

2018毒理工作坊

藥物殘留的食品安全性評估

詹東榮

2018/08/06-2018/08/07



動物用藥殘留標準範例

Ractopamine	萊克多巴胺	肌肉	牛	0.01
Robenidine hydrochloride	羅苯嘑啉	肌肉、肝、 腎、蛋	雞	0.1
		脂(含皮)		0.2
Roxarsone (calculated as As)	洛克沙生 (以砷計)	肌肉	豬、雞、 火雞	0.5
		肝、腎		2
		蛋	雞、火雞	0.5

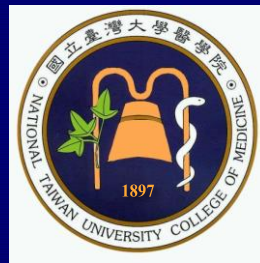
報告大綱

- 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

個人基本資料



學士
中國醫藥大
學藥學系
1988



碩士
臺大醫學
院藥理學
1990

S

MICHIGAN STATE
UNIVERSITY

Ph D, Pharmacology & Toxicology
美國密西根州立大學藥理暨毒理學博士

現職

2011-	臺大獸醫系	教授
2011-	臺大醫院核醫部	兼任研究員
2008-	農委會防檢局	動物用藥品技審委員
2015-	衛福部TFDA	食品衛生安全與營養 諮議委員

經歷

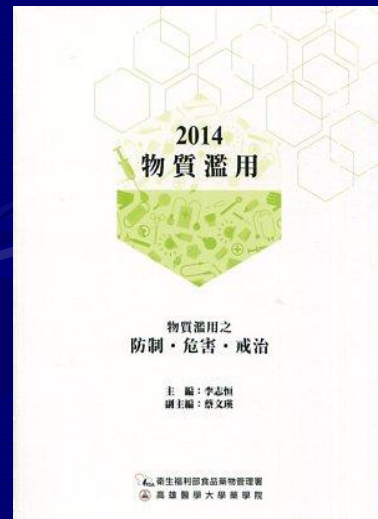
2002-2011	臺大獸醫學系	助理教授、副教授
2004-2006	衛生署	管制藥品審議委員
2010-2013	臺灣獸醫學雜誌	總編輯
1995-1996	原能會核能	助理研究員
2001-2002	研究所	
1992-1995	衛生署藥檢局	技佐、技士

專業證照

1988	衛生署	藥師證書
1991	考試院	公職藥師高考二級
1994	考試院	公職藥師高考一級
2003	原能會	輻射防護員
2003	原能會	輻射安全證書

已失效

專書





食品中藥物殘留的來源：
禽畜養殖用藥

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)

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

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

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



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

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

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
- 包含促進生長、治療與預防疾病
- 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

殘留量表示方式

- ppm (part per million)

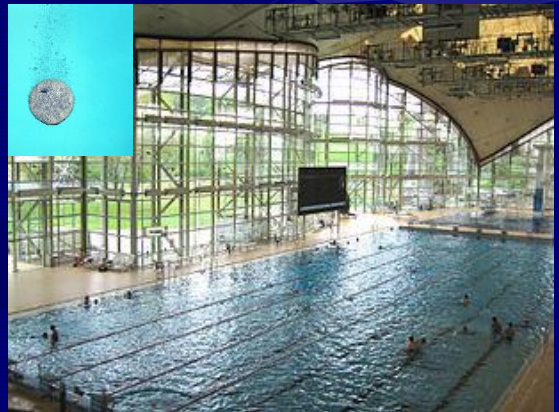
- mg/kg、 10^{-6} (藥物)/克(肉品)
亦即「百萬分之一」
- 1 ppm表示每公噸產品中殘留某藥物1公克

- ppb (part per billion)

- $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 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

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



液相層析LC/MS質譜



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

藥物殘留的國際案例

[關於我們](#) [電子報](#) [網站導覽](#) [捐款](#)



