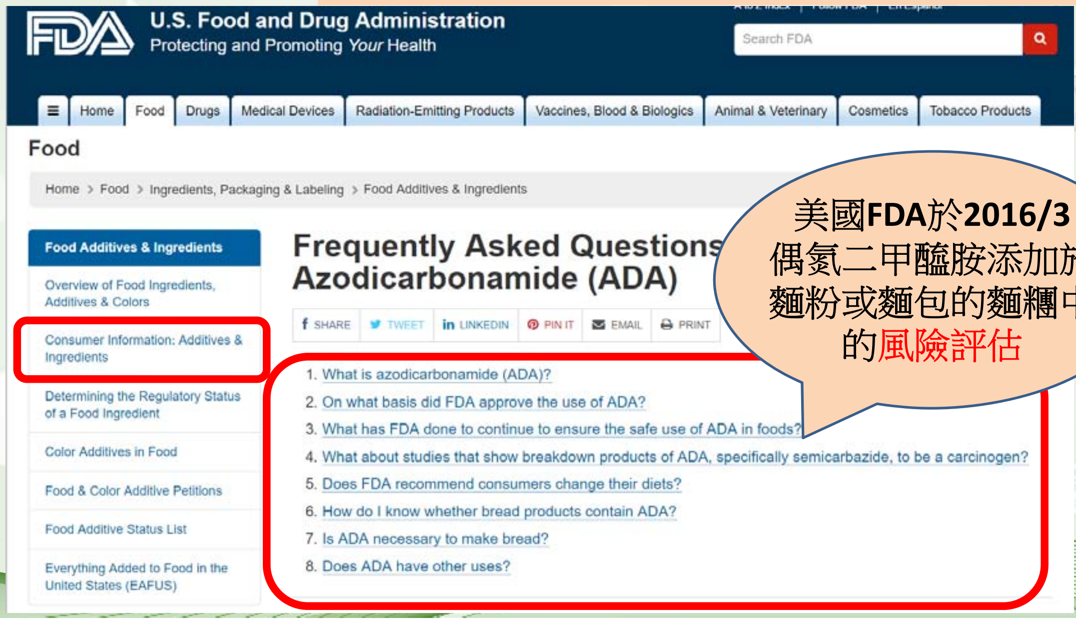
Figure 1: Thermal decomposition of ADA during baking forms biurea, semicarbazide (SEM), and urazole.

http://www.fda.gov/downloads/Food/IngredientsPackagingLabeling/FoodAdditivesIngredients/UCM497223.pdf

現代柯南-食安大宅門

---

http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/FoodAdditivesIngredients/ucm094210.htm


U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting Your Health

Search FDA

Home | Food | Drugs | Medical Devices | Radiation-Emitting Products | Vaccines, Blood & Biologics | Animal & Veterinary | Cosmetics | Tobacco Products

Food

Home > Food > Ingredients, Packaging & Labeling > Food Additives & Ingredients

Food Additives & Ingredients
- Overview of Food Ingredients, Additives & Colors
- Consumer Information: Additives & Ingredients
- Determining the Regulatory Status of a Food Ingredient
- Color Additives in Food
- Food & Color Additive Petitions
- Food Additive Status List
- Everything Added to Food in the United States (EAFUS)

Frequently Asked Questions on Azodicarbonamide (ADA)

SHARE | TWEET | LINKEDIN | PIN IT | EMAIL | PRINT

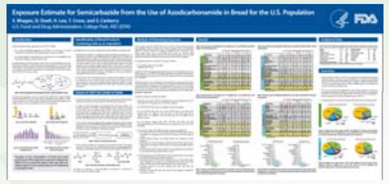
1. What is azodicarbonamide (ADA)?
2. On what basis did FDA approve the use of ADA?
3. What has FDA done to continue to ensure the safe use of ADA in foods?
4. What about studies that show breakdown products of ADA, specifically semicarbazide, to be a carcinogen?
5. Does FDA recommend consumers change their diets?
6. How do I know whether bread products contain ADA?
7. Is ADA necessary to make bread?
8. Does ADA have other uses?

美國**FDA**於**2016/3**
偶氮二甲醯胺添加於麵粉或麵包的麵糰中的**風險評估**

吃麵包也吃下瑜珈墊原料
Q彈卻恐致癌

純屬標題殺人

現代柯南-食安大宅門

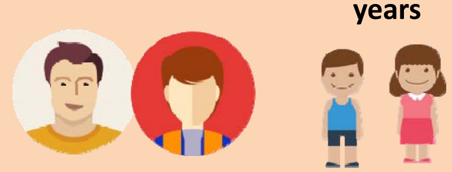


美國FDA於2016/3
偶氮二甲醯胺添加於麵粉或麵包的麵糰中的風險評估

現代柯南-食安大宅

氨基脲 Semicarbazide (SEM)

over 250 representative bread and bread products



food consumption data

http://www.fda.gov/downloads/Food/IngredientsPackagingLabeling/FoodAdditivesIngredients/UCM497223.pdf

---

International Agency for Research on Cancer | IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans

World Health Organization

English | Français

NEWS | MEETINGS | CLASSIFICATIONS | PUBLICATIONS | PREAMBLE | STAFF

You are here: Home / Classifications / List of Classifications / Volumes 1-116

LIST OF CLASSIFICATIONS, VOLUMES 1–116

http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php

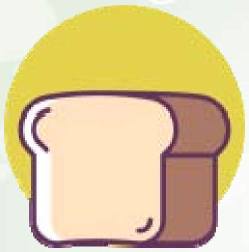
Return to list of classifications

List of classifications, Volumes 1-116 (Excel)
List of classifications, Volumes 1-116 (PDF)

Semicarbazide

CAS No.	Agent	Group	Volume	Year	Additional information
563-41-7	Semicarbazide hydrochloride	3	12, Sup 7	1987	

氨基脲Semicarbazide (SEM)
在高劑量下，曾經被發現增加雌性小鼠產生腫瘤的機會，
但是不影響雄性小鼠或大鼠。
IARC列為Group 3 (不確定是否為人類致癌物)



偶氮二甲醯胺ADA

美國FDA根據最敏感族群孩童攝食量的估算，進行氨基脲(SEM)的風險評估，結論並不建議其國人改變飲食習慣。

也就是說一般人每日攝取添加偶氮二甲醯胺(ADA)麵包的曝露量，所產生的氨基脲危害健康的風險很低，是可以忽略的。

現代柯南-食安大宅門

風險評估

對象: 分解產物 (SEM)

1 危害辨識

2 劑量反應評估

3 暴露評估

4 風險特性描述

偽新聞 實例5

電子鍋內鍋煮飯有毒？
婆媽崩潰：已經服毒好多年了！

2015年08月27日

http://www.ettoday.net/news/20150827/554875.htm?from=fb_et_news

電子鍋的內鍋多是鋁製品，內鍋的表面會塗上**鐵氟龍防止飯粒沾黏**，而鐵氟龍在**加熱後會釋放毒性**，讓白飯變成毒飯。美國已在2006年證實，添加在鐵氟龍中的「全氟有機酸(PFOA)」對人類有潛在致癌作用，且在生物體內至少有四年的半生存在期，台灣消基會也於同年發佈『鐵氟龍』的塗層，經檢測證實有毒！

不沾鍋內鍋 主成分

- ✓ **鐵氟龍** PTFE (**Teflon**, polytetrafluoroethylene)
- ✓ 鐵氟龍不致癌
- ✓ 在攝氏250度以下使用，理論上都是**安全**的
- ✓ 過熱產生的煙會讓人產生類似感冒 的症狀 (polymer fume fever)，**450度**以上產生的煙含 Perfluoroisobutene (PFIB)會造成肺損傷，對鳥具有高毒性，致死。

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization
IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans

English | Français

NEWS | MEETINGS | CLASSIFICATIONS | PUBLICATIONS | PREAMBLE | STAFF

You are here: Home / Classifications / List of Classifications / Volumes 1-119

LIST OF CLASSIFICATIONS, VOLUMES 1–119

全氟辛酸(Perfluorooctanoic acid)
IARC列為Group 2B (可能為致癌因子)-有限的人類流行病學研究、有限或不足的動物實驗證據、致癌機制未知

Perfluorooctanoic acic

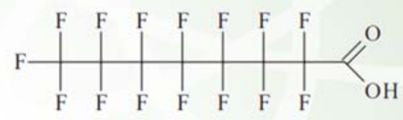
CAS No.	Agent	Group	Volume	Year	Additional information
335-67-1	Perfluorooctanoic acid (PFOA)	2B	110	2016	

Showing 1 to 1 of 1 entries (filtered from 1,067 total entries)

2 全氟辛酸(PFOA)

2 全氟辛酸(PFOA)

✓ 全氟辛酸(Perfluorooctanoic acid)
並不是鐵氟龍的主要成分
而是生產中的**添加助劑 (配角)**
僅殘留少許在鐵氟龍之中



Molecular formula: $C_8HF_{15}O_2$
Relative molecular mass: 414

✓ 不沾鍋**不是**全氟辛酸主要來源

2 全氟辛酸(PFOA)

- IARC Group 2B
- 動物實驗:肝癌及睪丸、胰腺、乳房
- 人類在職業暴露族群:膀胱癌腎癌風險較高
- 內分泌干擾: 女性素受體致效劑和甲狀腺受體拮抗劑
- 持久性和生物累積性
  全氟辛酸滯留於人體的半衰期約3.5年

Environ Health Perspect. 2007 Sep;115(9):1298-305

2 全氟辛酸(PFOA)

全氟辛酸哪裡來?
一項橫跨九國，檢驗了473名志願者的血液
結果顯示，全部的參與者血液中都驗出了全氟辛酸
美國與波蘭人驗出最高含量，韓國人次之，印度人最低。
Environ Sci Technol. 2004 Sep 1;38(17):4489-95.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15461154

- **全氟辛酸來自家庭用品和環境污染。**

美國EPA提出了PFOA Stewardship計劃(PFOA自主削減計劃)，即至2010年PFOA排放減少95%，2015年減少100%，即零排放。

Participating companies included:

- Arkema
- Asahi
- BASF Corporation (successor to
- Clariant
- Daikin
- 3M/Dyneon
- DuPont
- Solvay Solexis

https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/risk-management-and-polyfluoroalkyl-substances-pfass#tab-3

美國環境保護署於2016下修飲水中針對全氟辛酸和全氟辛烷磺酸的健康公告數值(health advisory levels)為0.07 ppb

https://www.epa.gov/ground-water-and-drinking-water/drinking-water-health-advisories-pfoa-and-pfos

電子鍋內鍋煮飯有毒？
婆媽崩潰：已經服毒好多年了！

全氟辛酸(PFOA)

燕麥片驗出農藥超標

偽新聞實例6

2016年05月26日

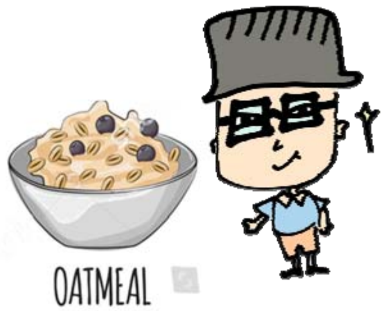
http://www.appledaily.com.tw/realtimenews/article/new/20160526/871246/

衛生福利部食品藥物管理署公布「105年燕麥產品抽驗計畫」抽檢報告，共抽驗市售36件燕麥片產品，其中10件檢出農藥「嘉磷塞」，不合格率約28%，嘉磷塞檢驗定量的極限為0.1ppm，而**超標產品檢出值則介於0.1至1.8ppm**。，違反食品安全衛生管理法第15條第1項第5款規定，不合格產品應下架回收，並可處6萬元以上2億元以下罰鍰。

台灣佳格食品回應，此次驗出嘉磷塞的桂格燕麥片，都是通路自行從美國進口的水貨，佳格的產品原料來自澳洲、在台製造，符合台灣農藥殘留法規，只要認明包裝上有台灣佳格食品製造等字樣，就是桂格正式授權在台銷售產品。目前美國規定燕麥的嘉磷塞殘留容許量為30 ppm，歐盟、日本為20ppm，加拿大為15ppm，澳洲為0.1 ppm

案例分析

瑪斯吃著自己最愛的燕麥早餐，咬下一口後?!
看到報紙上的報導
「燕麥中嘉磷賽(glyphosate)農藥 **超標10倍**」
害怕自己即將中毒死去

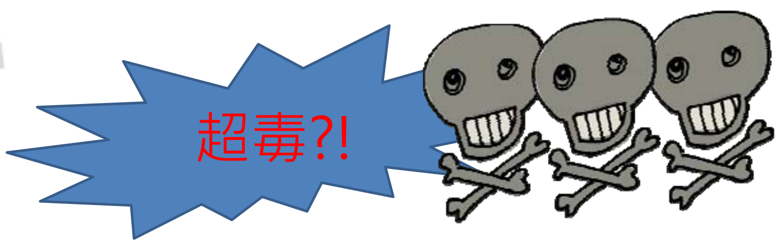


農藥殘留容許量標準

https://consumer.fda.gov.tw/Law/PesticideList.aspx?nodeID=520

農藥殘留容許量標準 與 毒性 相關性

假設情境
瑪斯手上的燕麥中的**嘉磷賽**農藥**超標10倍**
表示**濃度**為=0.1毫克/公斤x **10 倍**
= **1 毫克/公斤**



毒不毒 (非致癌物風險評估)

- **每日可接受攝取量 (ADI)與參考劑量(RfD)**
  ADI: Acceptable Daily Intake
  RfD: Reference dose
- 利用毒理實驗資料訂定
- **代表在一生中每 人每天最高可攝食 而不會產生健康風險之劑量**

查詢嘉磷賽的參考劑量RfD

- 美國國家醫學圖書館
- TOXNET 毒物學資源網 http://toxnet.nlm.nih.gov/

嘉磷賽的每人每天最高可攝食而不會產生健康風險之劑量是0.1 毫克/公斤

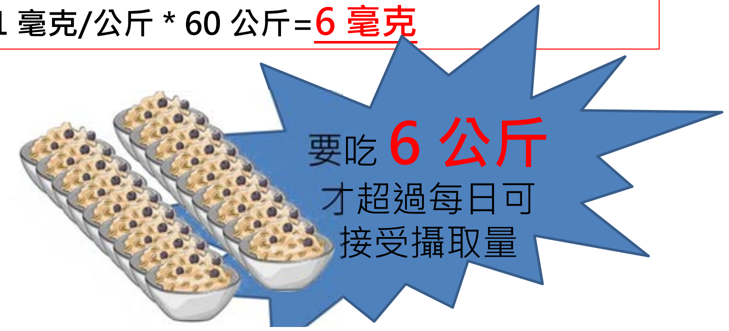
超標=超毒?!

- 嘉磷賽的每 人每天最高可攝食而不會產生健康風險之劑量(RfD)是0.1毫克/公斤

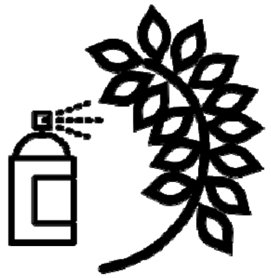
瑪斯個人小檔案: 男性，體重 60 公斤

瑪斯每天最高可攝食嘉磷賽而不會產生健康風險之劑量是
0.1 毫克/公斤 * 60 公斤=6 毫克

瑪斯手上的香蕉
嘉磷賽濃度
1 毫克/公斤



超標≠超毒



燕麥片驗出
農藥超標

標準制定
- 1.風險評估
- 2.行政管制點

面對流言的進階『毒家內功』

國家衛生研究院

環境毒物資料庫
(國家環境毒物中心
/ATSDR)

食品藥物管理署

健康風險評估
資料專區

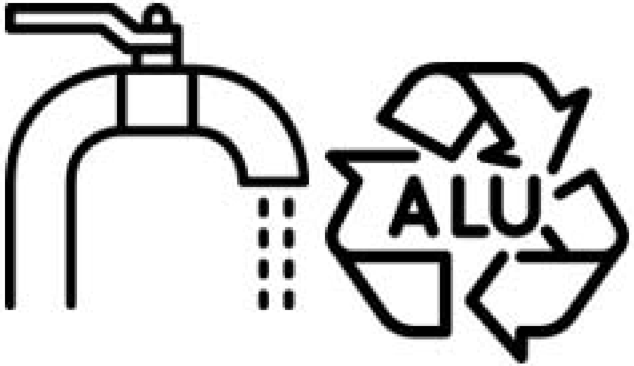
- MOOC (磨課師)
- 毒物學偽新聞

Q&A

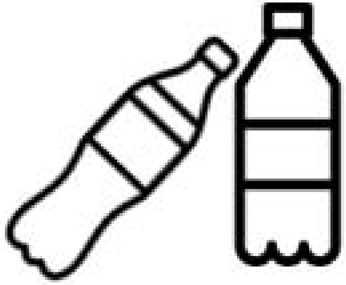
FB 粉絲專頁

毒家機密
@toluene9

現代柯南環遊檢驗世界
@modern.conan

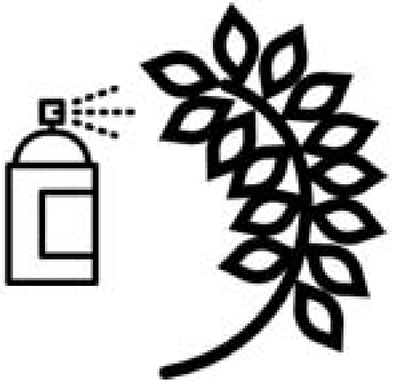


自來水含鋁
超標恐癡呆

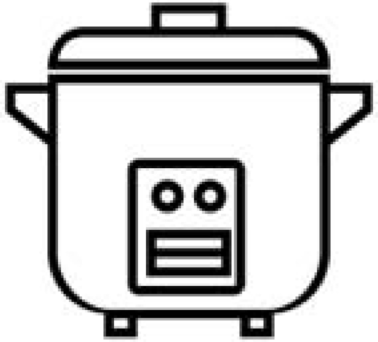


寶特瓶重複用
致癌

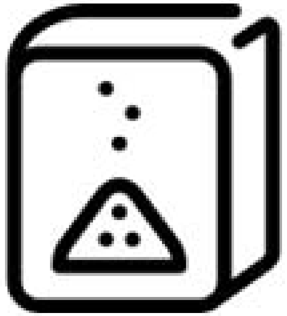
喝酒臉紅非肝好
罹癌風險增



燕麥片驗出農藥超標



電子鍋內鍋煮飯有毒



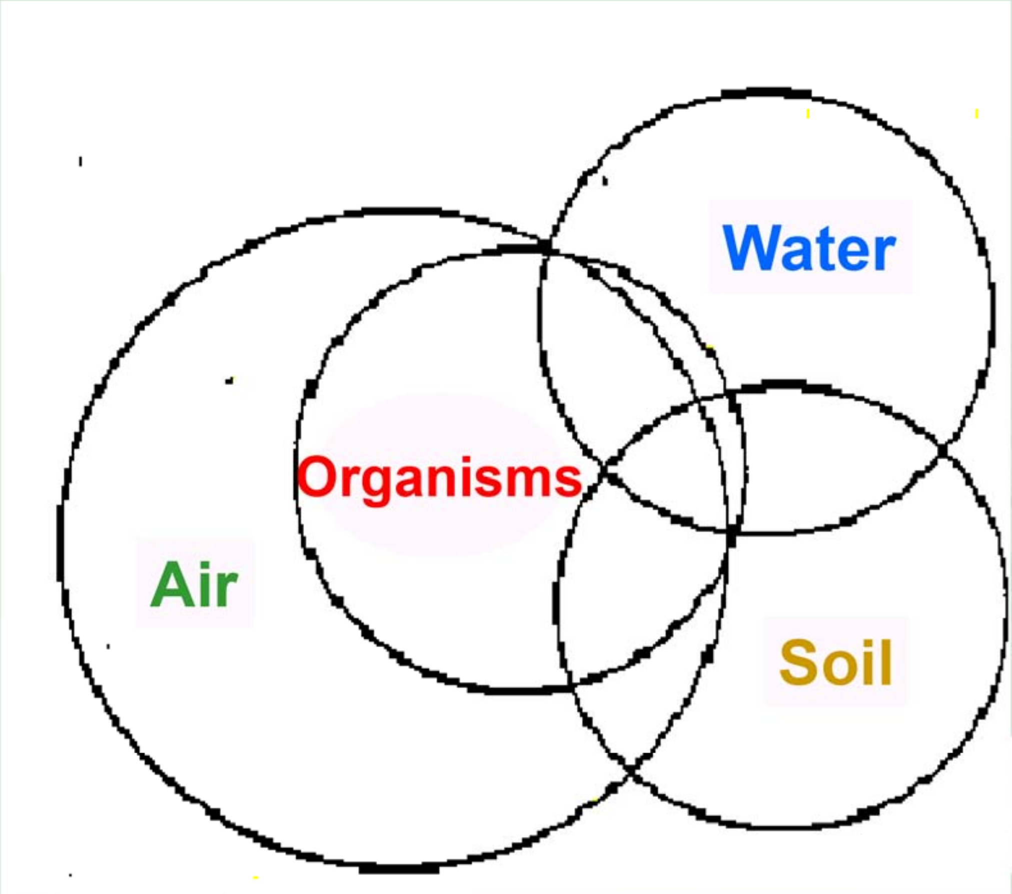
吃麵包也吃下瑜珈墊原料
Q彈卻恐致癌

毒性劑量以及毒物於人體之宿命

國立台灣大學醫學院毒理學研究所
劉興華

前言

毒物對生物系統的影響



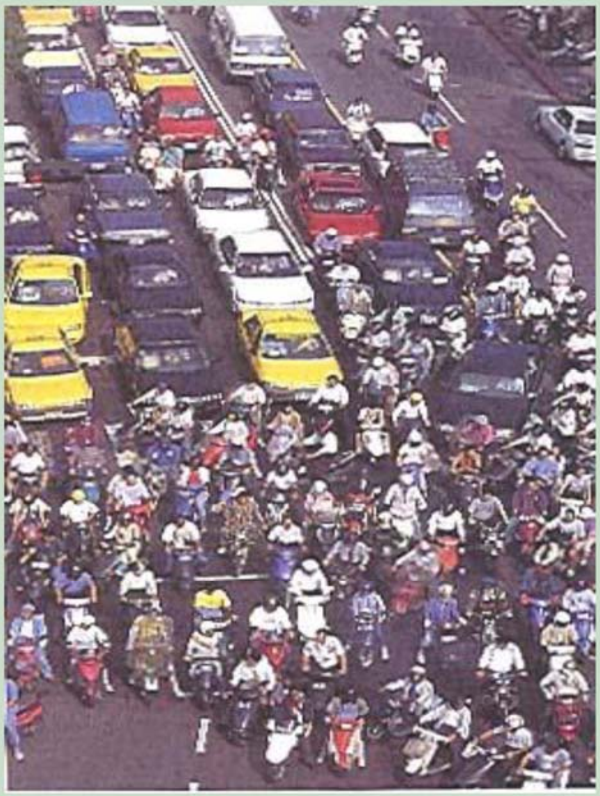
<u>1962</u>年 環保先驅卡森女士首先出版「寂靜的春天」，描寫出人類遭遇的環保與生態失衡問題，針對合成殺蟲劑對生態與環境危害的影響。

Rachel Carson
1907-1964

該書問市之後，即為世界各國帶來環保觀念的衝擊，使得世界各國紛紛檢討並訂定新的環保規章，期能防止書中描繪之情節發生於自己的國家。因而，奠定了今日環保工作的基礎。

該書也開啟了「環境毒理學」研究領域的大門。

空氣汙染



美國德州北方威果鎮(Waco)一間肥料廠在台灣時間(4/18/2013)日上午7時50分驚傳大爆炸，由於爆炸波及附近的公寓，恐造成百人受傷。現場消防人員說，他們很擔心工廠中的<u>無水氨</u>（anhydrous ammonia）。無水氨是一種刺激性氣體，煙霧會讓人窒息。無水氨就是俗稱的阿摩尼亞或氨氣，常被用來當作肥料原料。

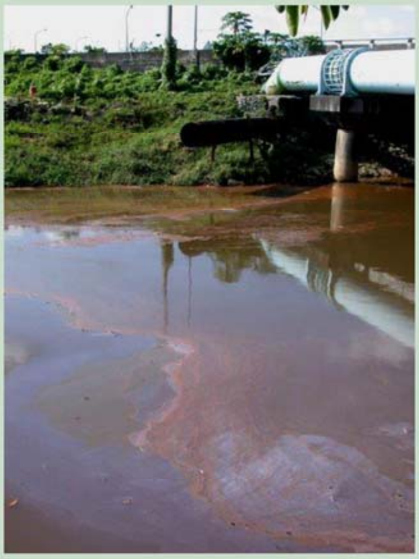
室內空氣汙染

吸食經驗：4個月

毒品種類：對人體有害之髒空氣，包括一氧化碳、二氧化碳、臭氧、瓦斯、黴菌、灰塵、塵蟎 …etc.

毒癮發作特徵：打噴嚏、頭痛、四肢無力、精神不佳、呼吸器官併發病症。

水汙染



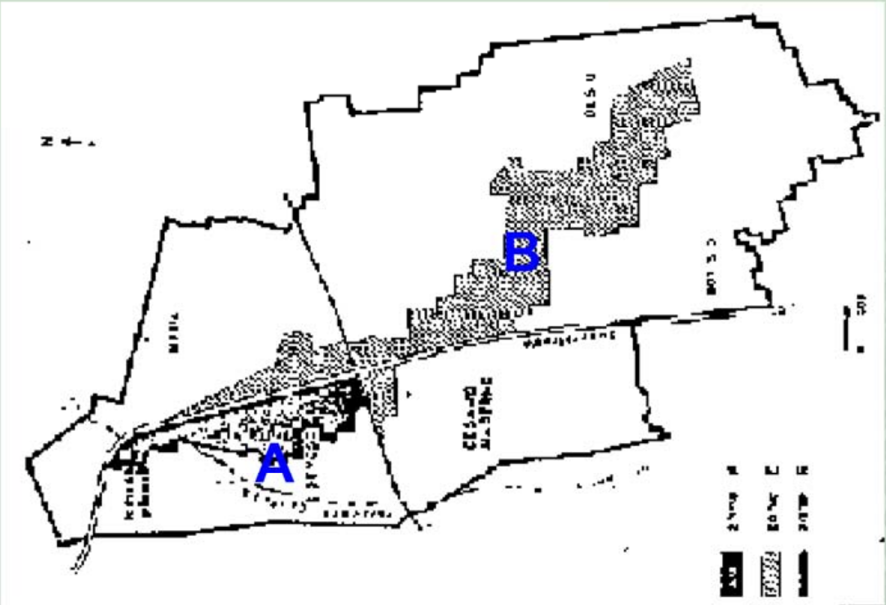
2007/07/22
台南三爺溪遭大量橘紅廢液汙染。

[台南二仁溪]

台灣南部地區除了缺水外，河川汙染的情況也十分嚴重，阿公店溪蜿蜒進入平原地帶，溪水變調成鐵鏽色，即是受到重金屬的汙染，令人怵目驚心。

(經典雜誌 攝影/齊柏林)

1976，義大利Seveso市，一家生產三氯酚（Trichlorophenol）的工廠反應爐爆炸，致使中間副產物-Dioxin溢出，飄落至工廠附近地區。



A區：永遠不能居住。
B區：需用堆土機剷起7吋的土堆到A區後，方可再居住。

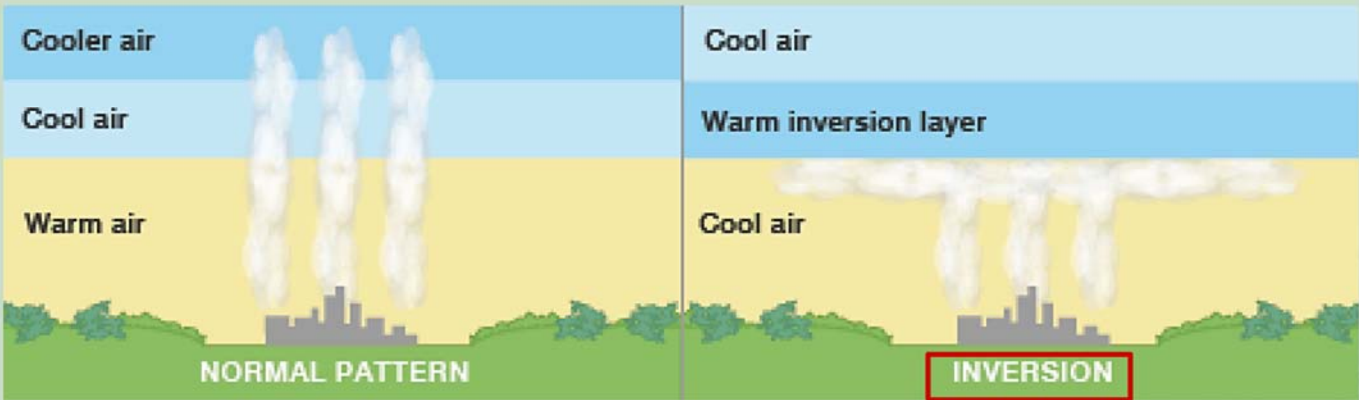
2004

烏克蘭反對黨領袖兼總統候選人尤申科診治的奧地利醫師透露，尤申科的病因是戴奧辛中毒，並表示懷疑此事涉及陰謀。症狀包括疼痛和臉部嚴重變型，難以辨認。對尤申科的血液和組織進行的檢驗顯示，他體內的戴奧辛濃度超過了正常值一千倍，懷疑被下了橙劑(2,4,5-Trichlorophenoxyacetic acid; 2,4,5-T)。

英國倫敦煙霧事件
(煙霧Smog=Smoke+Fog)

- 1952 年12 月5 日至9 日(數千人死亡事件)
- 河川平地（廣大的溪谷）無風狀態，氣溫逆轉，發生煙霧，濕度90%，人口稠密。
- 分析死亡原因：支氣管炎、肺結核流行性感冒、肺炎。
- 主要污染物質：由煤燃燒產生之SO_2（60%來自家庭燃燒，40%來自工廠及發電所）及浮游塵。

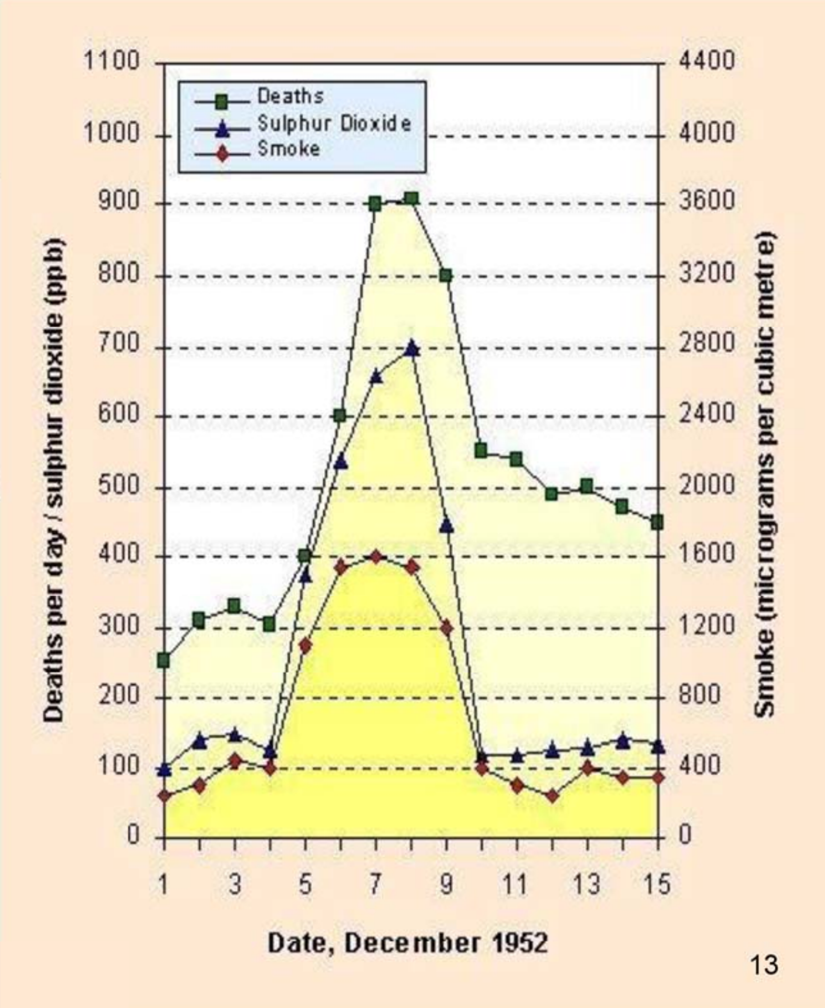
The weather conditions were unique. The whole of London's pollution didn't go anywhere.



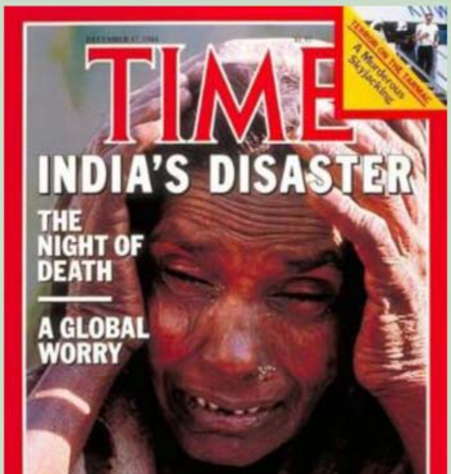
The nightmare scenario is indicated by what happened in London in 1952

London Smog
英國倫敦煙霧事件

The daily averages of smoke and SO_2 estimated at 4.5 mg/m^3 and 1.34 ppm, respectively.



印度波帕市毒氣事件



印度波帕市毒氣事件

1984 年12 月3 日波帕廠之異氰酸甲酯 [Methyl Isocyanate (CH_3NCO)] 儲槽因不明原因排入1000～2000 磅的水，槽內因化學反應產生高溫高壓，此時安全閥打開了二個小時後才關閉，而在這期間超過50000 磅的異氰酸甲酯 以氣體和液體形態經由安全閥排放。波及範圍甚廣，造成鄰近地區2500 人死亡及20 萬人受害。本事件係由於一連串保護措施失誤，所釀成的大災禍。

聯合碳化物公司 (Union Carbide Corporation)-石化公司

Past disasters (acute episodes)

異氰酸甲酯（methyl isocyanate）對眼、黏膜、皮膚、呼吸道有很大的刺激及傷害。

其大鼠(rat)的半數致死量為 5 ppm (吸入) 或51.5 mg/kg (口服)。

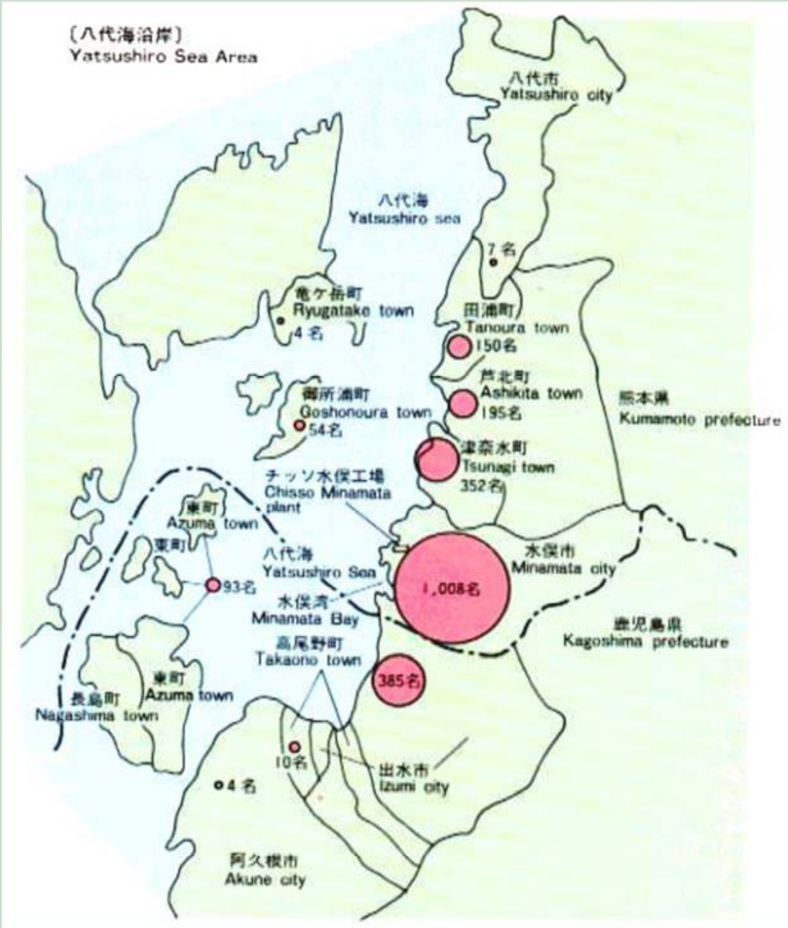
人類志願者：0.4 ppm：使人感到不愉快。

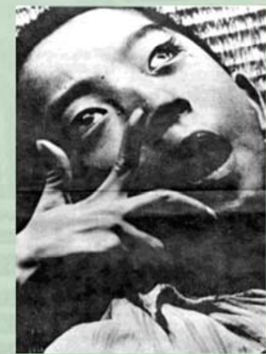
2 ppm：對人體有刺激感（流淚，呼吸道不適）。

21 ppm：使人無法忍受(無法呼吸)。

若發生火災，會使異氰酸甲酯分解出氰酸HCN，其會迅速而直接抑制人體細胞中的細胞色素氧化酶(存在於粒線體，負責產能代謝中電子傳遞鏈的最後一個步驟)，導致ATP（腺嘌呤核苷三磷酸）產生受阻。