環境資訊中心

TEIA

Taiwan Environmental information Center

印度兀鷹劇減 祆教天葬難為繼

🕒 建立於 2006/09/13

👤 上稿編輯：李育琴

摘錄自9月13日中國時報台北報導

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



photo by 海边的咖啡屋



藥物殘留的其他案例

印度長嘴兀鷲的危機 Indian Vulture Crisis



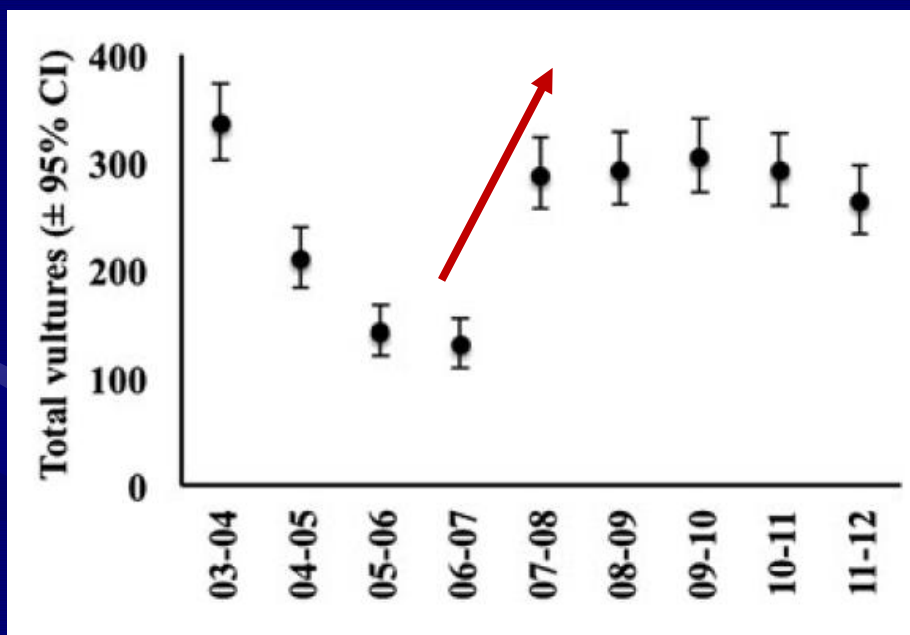
解熱、陣痛、消炎藥 Diclofenac

- 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 Diclofenac

- 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



食品安全評估的科學基礎： 毒理試驗

毒理學定義及範疇

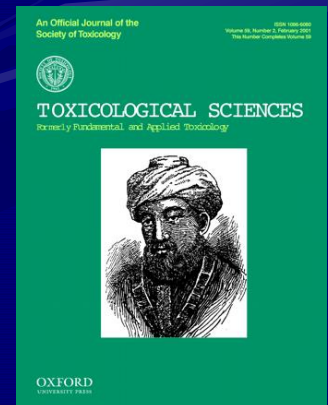
- 研究物質對生物體及其他生物系統的毒性作用及機轉
- 定量及評估毒性物質暴露生物體的危害程度
 - 細胞或實驗動物進行傳統毒理學研究
 - 毒性作用機轉的研究
 - 分析化學、臨床毒理、環境毒理
- 制定法律、規定及標準限制或禁止使用
 - 法規毒理

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

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



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!

劑量決定毒性

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



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

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

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

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）

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

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

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……

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

口服急性毒性試驗 (Acute Oral LD₅₀ 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

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

LD₅₀: 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

LD₅₀

- 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!

評估食品的安全性

從NOEL推到 → → → 人的ADI



動物慢性毒性試驗



(1年以上)



代表安全性

愈高愈安全

通常無法進行人的毒理試驗

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)
- 常用齧齒類動物
- 觀察臨床症狀與毒性反應
- 臨床病理檢驗
- 組織病理診斷

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 $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ 及 $50\pm 10\%$)，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)