日本水保病事件 (Minamata Disease)





日本水保病事件（Minamata disease）

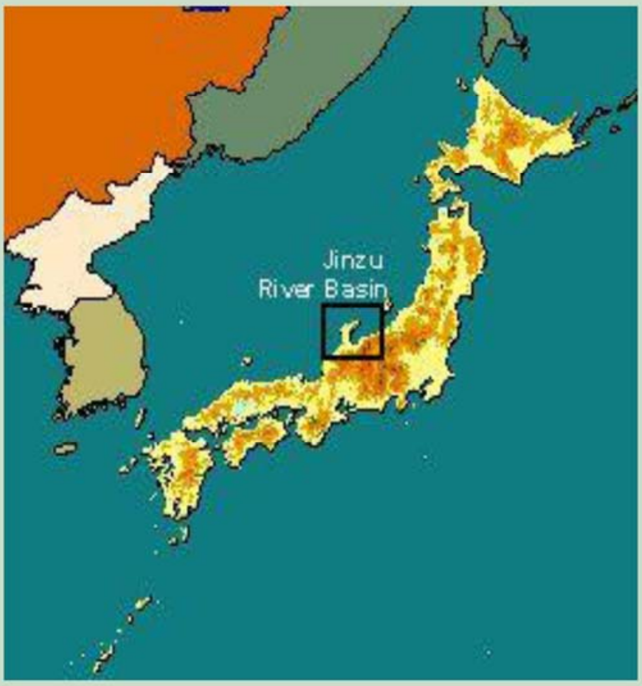
- 時間：1950~ 年。
- 發生地點：日本熊本縣水俁灣濱海的水俁市。
- 災害情形：動物行為反常，漁民身上發生麻木、四肢末端顫抖、頭痛、視力衰退與言語不清、昏迷而致癱瘓死亡，至1970 年日本政府僅承認121 位為水俁病，有46 人因中毒過深而喪失生命；實際的受害人數，至1975 年的詳細調查，竟高達3,500 個病例。
- 主要污染物質：主要由鄰近日本氮素會社的一家化工廠所排放出的含汞化合物，使得水俁灣所產魚貝類被該水銀化合物(甲基汞)污染，經村民食用，而造成村民的中樞神經系統受破壞。

汞及甲基汞

汞以三種不同的化學形式存在：元素汞、無機汞及有機汞。三種形式均具有毒性，但毒性作用不同如下所示：

1. 元素汞，常常用於科學儀器中，以蒸氣形式被吸收，其蒸氣有劇毒。汞在常溫下亦具有揮發性，經接觸此蒸氣會導致中樞神經系統受損。
2. 無機汞(Hg^{+}及Hg^{2+})以汞鹽形式存在，與有機汞比較不易被吸收，但一旦進入體內，則主要造成腎臟受損。
3. 有機汞化合物(R-Hg)極易為生物體吸收，並可經由食物鏈進入人體，其危險性更甚於無機汞。如同元素汞一樣，其作用的標的器官是中樞神經系統。

日本痛痛病事件



日本富山縣神通川流域
（1950~ 鎘造成水污染、鎘米）

台灣鎘米事件

受含鎘廢水污染農田的狀況。灌溉溝渠中已累積大量的有機物與重金屬，因此顏色變成深藍色。桃園縣蘆竹鄉中福村基力化工廠排放水污染農田情形，水中含高量的鎘，造成水稻減產，糙米中鎘含量達 2.5~3.5 mg/kg，已超過食米衛生標準 0.5 mg/kg。

桃園觀音鄉及蘆竹鄉之鎘污染，係因為製造硬脂酸鎘之工廠，因排放含鎘之廢水，造成農田土壤中受鎘污染且稻米中累積鎘濃度有超過1.0 ppm以上之情況。這是台灣公害史上發生最嚴重之鎘污染事件。

鎘對健康危害主要是腎臟機能損壞及骨骼中鈣質流失，造成所謂痛痛病。

油症事件(Yu-Cheng disease)

案由：1968年，日本米糠油PCB污染，超過1000人受影響（日本九州北部地區，尤其福岡縣；因米糠油製程中管路破裂，含有PCB的熱媒滲入米糠油中）。11年後(1979)，同樣事件(台灣稱之為油症事件)發生在台灣（台中、彰化一帶），亦超過千人受害，且中毒案受害程度、毒害範圍及不明毒油下落，均較日本嚴重。

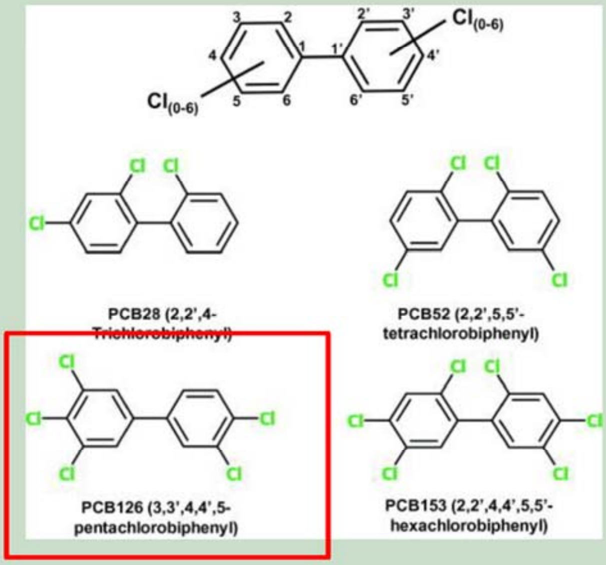
人類多氯聯苯之中毒症狀

人類受多氯聯苯慢性中毒後所表現出來之症狀，初期並無特別處，通常有疲倦、食慾不振、噁心、嘔吐、手腳腫脹等情形，跟隨而來較特殊之症狀，常見有分泌乳酪狀眼屎、似青春痘斑疹、痤瘡樣皮疹、指甲皮膚齒齦和嘴唇發黑、以及眼瞼板腺腫脹等。

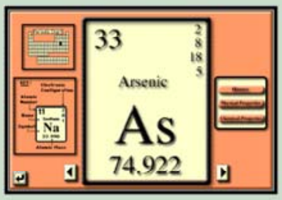
綜括多氯聯苯對人體所造成之影響計有：

神經—中樞神經系統及周邊神經系統失常。
呼吸—慢性支氣管炎(Chronic bronchitis)。
內分泌—腎上腺皮質及性腺失常。
肝臟—肝腫大(Hepatomegaly)，酵素活性受誘導增高。
血液—免疫功能降低。
骨骼及關節 —可能會導致骨骼之新陳代謝失常。
代謝—血液脂肪增多(Hypertriglyceridemia)。
牙齒 —發育失常。
眼睛—眼瞼腺(Meibomian or tarsal glands)異常。
皮膚—似青春痘斑疹(Acneformeruption)及色素異常(Abnormal pigmentation)。

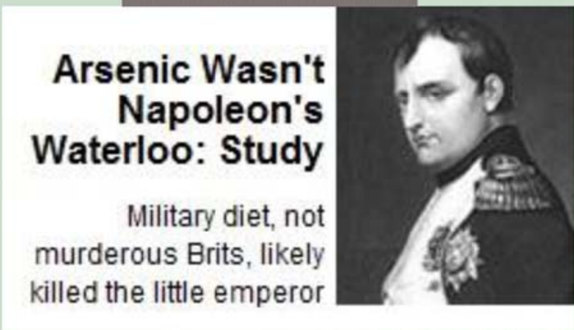
PCB有可能會造成孕婦發生流產或畸胎之危害。
IARC 將其列為2A類致癌物(可能為人類致癌物)。
多氯聯苯-126 (2,4,5,3',4'-pentachlorobiphenyl, PCB-126)於2012被IARC列為Group 1 。



"Dioxin-like" PCBs, with a toxicity equivalency factor (TEF) according to WHO (PCB-77, PCB-81, PCB-105, PCB-114, PCB-118, PCB-123, PCB-126, PCB-169, PCB-156, PCB-157, PCB-167, PCB-189), are carcinogenic to humans (Group 1). [2016]



Did Arsenic Kill Napoleon?



His Hair Says No !

Arsenic is related to heart disease (hypertension related cardiovascular), cancer, stroke (cerebrovascular diseases), chronic lower respiratory diseases, and diabetes.

烏腳病（**Blackfoot disease**）是一種地區流行性下肢週邊血管疾病，盛行於台灣西南沿海特別是北門、學甲、布袋、義竹等鄉鎮。自從**1954**年在台灣醫學會報告以來，有不少的學者投入研究的行列。一些學者研究發現烏腳病的發生原因，可能是因為過去在這些鄉鎮飲用的深井水含砷過量引起慢性砷中毒所造成。

砒霜是毒藥？或是解藥?
-三氧化二砷 (Arsenic trioxide, As_2O_3)

-2010年，香港大學醫學院發現，若劑量適當，砒霜的潛在毒性會被解除，尤其是對心臟的副作用會大大減低，並成功把砒霜研發成為處方的口服藥物，已治癒超過一百名血癌病人。患者已接受此項治療，存活率達七成。在此等病症中，口服砒霜已替代了骨髓移植作為最主要療法。口服砒霜還能應用於治療其他癌症，包括淋巴癌和多發性骨髓瘤。

2011 塑化劑事件

DEHP 動物急性口服毒性低。大鼠與小鼠之口服半致死劑量(LD50)超過 20 g/kg (IARC, 1982)。

DEHP 的毒性危害中以肝臟與睪丸最為顯著。

順丁烯二酸

2013

Effect of maleic acid on renal function

(Berliner RW, Kennedy TJ and Hilton JG. *Pro Soc Exp Biol Med* 75:791-794, 1950)

Maleate administered to severely acidotic dogs at a dosage of 40 mg (0.35 mM)/kg abolishes the capacity to excrete an acid urine.
Lesser effects on other renal functions are produced.
The major effects of maleate on electrolyte excretion were those associated with impairment of the mechanism of acidification and bicarbonate reabsorption.

TABLE II. Effect of Maleate on PAH Transport and Excretion of Electrolyte. Dog B, Weight 20 kg.

Time, min.	Urine flow, ml/min.	Creatinine clearance, ml/min.	Tm_{PAH} mg/min.	Plasma HCO_3^- mEq./l	Urine pH	Rate of excretion: Na^+ μEq./min.	K^+ μEq./min.	Cl^- μEq./min.	HCO_3^- μEq./min.	PAH^- μEq./min.	$H_2PO_4^-$ $HPO_4^=$ μM/min.
−33 to −31	Creatinine 1.75 g, PAH 2.0 g, i.v.										
−30	Start infusion creatinine 0.45%, PAH 1% in water at 6 ml/min.										
0- 17	0.9	77	12.6		5.20	85	93	0	0.3	246	0.9
17- 38	0.4	64	12.5	20.3	5.12	40	82	0	0.1	212	—
38- 63	0.9	69	11.3		5.09	24	89	0	0.1	222	0.6
67	Maleic acid 40 mg/kg, brought to pH 6.5 with $NaHCO_3$, i.v.										
63- 86	2.0	68	12.3		5.72	134	115	10	1.1	214	—
86-110	3.5	80	13.4	19.9	6.00	273	156	0	4.5	250	11.7
110-133	5.7	74	10.4	20.5	6.90	288	151	0	38	224	—
133-153	7.2	73	10.5	20.5	6.97	292	131	0	53	221	17.6
153-173	6.2	74	8.6	19.4	7.18	331	117	0	76	222	—
173-193	7.3	75	9.8	19.9	7.37	425	128	0	133	232	39.4

Although animals given maleate alone showed transient impairment of renal function, all promptly recovered and showed no persistent impairment of health or renal function despite repeated dosage.

Berliner et al. Pro Soc Exp Biol Med 75:791—794, **1950**

No evidence of permanent renal injury was found in rats receiving 1.0 ml of 0.1 M maleate per 100 gm body weight daily for periods of 2 to 3 weeks.

Harrison and Harrison: *Science* 120:606-608, **1954**

新聞 （2017）

✓空腹吃致低血糖 未熟荔枝毒死人？

✓荔枝毒死小孩了！人類吃了千百年的東西真的不能吃了嗎?

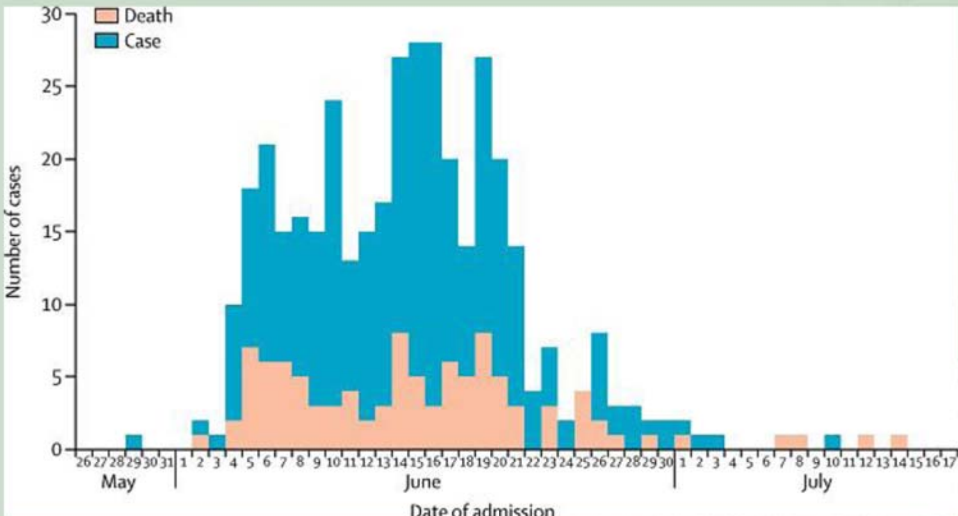
✓印度逾百兒童離奇斃命，死因是空肚吃荔枝！中醫師籲勿過量進食!

THE LANCET Global Health

Volume 5, Issue 4, April 2017, Pages e458–e466

Association of acute toxic encephalopathy with litchi consumption in an outbreak in Muzaffarpur, India, 2014: a case-control study

Aakash Shrivastava et al.



Acute neurological illness by date of hospital admission in Muzaffarpur, May 29–July 17, 2014

印度一個靠近尼泊爾的**Muzaffarpur**縣每逢五、六月的荔枝盛產期，當地的孩童常在清晨發生低血糖與急性癲癇發作。後來在未成熟的荔枝當中發現高濃度的 **次甘胺酸A (Hypoglycin A)**與 **methylenecyclopropylglycine (MCPG)**，小朋友就是吃了過量的生荔枝以為飽餐一頓，沒再吃其他東西就上床睡覺，所以導致凌晨低血糖。進一步分析，他們的尿液有機酸出現了不正常的代謝物，研判是異常代謝物和低血糖合併引發腦病變。

	MCPG (μg/g dry weight)	Hypoglycin A (μg/g dry weight)
1		
Ripe	66·4	74·1
Unripe	220·0	152·0
2		
Ripe	68·0	50·5
Unripe	112·0	136·0
3		
Ripe	44·9	12·4
Unripe	82·1	18·5

MCPG=methylenecyclopropylglycine. Both the ripe and unripe groups contained 6 homogenates.