臨床病理

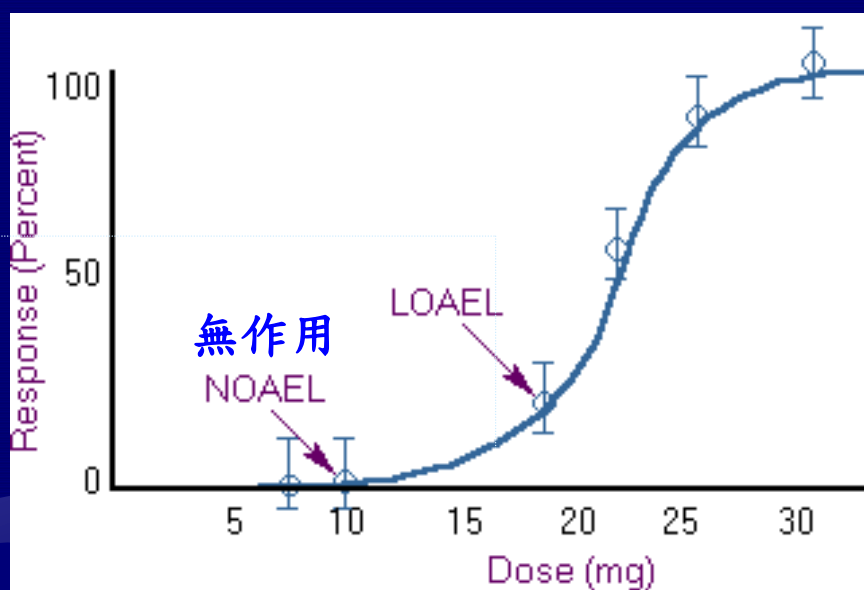
- **血液檢驗:** hematocrit、hemoglobin、erythrocyte count、total and differential leukocyte counts 及凝血因子 (例如 clotting time、prothrombin time、activated partial thromboplastin time) 等之測量
- **血清生化檢驗:** 血清生化檢驗內容包括電解質的平衡、醣類的代謝、及肝與腎功能指數等
 - alkaline phosphatase、alanine aminotransferase、aspartate aminotransferase、gamma-glutamyl 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

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

藥物的NOEL/NOAEL

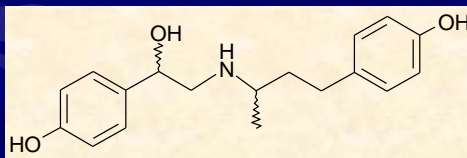
反應
(作用)



藥物的劑量

藥物殘留的安全性評估

以萊克多巴胺為例



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

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)

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

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

β_2 受體素的臨床用途

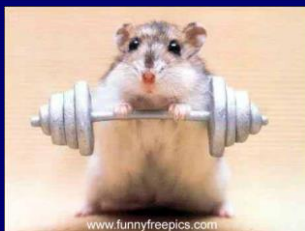
- 致效劑：活化 β_2 受體
- 作用：擴張支氣管
- 適應症：氣喘、支氣管炎等肺部疾病
 - Salbutamol沙丁胺醇
 - Terbutaline等十餘種藥物
 - 動物用藥品(馬)
 - 沙丁胺醇
 - Clenbuterol克崙特羅



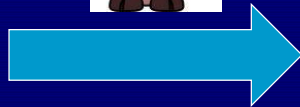
萊克多巴胺的研發歷程

- 合成出化合物#31537 (Eli Lilly) 1958
 - 研發支氣管擴張劑，但藥效欠佳
- 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

萊克多巴胺應用於動物養殖?



增加肌肉、
減少脂肪



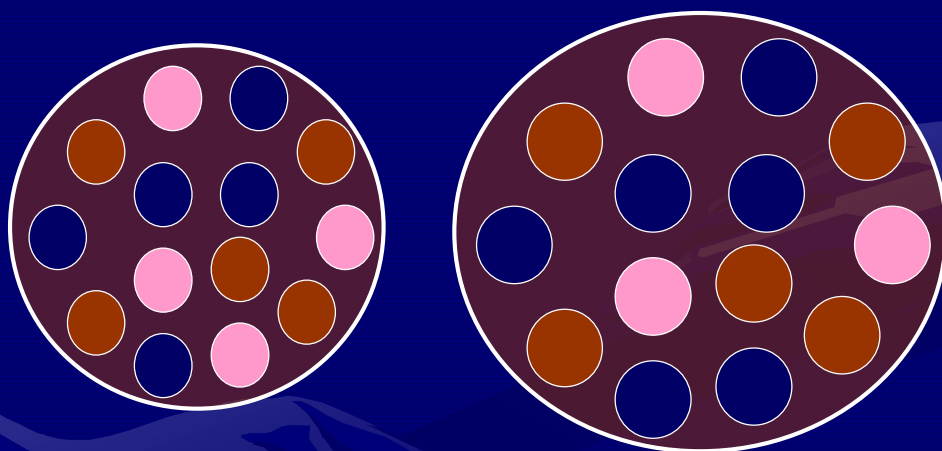
提高瘦肉率
與飼料效率



提升生產效率(肉品品質)

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

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： $ADI=NOEL \div \text{安全係數}$
「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

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

安全係數—由動物試驗推到人

<u>毒性試驗種類</u>	<u>安全係數</u>
• 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

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

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**

ADI = 1.25
µg/kg bw/day

NOEL	125 µg/kg/d
<hr/>	<hr/>
Safety Factor	10 x 10

安全係數：動物和人之差異及(10)人和人之間的差異(10)

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**

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、基準課長、適正課長、残留課長、乳肉水産課長、山中

議事

（1）動物用医薬品

フェバンテル
討され、経口投与
たが必要とされ、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

塩酸ラクタパミンについて、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)のとおりに乳肉水産食品部会・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) 動物用薬品の食品安全性評価

確認試験的可性度和試験品質，美國FDA推定の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

各國萊克多巴胺評估之ADI

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

Codex Alimentarius Commission

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訂國際標準，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...
 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

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

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

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

JECFA 評估 食品添加劑

69th Meeting

222 Pages

9 Safety Evaluations
11 Specification
Revisions
13 Evaluations of
Flavoring
Agents

WHO Technical Report Series
952

EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES

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



Food and Agriculture
Organization of the
United Nations



World Health
Organization

EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES

WHO Technical Report Series 952



World Health
Organization

Toxicology JECFA 毒理評估

70th Meeting
Veterinary Drugs

248 Pages

6 Chemicals

WHO Publication

WHO FOOD
ADDITIVES
SERIES: 61

Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food

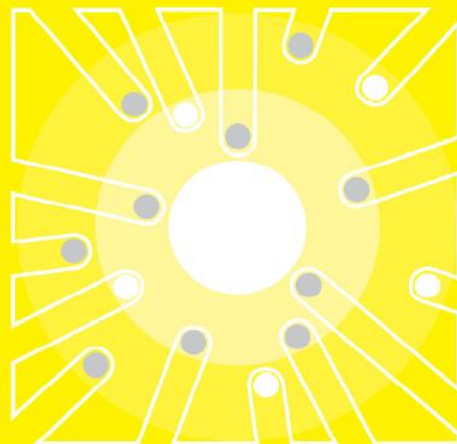
Prepared by the
Seventieth meeting of the Joint FAO/WHO
Expert Committee on Food Additives (JECFA)



Food and Agriculture
Organization of the
United Nations



World Health
Organization



IPCS

International Programme on Chemical Safety



World Health
Organization



EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUG RESIDUES IN FOOD

3. Comments on residues of specific veterinary drugs
 - 3.1 Cefuroxime
 - 3.2 Cyhalothrin
 - 3.3 Cypermethrin and α -cypermethrin
 - 3.4 Doramectin
 - 3.5 Flumequine
 - 3.6 Lincomycin
 - 3.7 Melengestrol acetate
 - 3.8 Phoxim
 - 3.9 Pirlimycin
 - 3.10 Ractopamine

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



WHO FOOD ADDITIVES SERIES: 53

RACTOPAMINE (addendum)

2萬多字
的報告

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

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
收縮壓	10	133
心輸出量	10	133
	15	200

.....

.....

.....

....

....

....

JECFA的評估--安全係數

- 67 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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： $67 \div 50 = 1.34$ ，取整數1，得到每日安全攝取量為 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ → 上限以60公斤計算：60 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$

各國萊克多巴胺評估之ADI

國家	評估依據	NOEL ($\mu\text{g}/\text{kg bw}$)	安全 係數	ADI ($\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$)
日本	猴子毒理試驗結果	125	100	1
澳洲				
美國				
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			