Table 4: Analysis of hypoglycin A and MCPG in litchi fruit arils in Muzaffarpur, 2014

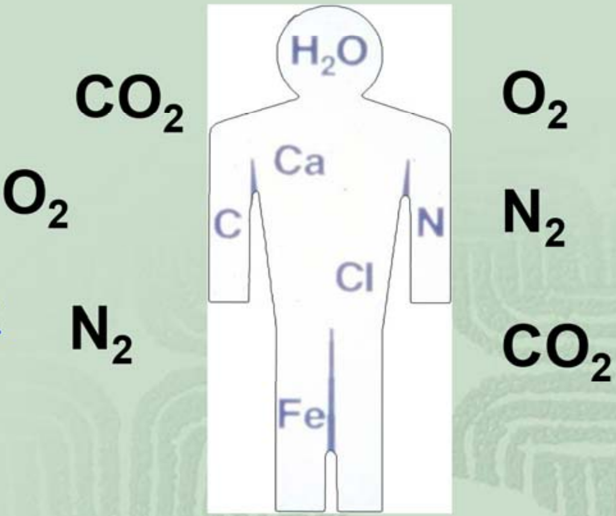
由以上案例可見，近代文明生活的基礎實賴於化學工業的健全發展。我們既然實際上無法避免或拒絕使用接觸化學物質或毒性化學物質，就得真正的認識「它」與正確的使用「它」。

部分毒性化學物質的劇毒效果誠然可怕，但”知識”可以使我們從過去中汲取教訓，學習如何妥善掌握毒性化學物質的技術，發掘並避免預期的危害，減少失誤，降低操作風險。

毒物對生物系統的影響

劑量的重要性

- 人類是由化學物質組成，而我們也一直與這些由自然界或我們自己製造出來的化學物質接觸。



- 人類必需呼吸、
  吃及飲用化學物質以維繫生命。

  水及飲料是化學物質。
  食物也是由化學物質所組成的。
  空氣是一種化學物質組成的混合物。

天然的化學物質並非天生無害；合成的化學物質也並非天生有害。

可以說沒有無害的物質，只有使用物質無害的方法。

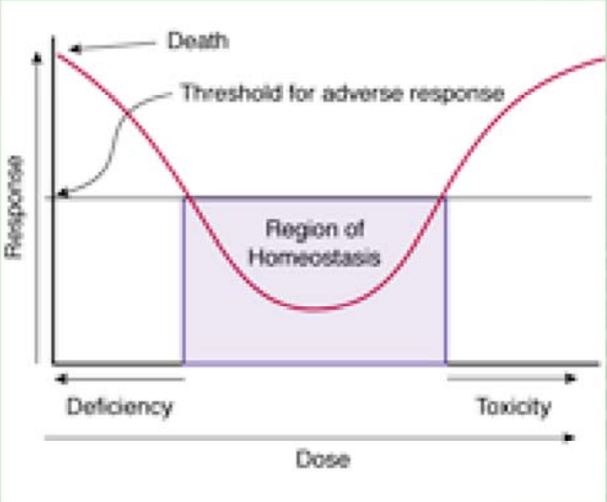
所有物質過量即可能有毒：

一氧化碳：造成缺氧狀態
維生素C： 造成腎結石
水： 造成細胞破裂 (低張溶液)
鹽類： 造成胃癌 (含硝酸鹽、亞硝酸鹽類的加工食品)

Water poisoning (water intoxication)

- 美國有位小姐參加某喝水不上廁所比賽以贏得Wii，而評分標準是 看參賽者喝了多少水，比賽完回家後，悲劇發生了，那位小姐死在自己家中，診斷為水中毒 (water intoxication)。

- 臨床的症狀包括腦部與肺部的組織腫脹，血液裡的鈉離子含量偏低，出現頭暈眼花，嘔吐乏力和手臂腿部肌肉疼痛等，嚴重時會 引起癲癇發作，意識不清甚至重度昏迷死亡。健康的腎臟每小時 最多可排泄1.5公升的水，超過這個攝取量都會危險。



所有物質都有毒，沒有一樣不是毒物，正確劑量可區分一個物質是毒物或是良藥。

~16世紀 帕勒賽瑟思

Paracelsus

"All things are poison, and nothing is without poison; only the dose permits something not to be poisonous."

"The dose makes the poison."

依此觀念，可知“世上沒有無害之物質，但有無害之使用方法”。

即使連水、氧氣等在某些特定情況或劑量下，對人體還是有害的。

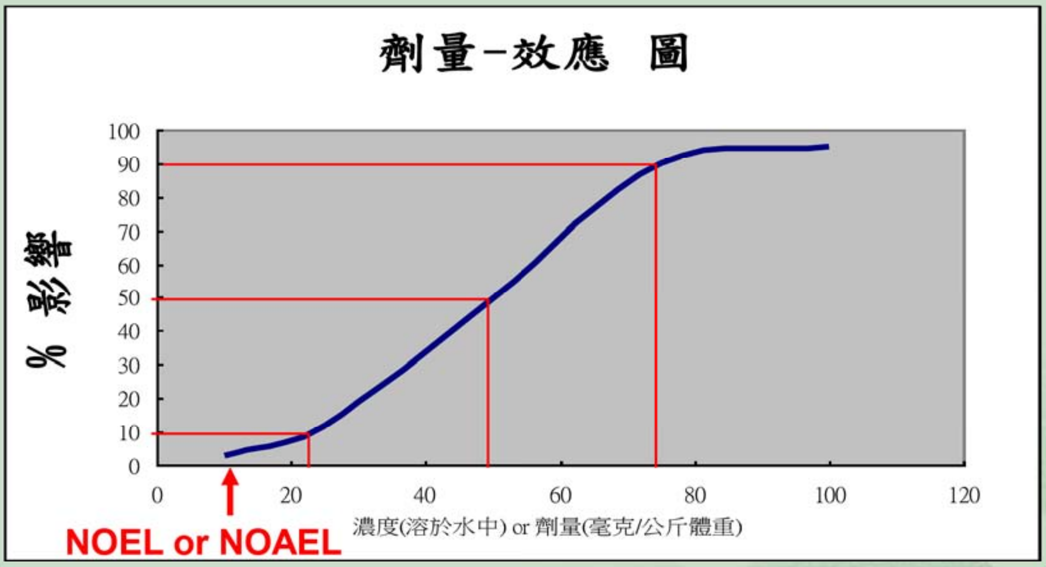
劑量：決定了一化學物質是否有益或有毒!!

劑量-效應關係：

化學物質藉由與細胞的交互作用以改變細胞功能而產生其效應。

劑量及效應是可測量的；而效應的大小是與劑量有關的。所有發生在化學物質與生物系統間之交互作用皆依循著一種劑量-效應關係。

當劑量增加效應也增加；當劑量降低效應也降低。



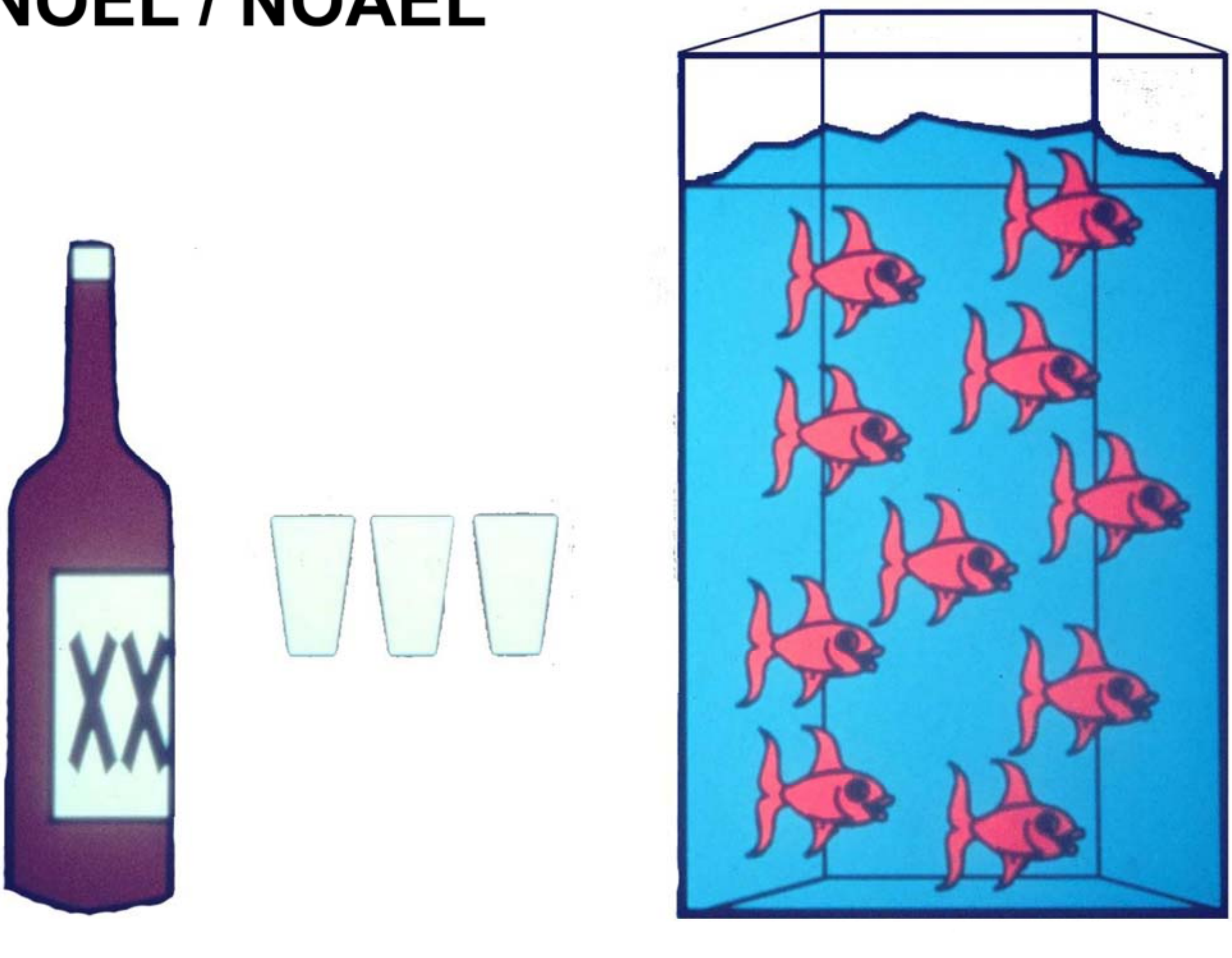
NOEL (No-Observed-Effect-Level) ：無效應劑量或無效應之最低劑量；或**NOAEL (No-Observed-Adverse-Effect-Level)** ：無觀察到不良效應劑量

ED_{10}：引起**10 %** 族群反應之有效劑量。

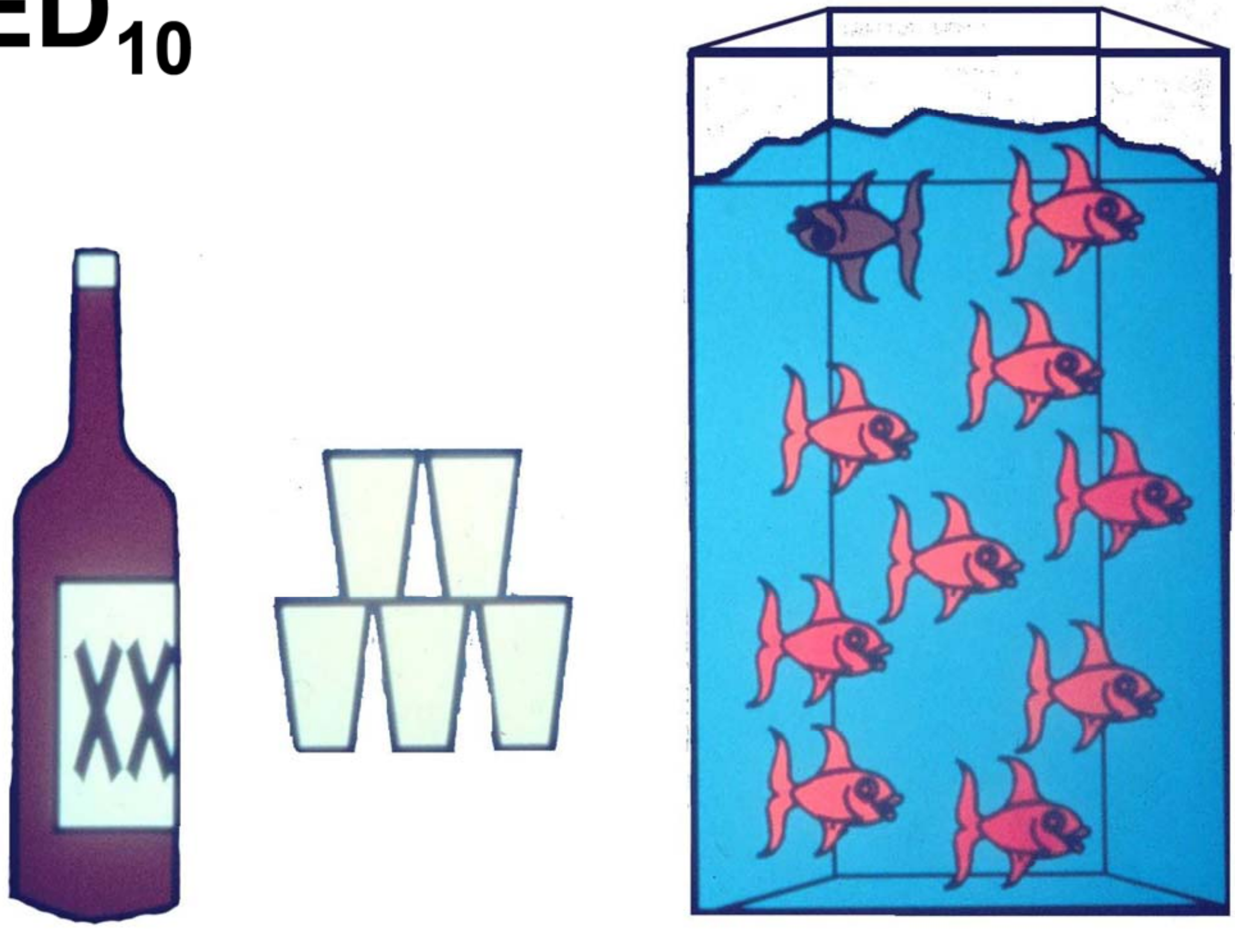
ED_{50}：引起**50 %** 族群反應之有效劑量。

ED_{90}：引起**90 %** 族群反應之有效劑量。

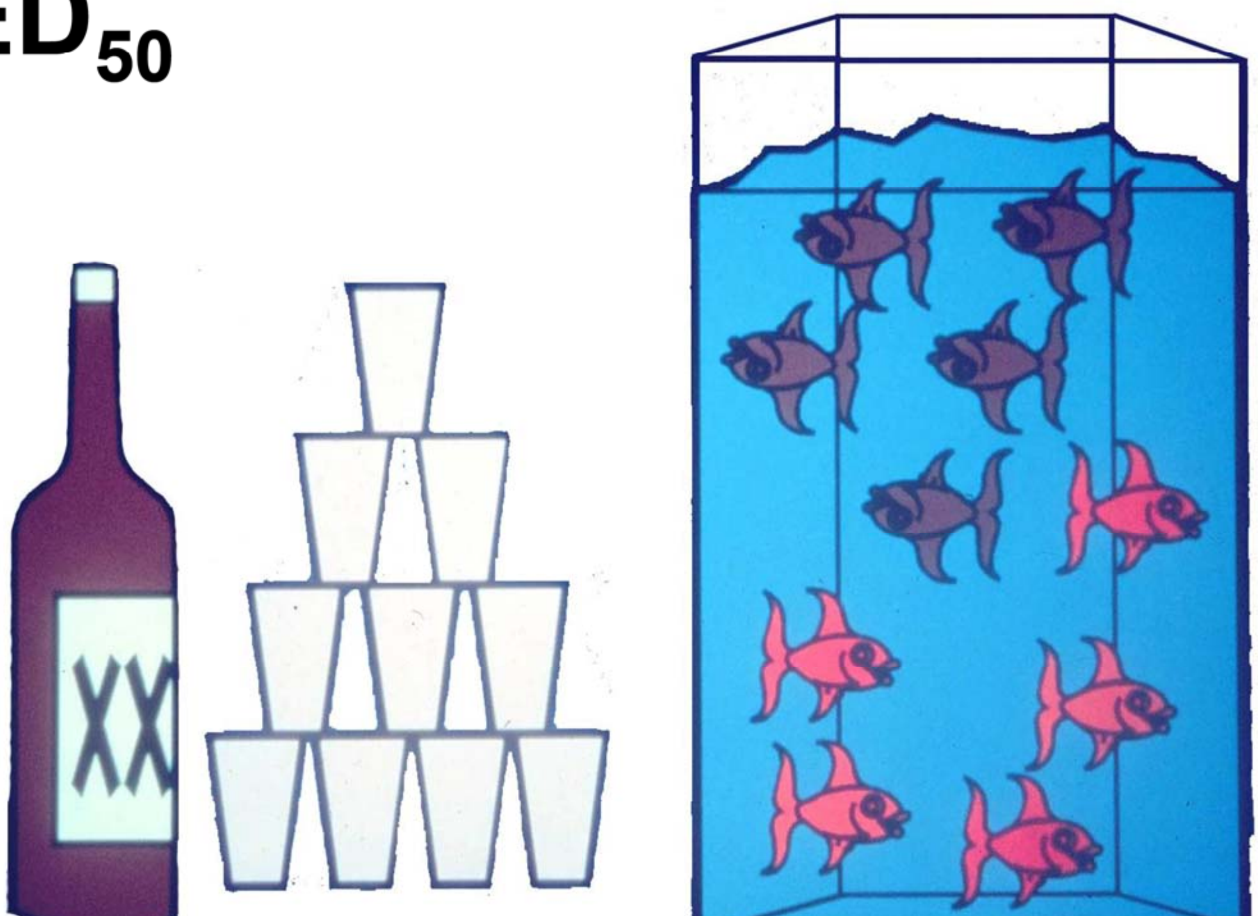
NOEL / NOAEL



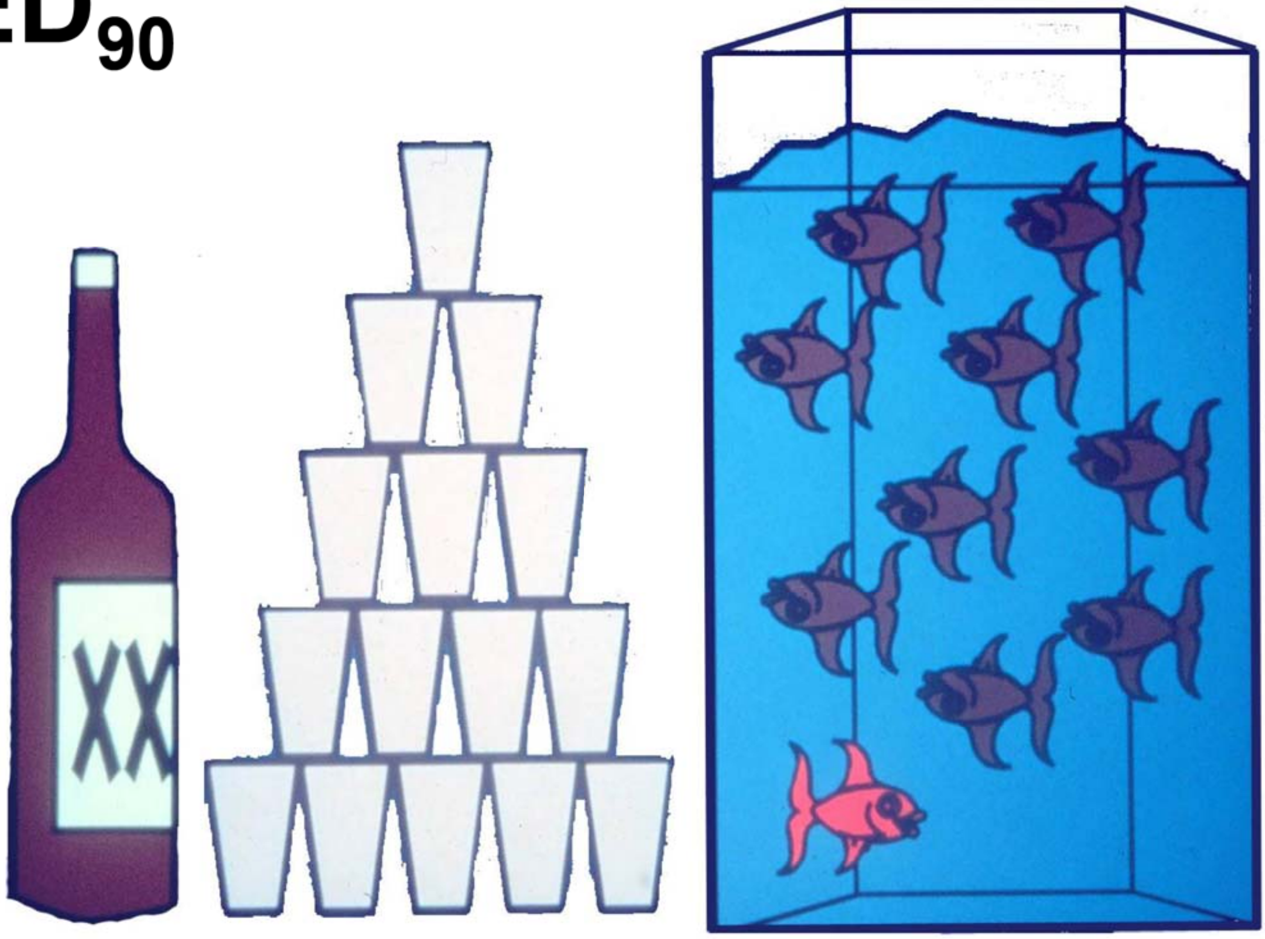
ED_{10}



ED_{50}



ED_{90}



LD_{50}

半數致死劑量。可引起50 % 族群（或實驗動物）死亡之劑量。

	LD50 (mg/kg)	Example
超級毒	< 5	TCDD（戴奥辛）
劇毒	5-50	Picrotoxin
強毒	50-500	Phenobarbital
低毒	500-5000	Morphine sulfate

Approximate Acute LD50s of Some Representative Chemical Agents

Agents	LD50, mg/kg
Ethyl alcohol	10,000
Sodium chloride	4,000
Ferrous sulfate	1,500
Morphine sulfate	900
Phenobarbital sodium	150
Picrotoxin	5
Strychnine sulfate	2
Nicotine	1
d-Tubocurarine	0.5
Hemicholinium-3	0.2
Tetrodotoxin	0.10
Dioxin (TCDD)	0.001
Botulinum toxin	0.00001

毒性測試項目

1.一般(常規)毒性測試，包括急毒性、亞慢毒性及慢毒性測試。

2.致突變性(mutagenicity)測試，包括基因突變、染色體突變及DNA突變的測試。

3. 致腫瘤性(oncogenicity)測試。

4. 致畸胎性(teratogenicity)測試。

5. 神經毒性(neurotoxicity)測試。

6. 其他特殊毒性測試，例如皮膚過敏、眼刺激試驗等。

其中1，2，3，4為一般化學物質都必須經過的測試，經過這些測試方法可確立對特定化學物質進行管理的法規基礎。而5，6則適用於少數在一般毒性測試中已觀察到可能的神經毒性或特殊毒性現象的化學物質。

要完成全部的毒性測試要花5年到6年的時間且索費不貲

毒性測試結果：

- 毒性效應的型態
- 劑量-效應關係
- 決定NOEL或NOAEL值

經由全部證據的分析，可用以評估危險性及安全性

Safe level human may be exposed to:
(人類安全暴露量)

$$\frac{\text{NOEL}}{\text{Safety factor (安全係數)}}$$ (來自實驗動物數據)

安全係數一般取100，甚至1000

代謝基本原理

外來物質在人體的宿命

暴露（如毒性化學物質）：

急性

暴露（如毒性化學物質）：

慢性

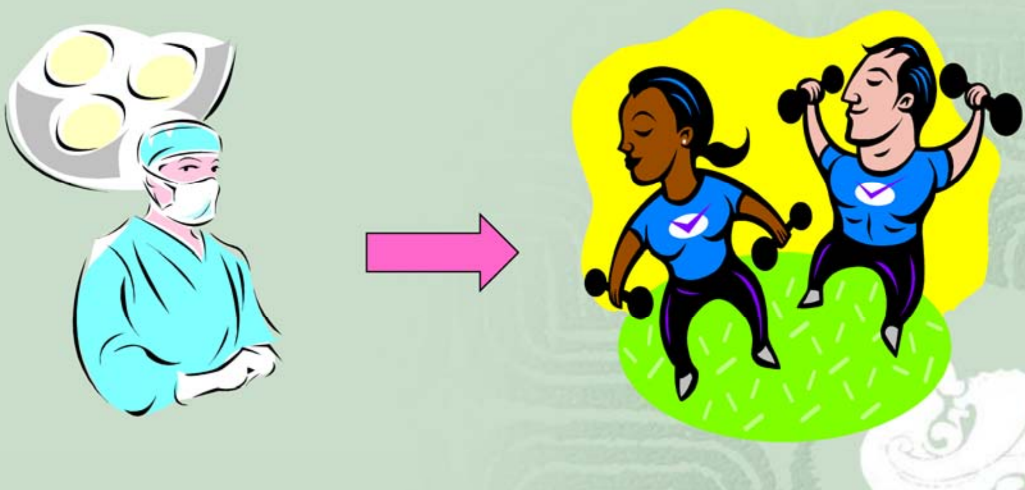
暴露到毒物之方法有二：急性及慢性暴露。
前者通常是指一次大量暴露，如一次吞服大量藥物。後者是指連續低劑量之暴露，累積到一定程度後才產生毒性反應。

動物毒性試驗時急性暴露到毒性發現所需時間甚短，而亞急性暴露以90天為準，慢性暴露一般以1-2年為準(嚙齒類動物為例)。

每日吸收劑量需考慮實際進入體內之量為多少，實際吸收量為多少，有多少量到達標的器官或位置，這些是重要之毒物動力學問題。

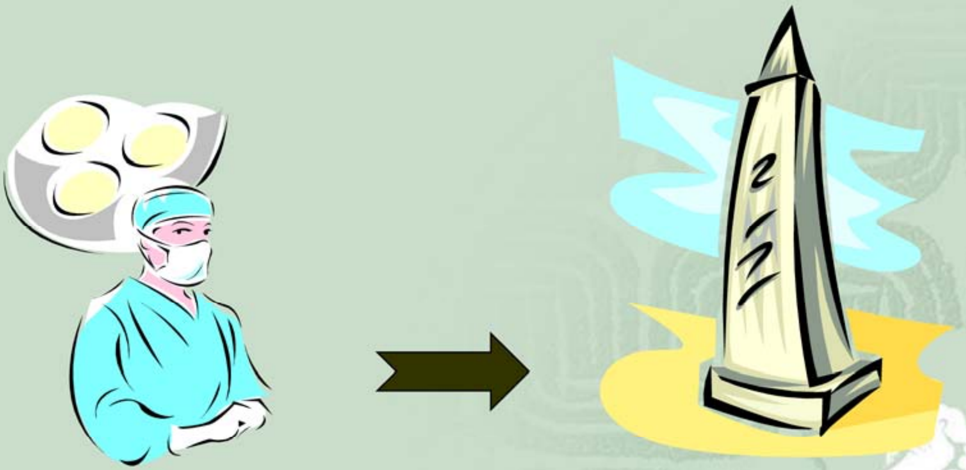
毒性：

可逆



毒性：

不可逆



化學物質在人體的宿命

毒物動力學：

探討身體如何處理化學物質

吸收
分佈
轉化
排泄

吸收：傳送一化學物質由暴露表面至血液循環的過程。

主要的吸收部位

- 胃腸道
- 呼吸道
- 皮膚

暴露途徑：

口服
吸入
皮膚暴露
注射

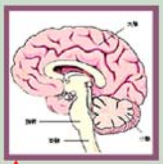
消化	吸入	皮膚暴露
↓	↓	↓
胃腸道	肺	皮膚

血液循環

一旦吸收，化學物質會由血液再移送至全身不同的器官

肝

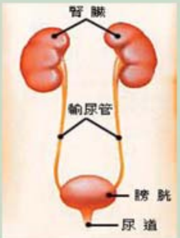
腦



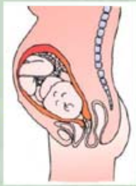
循環系統

其他器官：如肺

腎



胎盤



器官可經由不同的途徑對化學物質產生反應：

可預期的效應：營養、療效

不可預期的效應：毒性

器官毒性：

毒性的目標器官：

神經系統

泌尿系統

呼吸系統

腸胃道

心血管系統

血液

生殖系統

免疫系統

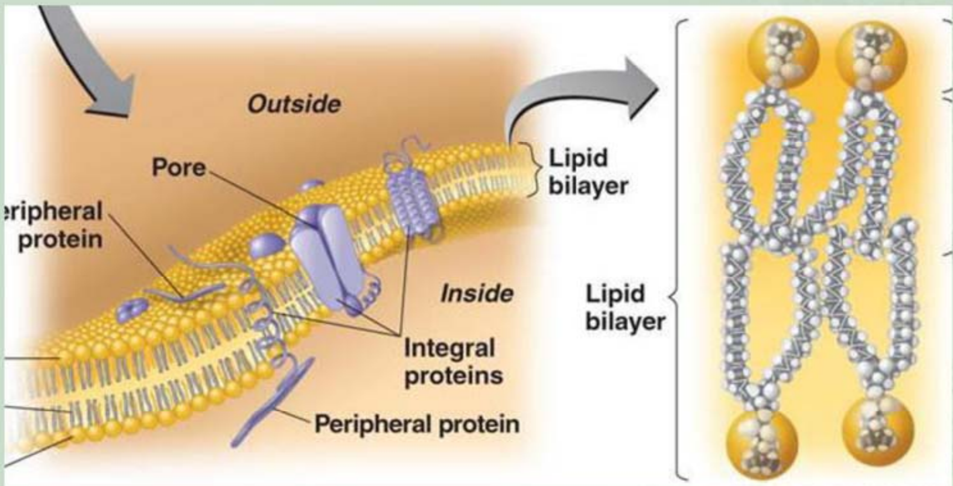
皮膚

大部分產生器官毒害作用的化學物質，並不能引起所有器官之相同程度的毒性，而僅在一個或數個器官產生顯著影響，這些位置被稱為特殊化學物質毒性的標的器官。

這類標的器官不見得是此化學物質在身體最高濃度之處。例如，鉛集中於骨骼，但它之毒性卻是表現於鉛在軟組織中的作用。DDT集中於脂肪組織，但其毒性作用卻不在脂肪組織。

lipophilic (親油) or hydrophilic (親水)？

- 由於細胞膜是雙層磷脂質，因此親油性物質較容易通過細 胞膜，且親油性物質利用脂蛋白來運送並可以儲存在脂肪裡。
- 大多數的毒性外來物是親油性。



脂肪組織

因為許多有機化合物是極易溶於脂肪的，可藉此特性滲透細胞膜和被組織吸收， 因此在身體的脂肪中易聚集親脂性毒物。像可氯丹（chlordane）、滴滴涕、多氯聯苯、多溴聯苯（polybrominated biphenyl，PBB），脂肪組織是個重要的貯存場所。

脂肪組織是個重要的貯存場所。饑餓時，脂肪的快速移動可能造成血漿化學物質濃度迅速增加，因為化學物質會從脂肪組織釋放至血漿，有可能產生毒性。

骨骼

骨骼是氟化物、鉛、鍶、鎘等的貯藏處，例如身體中90%的鉛在骨骼中發現。

毒物沉積在骨骼中不一定有害，鉻即對骨骼無害，但是氟沉澱會造成骨骼氟中毒（skeletal fluorosis）。

毒物可由晶體(骨骼無機鹽的烴基磷灰石（hydroxyapatite）晶體)表面的離子交換或蝕骨作用解離出來，副甲狀腺素促使蝕骨作用增加而提高毒物代謝，導致血漿中毒物濃度增加。

某些化學物質會經轉化（身體內之代謝反應）成為較易排泄的物質

肝及其它器官
解毒作用

毒性較小之代謝產物

腎臟　　肝臟　　肺臟

尿　　膽汁/糞便　　排出的空氣

Metabolism (代謝)：
主要經由肝臟和腎臟中的酵素進行代謝

★ Phase I reaction: biotransformation (生物轉化作用) 主要是加入一個官能基，增加其水溶性。
將一極性反應基（如氫氧基）加在外來物質分子上，以利此分子成為二相反應代謝酶之受質。

★ Phase II reaction: conjugation 加入一個離子或親水性基團(ionic /hydrophilic group) ，形成一個水溶性的 conjugate，大幅增加其親水性 (hydrophilicity)，使其更容易被排出體外 。
將體內的某些物質如醣類、胺基酸等結合（conjugation）至外來物質或其一相反應代謝產物分子上，以形成較具水溶性物質利於排出體外。

一相代謝反應

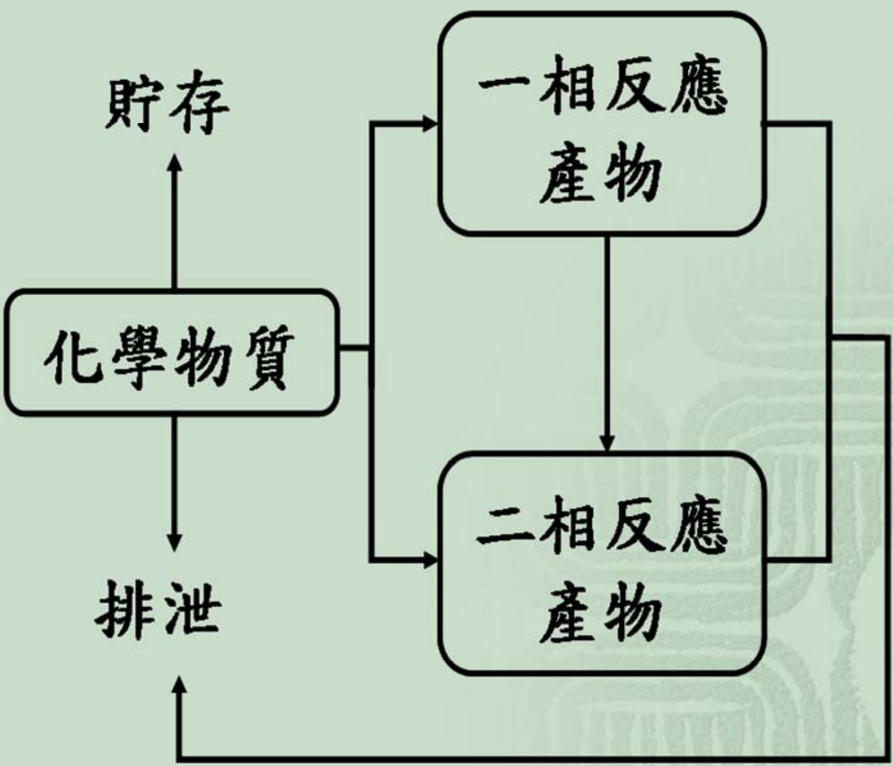
- 氧化反應
  - 微粒體細胞色素P450單氧酶
  - 微粒體FAD (flavin adenine dinucleotide)單氧酶
  - 非關微粒體酵素(粒線體、細胞質中：酒精去氫酶、醛去氫酶、胺基氧化酶)
- 還原反應
- 水解反應
- 環氧加水解反應

二相代謝反應

在經一相代謝反應後的代謝產物或原本即含有羥基、胺基、羧基、環氧、鹵素等官能基的外來物質，可與體內產生之代謝物如醣、胺基酸、麩胱甘肽、硫酸鍵結成較具極性、低毒性，比原化合物易排泄的產物，此即二相代謝反應。

- 葡萄糖醛酸結合反應 (葡萄糖醛酸基轉移酶)
- 硫酸酯結合反應 (例如芳香基磺基轉移酶)
- 甲基化反應（甲基轉移酶）
- 麩胱甘肽(glutathione)結合反應 (麩胱甘肽轉移酶)
- 乙醯化反應（N-乙醯轉移酶）