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

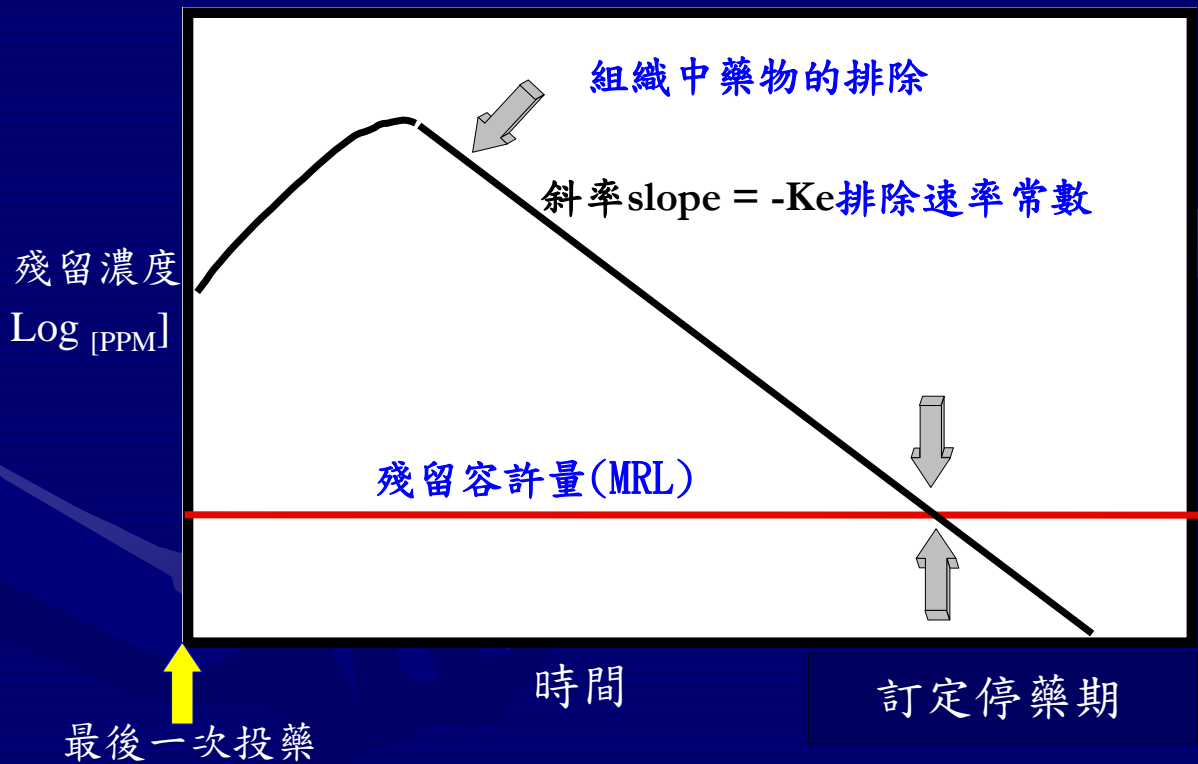
- NOEL：實驗動物無明顯有害效應的劑量
- 安全係數：100-1000
- ADI：人體每日每公斤體重可接受之攝取量

$$ADI = NOEL \text{ (毫克/公斤體重/日)} \div \text{安全係數}$$

- MRL：殘留容許量

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

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

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

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 $300 \text{ g} \times 10 \text{ ppb} \times 1 = 3 \mu\text{g}$

- ◆ 肝 $100 \text{ g} \times 40 \text{ ppb} \times 5 = 20$

- ◆ 腎 $50 \text{ g} \times 90 \text{ ppb} \times 6 = 27$

- ◆ 脂肪 $50 \text{ g} \times 10 \text{ ppb} \times 1 = 0.5$

} $50.5 \mu\text{g} \leq \text{ADI}$



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 μ g/kg; liver, 40 μ g/kg; kidney, 90 μ g/kg; fat, 10 μ g/kg.

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

50 μ g 是 ADI (60 μ g/人/日) 的 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， $10 \text{ ppb} \times 6 \text{ kg} = 60 \mu\text{g}$ ，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	

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

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

國民健康

毒理學數據

經濟上的影響

民眾的
恐慌

決策 & 管理

國際
之比較

政治上的影響

分析技術

生態上的影響

感謝聆聽、歡迎提問

詹東榮

tonyjan@ntu.edu.tw