一相及二相代謝反應

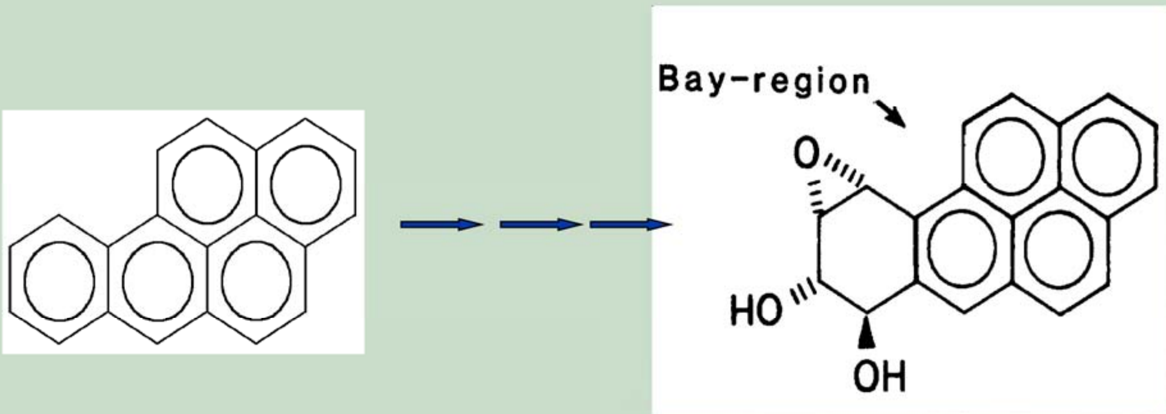


在某些情況下，有些化學物質會轉化成比原來更毒的代謝產物

肝及其它器官
代謝活化

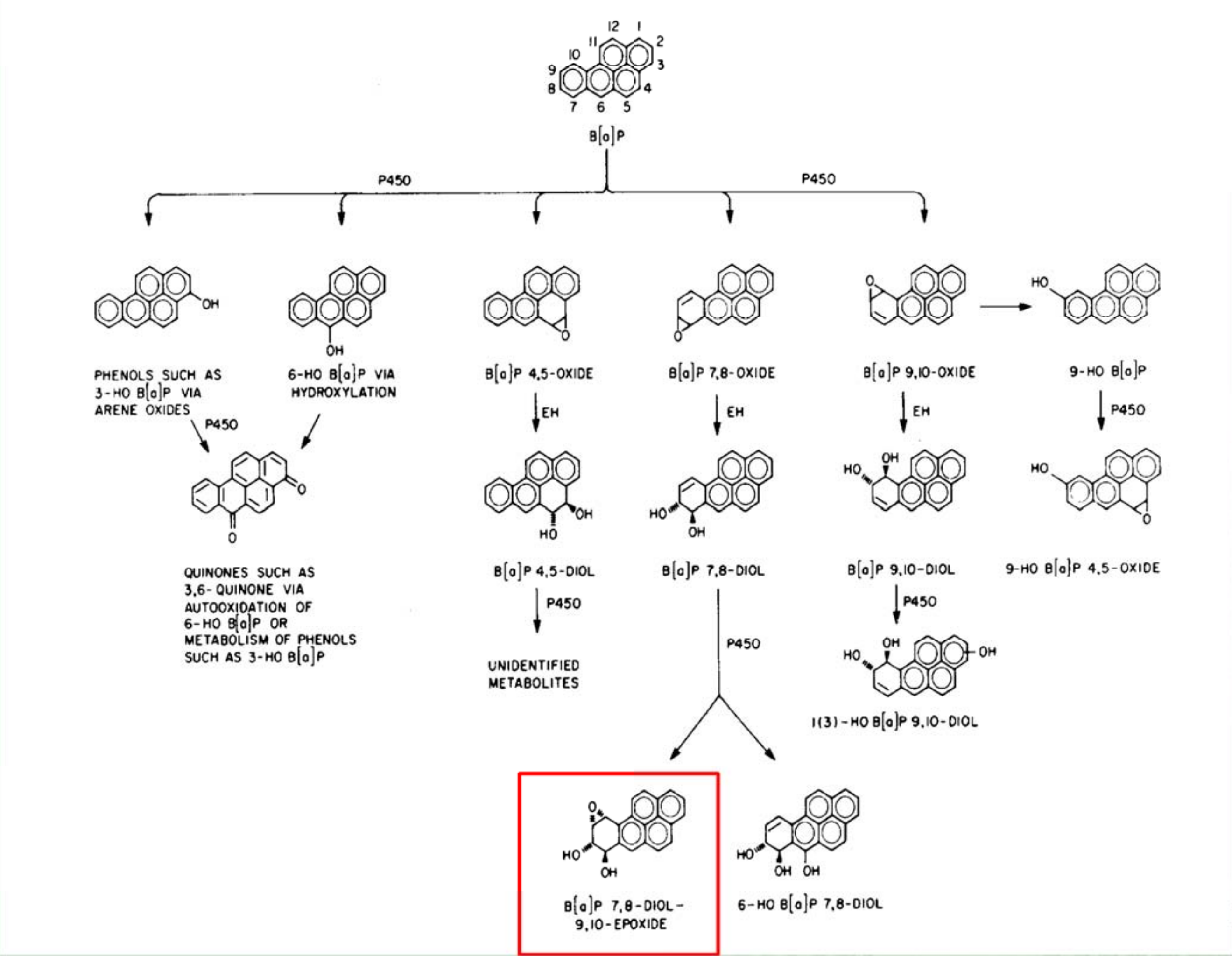
↓

更毒的代謝產物



Benzo(a)pyrene
A polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH)

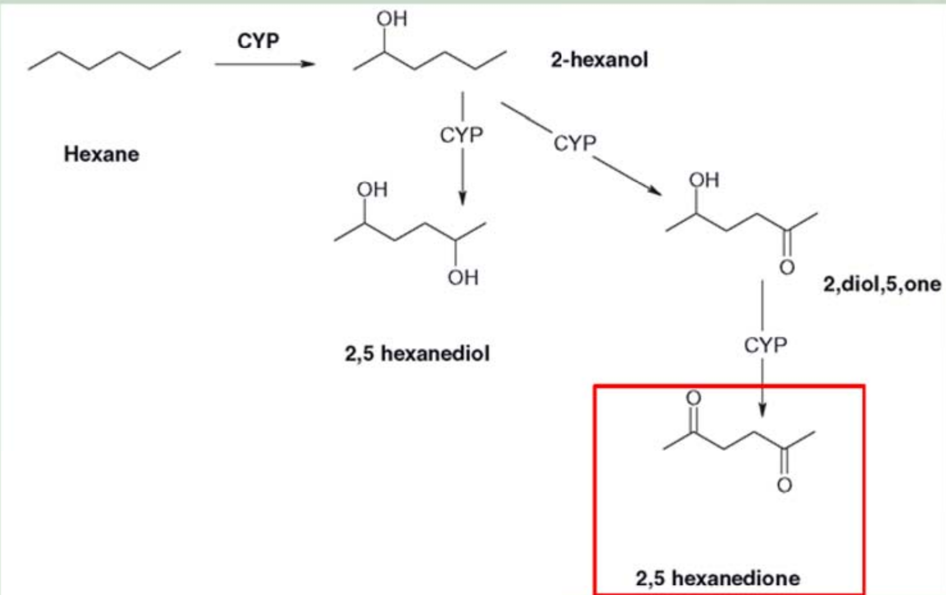
Benzo(a)pyrene 7,8-Diol-9,10-Epoxide (BPDE; an ultimate carcinogen)



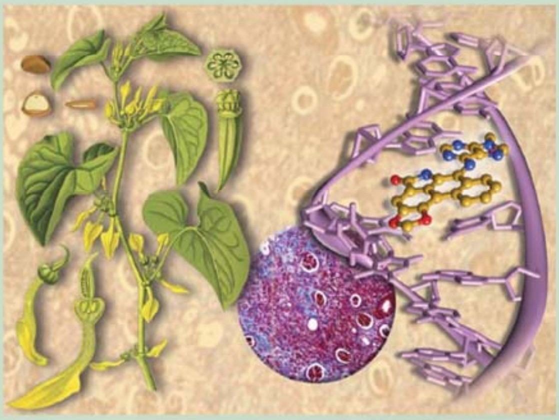
n-Hexane 正己烷

- **Neurotoxicity in animals and human**
  (正己烷引起多發性神經病變)

- **Active intermediate:**
  2,5-hexanedione (2,5-己二酮)



馬兜鈴酸腎病變



Lancet 1993 Feb 13;341(8842):387-91.

Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs.

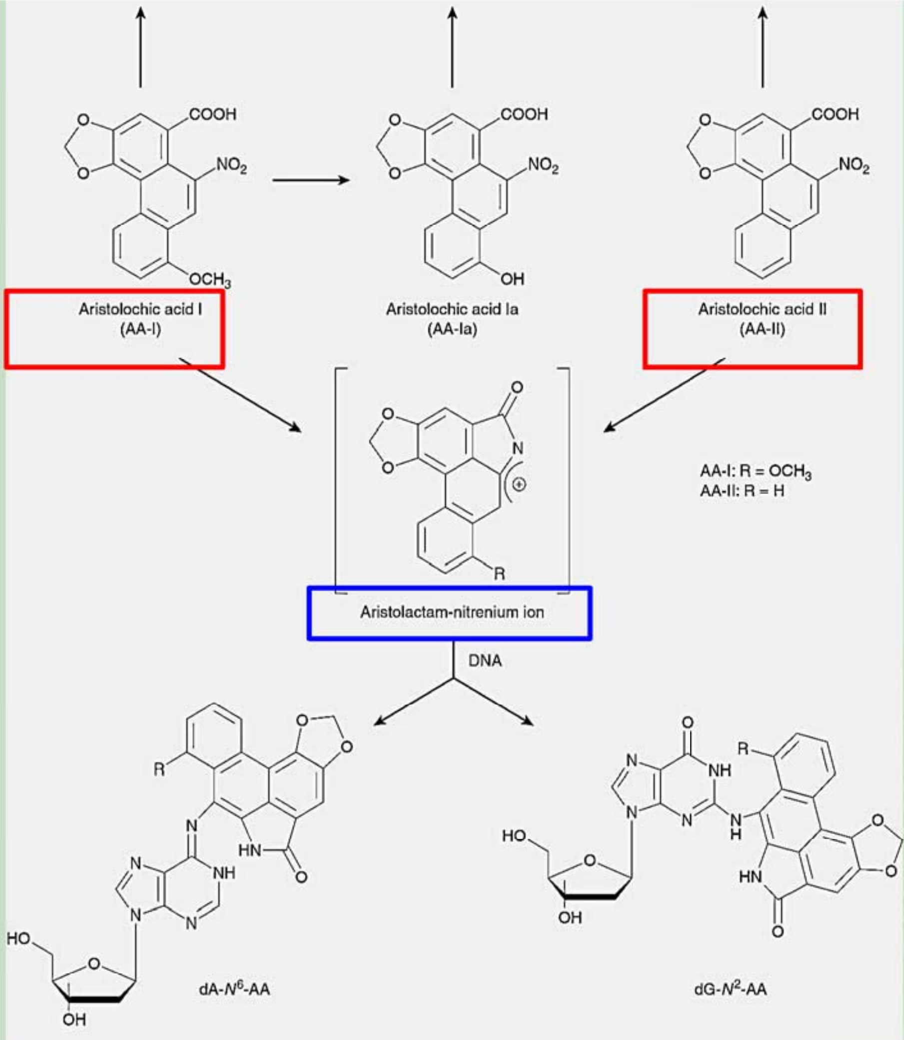
Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C, Abramowicz D, Dratwa M, Jadoul M, Richard C, Vandervelde D, Verbeelen D, Vanhaelen-Fastre R, et al.

An outbreak of rapidly progressive renal failure was observed in Belgium in 1992-1993 and was related to a slimming regimen involving Chinese herbs, namely *Stephania tetrandra* (粉防己) and *Magnolia officinalis* (厚朴). Seventy one cases were registered on January 1994, 35 of whom being on renal replacement therapy.

Two cases of urothelial cancer had been reported in Belgian AAN patients in the later.

The cases of Chinese herb nephropathy have also been found in Indian, U.K., Japan, and Taiwan.

Chemical analyses of the Chinese herbs powdered extracts delivered in Belgium demonstrated a misidentification between *Stephania tetrandra* (粉防己) and another Chinese herb, *Aristolochia Fang-chi* (廣防己), potentially nephrotoxic.



毒理機轉

DNA adducts formed by aristolochic acid not only in the kidney, but also in the ureter.

2003年11月
行政院衛生署公告

公告禁用廣防己、青木香、關木通、馬兜鈴、天仙藤等五種含馬兜鈴酸之中藥材，自公告日起，禁止製造、調劑、輸入、輸出、販賣或陳列，其製造或輸入之業者，並應依規定於三個月內收回市售品。

事實上，不論化學物質本身或其代謝產物都將會被排泄

代謝產物

↓

血液循環

↙ ↓ ↘

肝臟　腎臟　肺臟

↓　↓　↓

膽汁/糞便　尿　排出的空氣

化學物質在人體內的宿命

化學物質

↓

暴露 (接觸) — 皮膚 / 腸胃消化道 / 呼吸

↓

吸收

↓

貯存 ⇄ 分佈 ⇄ 排泄

↓

標的器官 → 解毒

↓

活化

↓

化學傷害

▲ 以上還可以看見毒性物質　　▲ 毒物動力學 (Toxicokinetics)

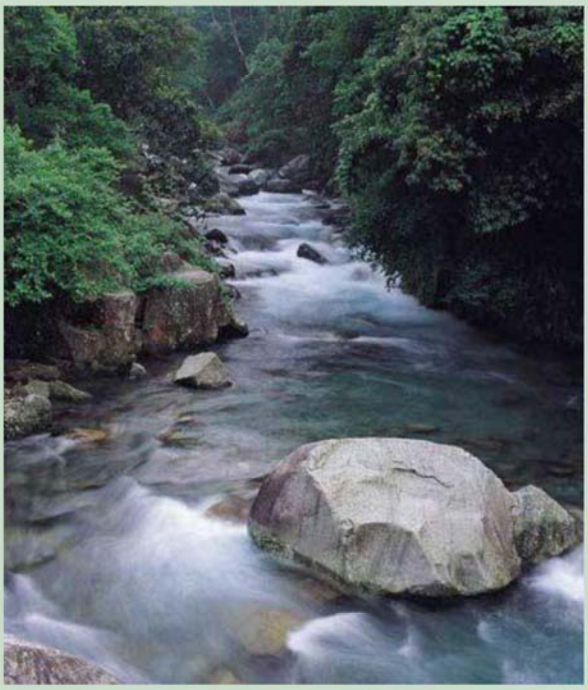
▼ 以下就見不到毒性物質　　▼ 毒物作用學 (Toxicodynamics)

↓

機能組織病變、組織（結構）病變

↓

疾病死亡



Thank you for your attention



2017毒理工作坊

食品中藥物殘留之安全性評估

詹東榮

2017/08/09

1

動物用藥殘留標準範例

藥品名稱				
學名	中文名稱	殘留部位	禽畜種類	殘留容許量（ppm）
Amoxicillin	安默西林	肌肉、肝、腎、脂	牛、豬、綿羊、山羊、家禽類	0.01
		乳	牛	
		肌肉	魚	0.5

2

報告大綱

- 食品中藥物殘留的來源
  - 動物用藥品
  - 寵物的用藥、禽畜養殖的用藥
- 藥物殘留的案例探討
- 食品安全評估的科學基礎
  - 毒理試驗
  - 藥物殘留的安全性評估

3

食品中藥物殘留的來源：
禽畜養殖用藥

4

動物用藥品定義

動物用藥品管理法第三條

- 專供預防、診斷、治療動物疾病之血清、預防劑、診斷劑及其他具有生物藥品效能之藥品。（疫苗）
- 專供預防、治療動物疾病之抗生素。
- 專供預防、治療動物疾病；促進或調節生理機能之藥品。(一般藥品)

5

動物用藥品*vs.* 人用藥品

- 法規：動物用藥品管理法、藥事法
- 主管機關：農委會動植物防疫檢疫局、衛福部食品藥物管理署
- 醫學一體，診治對象有別：動物、人
  - 伴侶動物(寵物)：犬貓兔鼠…
  - 經濟動物：豬雞牛羊鴨鵝魚鱉蝦…
  - 其他：馬鴿子蜥蜴、動物園
- 處方：獸醫師、醫師

6

寵物用藥

台北市家犬十大死因（比率）
1.心血管病（20.8%）
2.腎衰竭（12.2%）
3.癌症（11.3%）
4.消化系病（8.6%）
5.神經系病（8.2%）
6.肝臟病（5.7%）
7.創傷（5.5%）
8.傳染病（5%）
9.呼吸系病（3.2%）
10.多重器官（2.9%）

ETtoday.net

7

寵物以外的用藥—禽畜養殖

- 雞約8千萬，鴨約9百萬，豬約6百萬
- 防治動物疾病，維護動物健康
- 促進生長，改進飼料利用效率
- 提高生產力，降低生產成本
- 提供物美價廉的禽畜產品→高品質

8

人口爆炸與糧食危機

七十億世界人口之困

根據聯合國人口基金會公佈的統計數據預測，到**2011**年**10**月底，地球總人口數將突破**70**億大關。人口呈幾何級數增長，而糧食呈代數級數增長，糧食增長不能與人口的增長

滿足人對動物來源食品的需求
質與量並重的食品供應
工業化的禽畜養殖

9

飼料添加抗生素--生長促進劑

- 影響腸道常在菌產生及數量，增加腸道營養之吸收、減少維持恆定之能量消耗
- 減少腸道病原性微生物，有效的營養利用
- 1951年飼料添加低濃度抗生素，促進小雞生長變成標準飼養管理方法
- 疫苗預防注射控制病毒性疾病
- 抗菌劑及其他化學藥物控制球蟲、線蟲類、黴菌、外寄生蟲、細菌之感染

10

藥物殘留(Drug Residue)

- 有投予動物藥物，就有可能殘留
- 係指預防或治療動物疾病，或為促進生長、改善飼料利用效率，所投予動物之藥品或含藥物飼料添加物殘留於動物體內
- 藥物殘留的檢測
- 微量的藥物殘留：如何認識其風險？
  - 藥物殘留的食品安全性評估

11

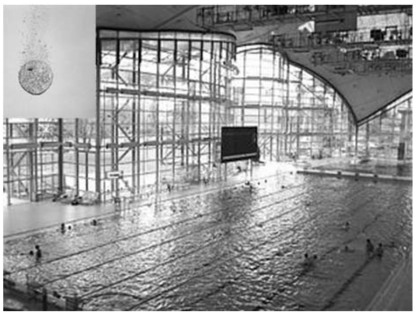
殘留量表示方式

- **ppm（part per million）**
  - **mg/kg**、**10^{-6}**(藥物)/克(肉品)
    亦即「百萬分之一」
  - **1 ppm**表示每公噸產品中殘留某藥物**1**公克
- **ppb（part per billion）**
  - **µg/kg**、**10^{-9}**(藥物)/克(肉品)
    亦即「十億分之一」
  - **1 ppb**表示**1000**公噸產品中殘留某藥物**1**公克

12

ppb「十億分之一」

- 一顆止痛藥普拿疼(0.5克)放入游泳池 (長25、寬17.5、深1.3公尺)，溶解後的濃度約為1 ppb
- 非常低，但不是零



13

液相層析LC/MS質譜

14

藥物殘留(Drug Residue)

- 有投予動物藥物，就有可能殘留
- 係指預防或治療動物疾病，或為促進生長、改善飼料利用效率，所投予動物之藥品或含藥物飼料添加物殘留於動物體內
- 藥物殘留的檢測
- 微量的藥物殘留：如何認識其風險？
  - 藥物殘留的食品安全性評估

15

藥物殘留的國際案例

16

藥物殘留的其他案例

印度長嘴兀鷲的危機 Indian Vulture Crisis

藥物殘留影響環境生態

17

藥物殘留的其他案例

印度長嘴兀鷲的危機 Indian Vulture Crisis

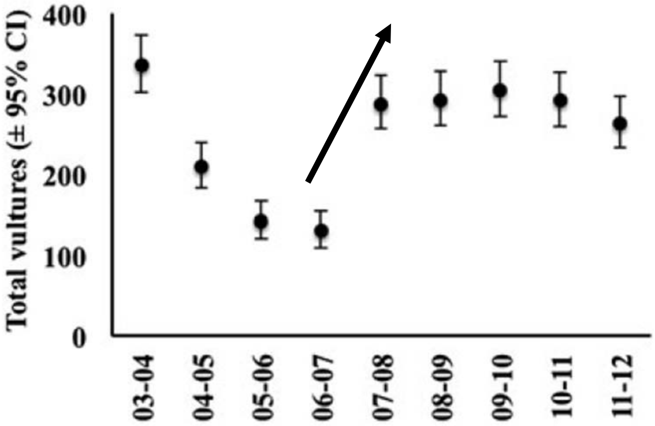
19

解熱、陣痛、消炎藥Diclofenac

- 常用且強效
- 各種疼痛
  - 肌肉痠痛、關節炎
- 也用於經濟動物
  - 治療動物關節疼痛，以延長牲畜的工作壽命
  - 在動物被大量使用，導致體內大量的藥物殘留
  - 兀鷲以動物屍體為食，藥物殘留導致兀鷲大量攝入藥物，引起嚴重的腎衰竭而死亡

Vulture Crisis due to Diclefenac

- 2006廢止許可證，2008年兀鷲數量大幅回升



First evidence that populations of the critically endangered Long-billed Vulture *Gyps indicus* in Pakistan have increased following the ban of the toxic veterinary drug diclofenac in south Asia

M. JAMSHED I. CHAUDHRY, DARCY L. OGADA, RIFFAT N. MALIK, MUNIR Z. VIRANI and MATTHEW D. GIOVANNI

Bird Conservation International / Volume 22 / Issue 04 / December 2012, pp 389 - 397
DOI: 10.1017/S0959270912000445, Published online: 26 October 2012

動物用藥品值得深入探討

藥物殘留學問大

23

食品安全評估的科學基礎：毒理試驗

24

毒理學定義及範疇

- 研究物質對生物體及其他生物系統的毒性作用及機轉
- 定量及評估毒性物質暴露生物體的危害程度
  - 細胞或實驗動物進行傳統毒理學研究
  - 毒性作用機轉的研究
  - 分析化學、臨床毒理、環境毒理
- 制定法律、規定及標準限制或禁止使用
  - ➢法規毒理

25

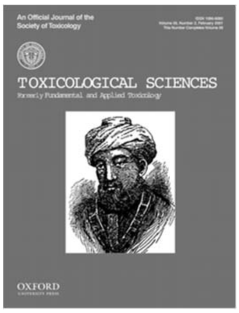
毒理學研究的化學物質範圍

- 醫學用診斷、預防及治療之藥物
- 食品工業的間接或直接食品添加物
- 農藥、生長激素、人工授粉
- 動物用藥品、飼料添加物
- 化學工業之溶劑、組成物、塑膠中間產物、石油產品、紙漿、合成新物質
- 重金屬：冶礦、工業、環境汙染
- 毒性植物或動物性毒素

26

Maimonides邁蒙尼德(1135-1204)

- 西班牙的猶太哲學家及醫師
- *“The Treatise on Poisons and Their Antidotes”*
- 第一本關於對毒物的預防及解毒方法進行嚴謹的評估
  - Bites from mad dogs and snakes
  - Stings of bees, spiders, scorpions
  - Information of herbs used as antidotes



27

毒理學之父

- Paracelsus帕拉塞爾斯(1493-1541)
- 瑞士文藝復興醫師、植物學家、煉金術士
- 首位引進化學物及礦物於醫學用途
- All things are poison, and nothing is without poison; only the dose permits something not to be poisonous

The dose makes the poison!
剤量決定毒性

28

劑量決定毒性--水也會中毒

- 2012年08月09日媒體報導
- 三總今開記者會談俗稱急性水中毒的運動型低血鈉。……多起多喝水造成「急性水中毒」(運動型低血鈉)的案例
- 此病好發於運動逾4小時與1小時飲水量超過1500 c.c.者，過去10年，國外已有10多位馬拉松選手因而死亡

29

Toxicants的定義

- 廣義: 對生物體產生有害作用的物質
- 狹義: 能夠產生有害作用的天然或人工合成的任何化學物質
- 本質: 化學物質達到中毒劑量時便是毒物
- 目前對於毒物的歸類為將危險性較大、少量接觸就可以引起中毒的物質稱為毒物
- Toxicants
  - Toxins: 毒素、有機體代謝產生的有毒物質
  - Poisons: 微量即可造成死亡的有毒物質

30

毒化物依來源或存在分類

- 天然的毒性物質
- 食物內的毒化物
- 空氣中的粉塵、毒性氣體及毒化物
- 有機溶劑
- 重金屬
- 農藥
- 濫用或不正確使用的藥物

31

天然的毒性物質

- 動物毒性物質：河豚毒素、蛇毒、蜂毒…
- 植物毒性物質：尼古丁、嗎啡、黃樟素…
- 細菌毒素：肉毒桿菌毒素等
- 黴菌毒素：黃麴毒素
- 礦物毒素：重金屬如汞、鎘、鉻、鉛、砷等

32

食品內可能存在的毒物

- 食物本身、直接或間接毒化物的汙染
- 食品添加物：防腐劑、色素、糖精…
- 環境、化學性、生物性毒化物之汙染
  - 重金屬、環境污染物
  - 農藥、飼料添加劑（生長促進劑、抗生素等）
  - 生物毒素（肉毒桿菌等）

33

危害食品衛生的可能因素

- 細菌性食品中毒
- 黴菌毒素
- 蕈類毒素
- 植物天然毒素
- 海洋天然毒素
- 食品寄生蟲與病毒

- 食品添加物
- 藥物殘留
- 農藥殘留
- 重金屬殘留
- 食品加工生成物
- 基因改造食品安全性

34

毒理學定義及範疇

- 研究物質對生物體的毒性作用及機制
- 定量及評估毒性物質暴露生物體的危害程度
  - 傳統毒理學研究：實驗動物毒性試驗
  - 毒性作用機轉的研究
  - 分析化學、臨床毒理、環境毒理
- 法規毒理
  - 制定法規及標準
  - 限制或禁止使用

35

毒理學研究的化學物質範圍

- 醫學領域：藥物
- 食品工業：食品添加物
- 農業：農藥、動物用藥品、飼料添加物
- 化學工業：溶劑、組成物、塑膠中間產物、石油產品、合成之新化學物質
- 重金屬：冶礦、工業、環境汙染
- 天然毒素：植物及動物來源之毒素
- 環境毒理……

36

藥物的臨床前安全性試驗

- 安全性藥理(safety pharmacology)
- 單次給藥毒性(急毒性試驗)
- 重複劑量毒性(長時期的慢性毒性試驗)
- 基因毒性、生殖毒性、致癌性、免疫毒性、過敏性、局部刺激性…
- 雖然動物實驗無法完全預期藥物在人體的副作用(如噁心、眩暈、胃灼熱或頭痛等)，但通過動物毒性試驗的藥物在人體試驗中大多數都安全

37

口服急性毒性試驗 (Acute Oral LD_{50} Study)

- LD50: 半致死劑量(median lethal dose)
- 單一劑量經口投予試驗物質後(包含24小時內完成的多次餵食)，對動物之急性毒性
- 有助於重覆劑量毒性試驗時劑量範圍之選擇
- 可顯示該試驗物質的目標器官與遲發之毒性
- 餵食之體積應<10 mL/kg體重，若體積過大，可採多次餵食方式，但須在24小時內完成

38

毒性強度分類

Category	LD_{50}
Supertoxic (mg/kg)	5 or less
Extremely toxic (mg/kg)	5–50
Highly toxic (mg/kg)	50–500
Moderately toxic (g/kg)	0.5–5
Slightly toxic (g/kg)	5–15
Practically nontoxic (g/kg)	>15

LD_{50}: 短時間內暴露的急性中毒反應，並不適合用於食品安全評估

39

LD_{50}

- Sucrose蔗糖
  - **29,700 mg/kg, oral, rat**
  - **> 15 g/kg; practically nontoxic**
- Glucose葡萄糖
  - **25,800 mg/kg, oral, rat**
  - **> 15 g/kg; practically nontoxic**
- Fructose果糖
  - **4,000 mg/kg, oral, rat**
  - **0.5-5 g/kg; moderate toxic**

劑量決定毒性!

40

評估食品的安全性

從NOEL推到 → → → 人的ADI

動物慢性毒性試驗　　代表安全性

(1年以上)　　愈高愈安全

通常無法進行人的毒理試驗

41

慢性毒性試驗
(Chronic Toxicity Study)

- 以低劑量長期(1-2年)給予實驗動物，觀察其對動物所產生的毒性效應
- 測定無毒性顯示之劑量(no-observed-adverse-effect level, NOAEL)
- 常用囓齒類動物
- 觀察臨床症狀與毒性反應
- 臨床病理檢驗
- 組織病理診斷

42

動物飼養與臨床觀察

- 動物房環境與進出管控，動物房保持在適當之溫濕度(如23±2°C及50±10%)，光照12小時周期
- 定期之飼料攝取、體重增減紀錄
- 試驗工作、試驗物質的投與
- 每天觀察動物，記錄動物是否死亡、臨床症狀或其他異常
- 動物如有死亡，應剖檢動物，找出致死原因
- 詳實記錄：動物房相關表單及試驗動物的臨床症狀和異常(例如出現的毒性作用)

43

臨床病理

- 血液檢驗: hematocrit、hemoglobin、erythrocyte count、total and differential leukocyte counts 及凝血因子 (例如clotting time、prothrombin time、activated partial thromboplastin time) 等之測量
- 血清生化檢驗: 血清生化檢驗內容包括電解質的平衡、醣類的代謝、及肝與腎功能指數等
  - alkaline phosphatase、alanine aminotransferase、aspartate aminotransferase、gamma-glutamyl transferase、albumin、bilirubin (total)、creatinine、urea nitrogen 、glucose、phosphorus、Ca、Cl、K、Na、protein (total)
- 尿液檢驗: 顯微鏡觀察尿沈渣，尿液量、酸鹼值與比重，並測量尿液中之protein, glucose, ketones, bilirubin 與 occult blood等

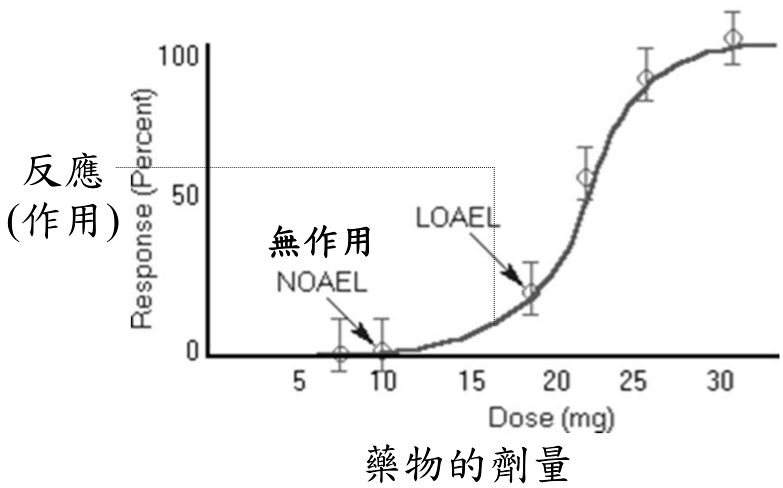
44

組織病理診斷

- 試驗期間死亡的動物須進行解剖，進行肉眼檢察以及組織病理檢查，以找出死亡的原因及毒性變化的性質（如嚴重程度）
- 試驗結束時，對全部存活的動物實施血液學、血液生化學、尿液及眼科檢查。安樂死後剖檢，肉眼觀察組織及器官之變化，並做成組織切片，實施病理學檢查

45

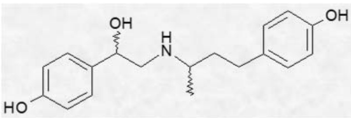
藥物的NOEL/NOAEL



46

藥物殘留的安全性評估

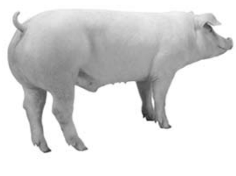
以萊克多巴胺為例



47

動物用藥品的安全性評估

食品安全性



動物安全

職業安全

環境安全

48

動物用藥品的安全性評估

❖毒理安全試驗
- 毒理學研究
- 基因毒性
- 生殖毒性
- 致癌性等

❖殘留試驗
- 吸收和排泄
- 在動物之代謝
- 在人之代謝
- 殘留資料
- 最大殘留容許量(MRL)

49

受體素、瘦肉精

- 受體素：作用於「腎上腺乙型接受體(β-Adrenergic Receptor)」而得名
- 醫學上使用受體素藥品數十種
- 具有提高瘦肉率的效果，俗稱「瘦肉精」
- 萊克多巴胺為飼料添加物，而非治療用藥
- 某些國家核准萊克多巴胺使用於畜牧業
  - 應用於動物之效果和安全性通過審查

50

受體素的主要生理功能

組織	生理功能
心臟(β_1為主)	心跳加速、收縮力增強
平滑肌(β_2為主)：支氣管、血管、子宮、腸胃	支氣管擴張、子宮放鬆、血管擴張、腸蠕動降低
肝臟(β_2為主)	肝醣分解、糖質新生
骨骼肌(β_2為主)	肝醣分解、收縮力增強、增加肌肉重量
脂肪(β_1、β_2、β_3)	脂肪分解

51

β_2受體素的臨床用途

- 致效劑：活化β_2 受體
- 作用：擴張支氣管
- 適應症：氣喘、支氣管炎等肺部疾病
  - Salbutamol沙丁胺醇
  - Terbutaline等十餘種藥物
  - 動物用藥品(馬)
    - 沙丁胺醇
    - Clenbuterol克崙特羅

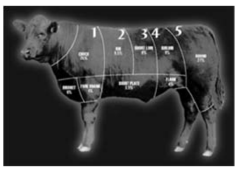
52

萊克多巴胺的研發歷程

- 合成出化合物#31537 (Eli Lilly) 1958
  - 研發支氣管擴張劑，<u>但藥效欠佳</u>
- 促進實驗動物(老鼠)肌肉生長的作用 1970’
- 確認於豬隻也具有類似的藥理作用 1980
- 成立研發團隊(Elanco Animal Health) 1983
- 進行各項研發試驗 1983-1995
- 提出動物用藥品新藥的申請 1985
- FDA核准上市許可 Dec. 1999
- 商品名為Paylean®，俗稱瘦肉精

53

萊克多巴胺應用於動物養殖?



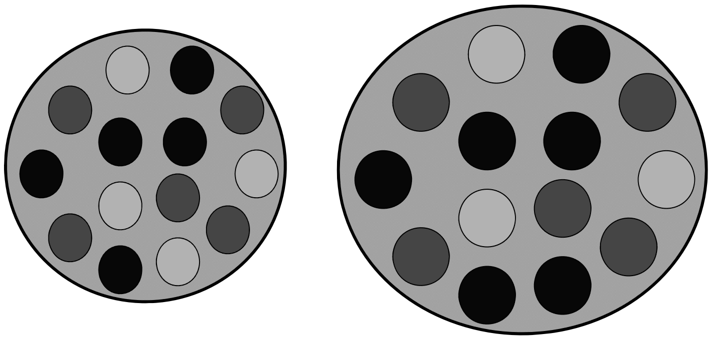
增加肌肉、減少脂肪

提高瘦肉率與飼料效率

提升生產效率(肉品品質)

54

一般飼料　　飼料添加萊克多巴胺



- 肌肉纖維數量維持不變
- 肌肉纖維增大

55

每日可接受攝食量(ADI)

- Acceptable Daily Intake (ADI)一般以慢性毒性動物試驗所得的NOEL計算而得
- 存在食品中的某種物質(藥物殘留)，供人體長期攝食，不致引起任何毒性的安全量
- 計算公式：ADI=NOEL÷安全係數
  「安全係數」考慮因素包括：
  1.不同物種的差異性(對藥物的敏感性不同)
  2.同物種的個體差異性…等

56

評估食品的安全性

從NOEL推到 → → → 人的ADI

動物慢性毒性試驗

安全係數：
考量差異性

57

安全係數—由動物試驗推到人

毒性試驗種類	安全係數
• 慢性毒性試驗	100
• 生殖毒性/致畸胎性	100或1000
• 90天重複劑量毒性	1000

58

計算ADI

- ADI代表在一生中，每人每天最高可攝食而不產生健康風險之劑量，通常以每公斤體重每天攝取量(mg/kg bw/d)來表示
- ADI之計算是從動物試驗所得之NOEL值除以安全係數
- 如果NOEL值是從人體試驗得到時，可以免掉人與動物差異之安全係數，但評估者可依試驗之規模、可信度及標的來訂定合理之安全係數

59

美國對萊克多巴胺的評估

- 大小鼠之致癌性/慢性毒性
- 大小鼠及猴子之亞慢性毒性
- 狗及猴子之慢性毒性
- 大鼠之多世代生殖毒性

- 不同動物種別之毒性試驗結果差異大
- 進行6人試驗
- 依試驗結果認定猴子反應較接近人

依據猴子亞慢性與慢性毒性試驗結果，獲得NOEL為125 μg/kg/day

$$\frac{\text{NOEL}}{\text{Safety Factor}} \quad \frac{125\ \mu g/kg/d}{10 \times 10}$$

安全係數：動物和人之差異及(10)人和人之間的差異(10)

ADI = 1.25 μg/kg bw/day

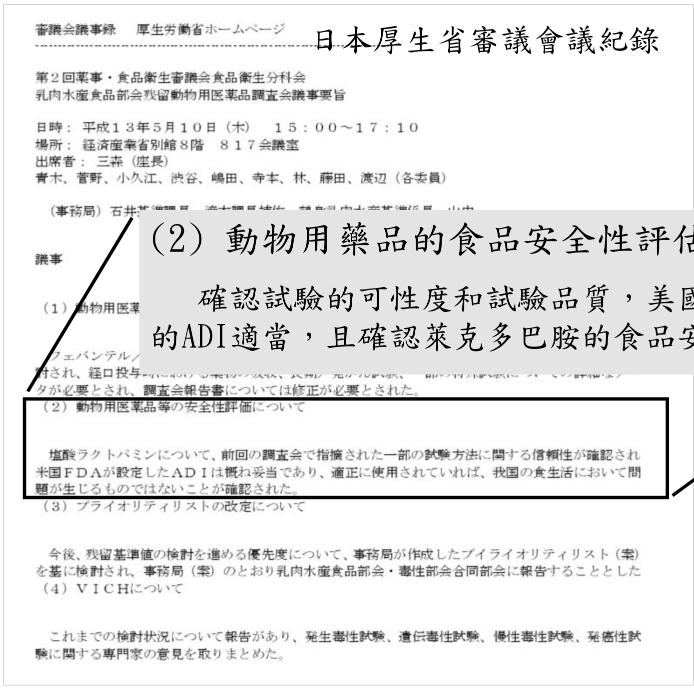
60

日本

- 以猴子1年慢性毒性試驗結果訂定，其NOEL為125微克/公斤體重/天，考慮物種差異10及個體差異10之安全係數100，設定為1.25微克/公斤體重/天
- 考慮國際間慣用之ADI值到最有意義的1位數，因此萊克多巴胺之ADI設定為1微克/公斤體重/天

61

日本厚生省審議會議紀錄


審議会議事録　厚生労働省ホームページ

第２回薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
乳肉水産食品部会残留動物用医薬品調査会議事要旨

日時：平成１３年５月１０日（木）　１５：００～１７：１０
場所：経済産業省別館８階　８１７会議室
出席者：三森（座長）
青木、菅野、小久江、渋谷、嶋田、寺本、林、藤田、渡辺（各委員）

（事務局）石井

議事

（１）動物用医薬

フェバンテル/
討され、経口投与
タが必要とされ、調査会報告書については修正が必要とされた。
（２）動物用医薬品等の安全性評価について

塩酸ラクトパミンについて、前回の調査会で指摘された一部の試験方法に関する信頼性が確認され米国ＦＤＡが設定したＡＤＩは概ね妥当であり、適正に使用されていれば、我国の食生活において問題が生じるものではないことが確認された。
（３）プライオリティリストの改定について

今後、残留基準値の検討を進める優先度について、事務局が作成したプイライオリティリスト（案）を基に検討され、事務局（案）のとおり乳肉水産食品部会・毒性部会合同部会に報告することとした
（４）ＶＩＣＨについて

これまでの検討状況について報告があり、発生毒性試験、遺伝毒性試験、慢性毒性試験、発癌性試験に関する専門家の意見を取りまとめた。

（2）動物用藥品的食品安全性評估

確認試驗的可性度和試驗品質，美國FDA推定的ADI適當，且確認萊克多巴胺的食品安全性

加拿大

- 依據8位心臟衰竭病人之臨床試驗結果
- 認定NOEL為RR form（萊克多巴胺活性最強之異構物）之3.6微克/公斤體重/天，再乘以 4 為萊克多巴胺之NOEL 14.4 微克/公斤體重/天
- 考量個體差異，安全係數取10，獲得口服萊克多巴胺之ADI為1.4 微克/公斤體重/天

63

63

各國萊克多巴胺評估之ADI

國家	評估依據	NOEL（μg/kg bw）	安全係數	ADI (μg/kg bw/day)
日本	猴子毒理試驗結果	125	100	1
澳洲				
美國		125	100	1.25
加拿大	8個心臟衰竭病人的試驗	14	10	1.4

64

64

Codex Alimentarius Commission

- Codex是國際食品法典委員會
- 1963年由兩個國際性組織組成的委員會
  - **聯合國**世界糧農組織(Food and Agriculture Organization, FAO)
  - **世界衛生組織**(World Health Organization, WHO)
- JECFA：食品添加物聯合專家委員會

食品衛生檢驗與動植物檢疫措施(SPS)協定

- SPS協定是WTO貨品貿易多邊協定之一
- 目的在保護人類、動物或植物之生命和健康，免受疫病侵害
- SPS協定包括：
  - 生產標準、檢疫、製程要求、認證、檢驗、測試、與衛生有關之標示

SPS協定之國際組織

- SPS協定委託三個國際組織研討國際標準，作為會員採行SPS措施時之參考規範。此三個組織分別為
  1. 國際食品法典委員會(CODEX)：負責食品添加物、動物用藥品與農藥殘留...之標準訂定
  2. 世界動物衛生組織(OIE)：負責動物健康與人畜共通傳染病項目
  3. 國際植物保護公約(International Plant Protection Convention, IPPC)：負責植物健康項目

67

Codex食品法典委員會

- 宗旨：促進與維護全世界消費者的健康和經濟利益，以及鼓勵公平的國際食品貿易
- 功能
  - 協調國際組織、政府和非政府機構在制定食品標準方面的一致性
  - 制定國際貿易通用的食品衛生標準；
  - 調和各國際組織、政府所制定的國際標準，並納入國際食品標準委員會標準體系；
  - 定期修正已公布的食品標準

68

Codex大會的八部曲

第一步驟：大會考量執行委員會的審查結果，以決定是否建立Codex標準， 決定後則由大會指定的次級團體[食品中動物用藥委員會(CRVDF)]執行後續草案訂定工作

第二步驟：CRVDF納入JECFA的風險評估意見，訂定草案初稿

第三步驟：草案初稿送交大會成員及相關國際組織徵求意見

第四步驟：收回意見並交由CRVDF修訂草案

69

Codex大會的八部曲

第五步驟：修改後的版本送執行委員會審查後，由大會採納成為草案

第六步驟：將草案送交所有會員及相關國際組織徵求意見

第七步驟：再次收回意見並交由食品中動物用藥委員會修改

第八步驟：執行委員會再次審查後送交大會，如被大會採納則成為Codex標準並公布

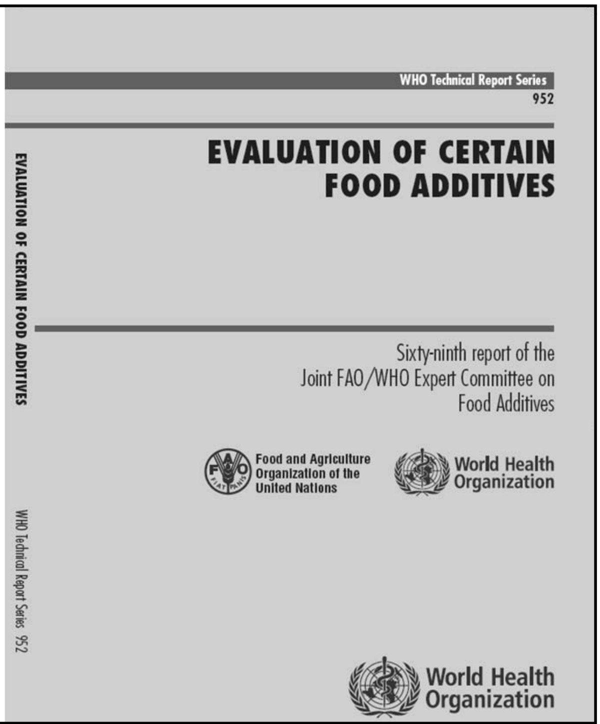
70

JECFA評估食品添加劑

69th Meeting

222 Pages

9 Safety Evaluations
11 Specification Revisions
13 Evaluations of Flavoring Agents



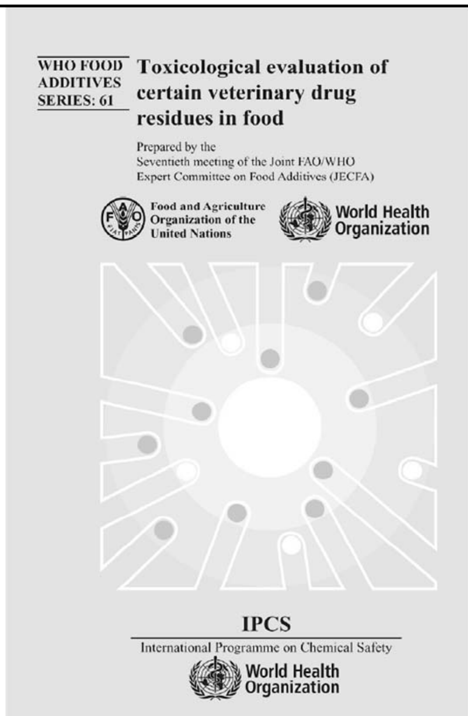
Toxicology JECFA毒理評估

70th Meeting
Veterinary Drugs

248 Pages

6 Chemicals

WHO Publication



WHO Technical Report Series
925

EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUG RESIDUES IN FOOD

Sixty-second report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives

73

WHO FOOD ADDITIVES SERIES: 53

Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food

Prepared by the Sixty-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)

World Health Organization, Geneva, 2004

IPCS—International Programme on Chemical Safety

IPCS INCHEM Home

WHO FOOD ADDITIVES SERIES: 53

RACTOPAMINE (addendum)

2萬多字
的報告

74

食品法典委員會訂定萊克多巴胺MRL

- 2007年Codex大會首次提出萊克多巴胺MRL草案
- 歐盟禁止作為生長促進劑，而無治療目的
- 中國大陸認為萊克多巴胺停藥期不應為0天(依豬隻之試驗結果)，且指出華人經常食用動物內臟之特殊飲食型態應加以考量
- 中國大陸提出豬隻肺臟中殘留的疑慮

75

JECFA評估萊克多巴胺的NOEL

參數	NOEL(mg/人)	μg/kg b.w.
心臟傳導與收縮功能	5	67
	5	67
	5	67
	10	133
收縮壓	10	133
心輸出量	15	200
……..	……..	……..
….	….	….

76

JECFA的評估--安全係數

- 67 μg/kg是由少數(6個)受試者得到
- 考量個體差異的安全係數，訂為10
- 再考量敏感個體(有呼吸和心臟病者)的安全係數，訂為5
- 2項安全係數相乘等於50
- ADI：67÷50 =1.34，取整數1，得到每日安全攝取量為 1 μg/kg → 上限以60公斤計算：60 μg/人/日

77

各國萊克多巴胺評估之ADI

國家	評估依據	NOEL (μg/kg bw)	安全係數	ADI (μg/kg bw/day)
日本	猴子毒理試驗結果	125	100	1
澳洲				
美國		125	100	1.25
加拿大	8個心臟衰竭病人的試驗	14	10	1.4
JECFA	6個人的心血管系統試驗結果	67	50	1
歐盟	認為科學證據不足，無法計算ADI			

78

78

動物用藥殘留標準之訂定

動物用藥殘留容許量(MRL) 訂定公式

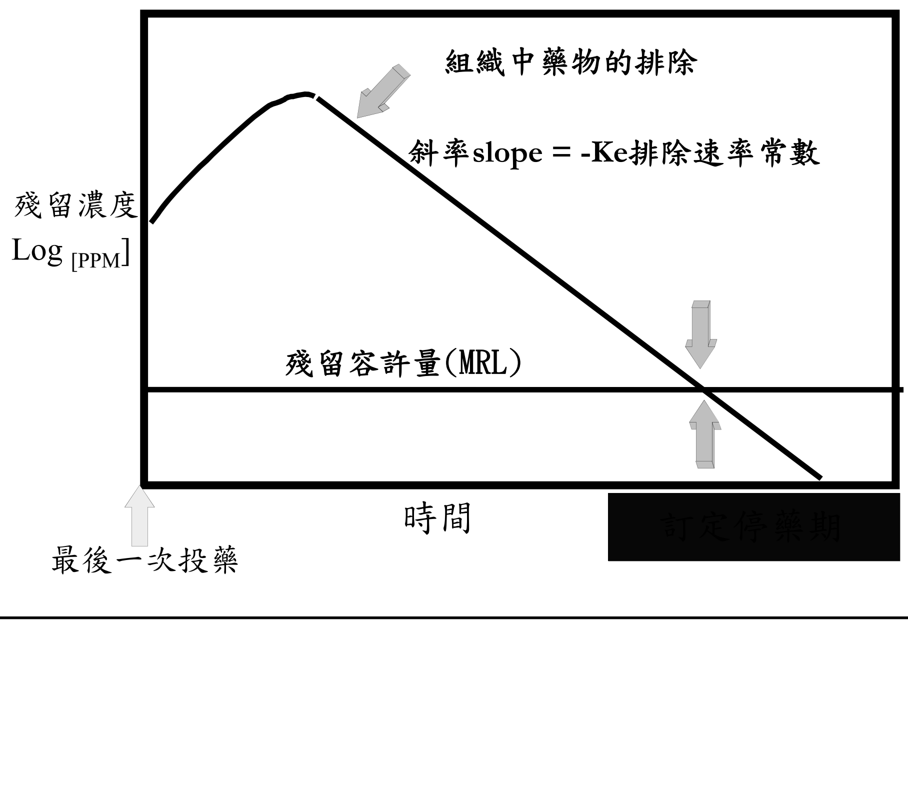
- NOEL：實驗動物無明顯有害效應的劑量
- 安全係數：100-1000
- ADI：人體每日每公斤體重可接受之攝取量

  ADI = NOEL (毫克/公斤體重/日) ÷ 安全係數
- MRL：殘留容許量

  MRL= $\dfrac{\text{ADI (毫克/公斤體重/日)} \times \text{體重 (公斤)}}{\text{國民攝食量 (公斤食物/每日)}}$

79

藥物殘留動力學



肝、腎的殘留

- 肝、腎是代謝藥物的主要器官，而藥物常會有許多不同的代謝物
- 須進行動物的藥物動力學和代謝試驗
  - 肝：指標性殘留物須乘以**5**倍=總殘留
  - 腎：指標性殘留物須乘以**6**倍=總殘留
- 藥物殘留檢驗的指標性殘留物(Marker Residue)是萊克多巴胺，不是代謝物

81

人體每日食物攝取量標準

- 國際慣用的標準(食物籃)
  - 肌肉 300 g
  - 肝 100 g
  - 腎 50 g
  - 脂肪 50 g
  - 蛋 100 g
  - 蜂蜜 20 g
  - 奶 1.5 L

82

飲食攝取的暴露量應加總

- 肌肉300 g、肝100 、腎50 、脂肪50
- MRL: 肌肉10 ppb、肝40、腎90、脂肪10

◆ 肌肉300 g x 10 ppb x 1 = 3 μg
◆ 肝100 g x 40 ppb x 5 = 20
◆ 腎50 g x 90 ppb x 6 = 27
◆ 脂肪50 g x 10 ppb x 1 = 0.5

50.5 μg ≤ ADI

83

WHO Technical Report Series
925

Sixty-second report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives

EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUG RESIDUES IN FOOD

On the basis of the above considerations, the Committee recommended the following MRLs for edible tissues of pigs and cattle, expressed as ractopamine base: muscle, 10 μg/kg; liver, 40 μg/kg; kidney, 90 μg/kg; fat, 10 μg/kg.

These recommended MRLs would result in a theoretical daily maximum intake of 50 μg, or 84% of the upper bound of the ADI, based on a daily food intake of 300 g of muscle, 100 g of liver, 50 g each of kidney and fat.

50 μg是ADI的84%

84

Codex萊克多巴胺攝食風險評估

- 食品法典委員會(Codex)提出牛肉和豬肉的殘留容許量(MRL)
  - 肌肉 10 ppb；脂肪 10；肝 40；腎 90
  - ppb：十億分之一
- 2012大會以表決方式通過
- 依肌肉的殘留標準10 ppb推算，每天食用6公斤的豬肉，10 ppb x 6 kg = 60 μg，為可接受的安全攝取量

萊克多巴胺MRL標準(ppb)

	組織	JECFA	日本	澳洲	美國	加拿大	馬來西亞
豬	脂肪	**10**	10	50			10
	腎	**90**	90	200		140	90
	肝	**40**	40	200	150	120	40
	肌肉	**10**	10	50	50	40	10
牛	脂肪	**10**	10				
	腎	**90**	90		0	100	
	肝	**40**	40		90	40	
	肌肉	**10**	10		30	10	
火雞	肝				450	200	
	肌肉				100	30	

86

TFDA國人飲食暴露健康風險評估

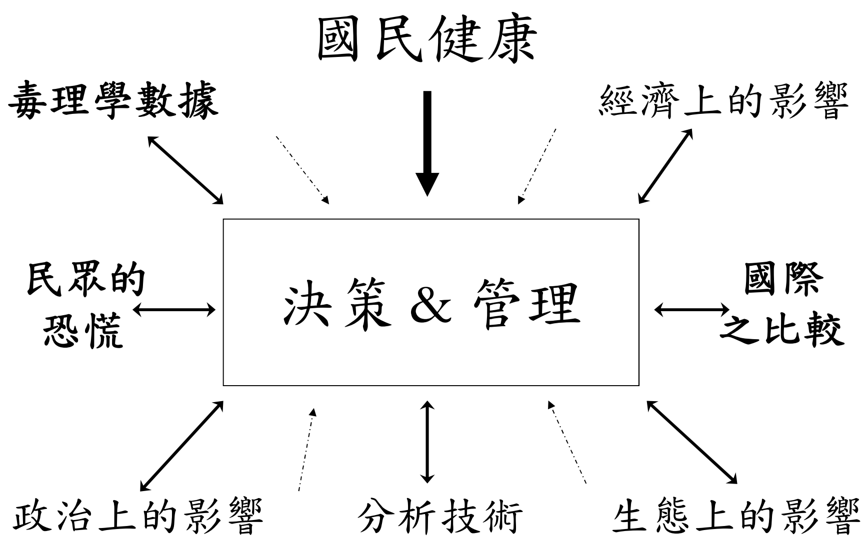
餐別	餐飲內容	生重肉品重量(g)	萊克多巴胺攝取量(μg)	
早餐	漢堡	早餐店豬絞肉排一份50公克	0.5	取最高值：0.9
		Mos一塊牛絞肉排約60公克	0.6	
		麥當勞一塊牛絞肉排約50公克	0.5	
		漢堡王(華堡)牛絞肉排90克	0.9	
午餐	牛肉麵	牛肉約120~150公克	1.2-1.5	取最高值：1.5
晚餐	牛排	連鎖牛排店約300公克	3	取合計之最高值：33.15
	蔥爆牛肉	依一般食譜設計半斤供應4人份，為牛肉絲或牛肉片75公克	0.75	
	炒腰花	一付豬腰子260公克	23.4	
	豬肝湯	一般湯品約使用50公克，月子餐可使用至100~150公克。	4-6	
合　計				35.55 μg

87

結語、食品安全的風險概念

- 「零風險」是理想，現實中是不存在的
- 地球村的食品無國界，殘留標準應與國際規範接軌
- 食品安全評估應基於毒理試驗之科學數據，由NOEL至ADI至MRL
- 加強消費者的風險認知
- 各團體之間的風險溝通

88



89

感謝聆聽、歡迎提問

詹東榮
tonyjan@ntu.edu.tw

90