

3-單氯丙二醇 (3-MCPD)

鄭維智

醬油為國人日常烹調食物常用之調味品，具有增加食物色、香、味的功能，醬油的主原料為黃豆蛋白，經由微生物發酵或加酸分解後，會被分解為小分子胺基酸、醛、酮或有機酸等呈味成份，豐富了醬油的美味。由於發酵醬油的製程費時，所需成本較高，因此加酸促進蛋白質分解的化學製造方法應運而生，提供了製造醬油的另外一種選擇。然而，化學方法分解蛋白質的製造過程，卻容易產生可能對於動物體產生癌症的 3-單氯丙二醇 (3-monochloro-1,2-propanediol, 3-MCPD)，對人體的健康具有潛在的危險性。消費者對於 3-MCPD 的認識有多少？存在那些疑問？將在以下的問答中一一分析。

Q1：何謂 3-單氯丙二醇？醬油中的 3-單氯丙二醇是如何產生的？

A1：3-單氯丙二醇 (3-monochloro-1,2-propanediol, 3-MCPD) 是化學醬油在其製造過程中所產生的一種化合物。製造化學醬油所使用的原料為脫脂黃豆，雖然名為脫脂，仍殘存有微量的脂肪，這些殘存的三酸甘油酯，在鹽酸的加熱水解作用中，分解產生的甘油氫氧基會被鹽酸的氯原子所取代而形成 3-單氯丙二醇 (3-monochloro-1,2-propanediol, 3-MCPD)。而釀造醬油不經此步驟，因此不會有 3-MCPD 的產生。

Q2：何謂化學醬油？與釀造醬油有何不同？

A2：化學醬油是以脫脂黃豆為原料，不使用微生物釀造的方法，而改以鹽酸進行水解 (亦即酸水解植物性蛋白質)，再經鹼中和、過濾後調製而成，製造時間只需幾天，生產量可隨需求隨時調節。釀造醬油是具有優良香味的含鹽釀造調味料，以黃豆、小麥等為主原料，加入麴菌 (*Aspergillus oryzae*, *Asp. soyae*)，由其產生的酵素，將原料中的蛋白質及碳水化合物加以分解發酵，再經熟成、調煮、殺菌、澄清及過濾而製得。其製造所需的時間長，約四到

六個月，原料的利用率較低，所需的成本相對較高。

Q3：醬油中 3-MCPD 之毒性為何？

A3：經聯合國糧農組織及世界衛生組織所成立之食品添加物專家委員會(the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA)於 2001 年之報告並無 3-MCPD 導致癌症發生的結論，且認定其在實驗動物體內並不具基因毒性。英國致癌委員會 (Committee on Carcinogenicity) 指出，3-MCPD 在動物試驗上會引起癌症；致變異委員會 (Committee on Mutagenicity) 認為 3-MCPD 在體內 (*in vivo*) 試驗中不具有顯著的基因毒性潛力，係非基因毒性的致癌物質。但因該物質仍被認定為加工過程中可避免產生之物質，因此國際間對醬油所含 3-MCPD 之含量，訂有管制限量。

Q4：醬油中 3-MCPD 對健康之危害風險有多大？

A4：食品添加物專家建議每人每日 3-MCPD 之最大容許攝取量為每公斤體重 2 微克，以一個 60 公斤體重成人為例，每人每日 3-MCPD 之最大容許攝取量為 0.12 毫克。以醬油類 3-MCPD 含量為 1 ppm 計算，每人每天須攝取 120 公克以上之醬油連續 70 年後才可能有危害。因此，基於以上風險評估之結果，若以醬油作為調味料，食用量不大，不致因食用醬油而發生立即重大安全危害。

Q5：我國是否對醬油中之 3-MCPD 訂有限量標準？

A5：衛生署於 90 年 9 月 7 日公告有關醬油及以醬油為主調製而成之調味製品(醬油膏、蠔油等)，其 3-MCPD 限量標準為 1 ppm (mg/kg) 以下。

Q6：國際間是否對 3-MCPD 訂有限量標準？

A6：美國政府對 3-MCPD 未訂有限量標準，但食品業者為自我管理，對酸水解蛋白質 3-MCPD 以 1 mg/kg，1,3-DCP (1,3-dichloropropanol) 以 0.05 mg/kg 以下作為品質管制之限量；加拿大對於 3-MCPD 的限量標準，自 2000 年 4 月 1 日起暫定為 1 mg/kg 以下；至於歐盟自 2000 年起對於醬油及酸水解蛋白質之 3-MCPD 限量標準為 0.02 mg/kg 以下。

Q7：1,3-DCP 是否會單獨存在於醬油中？

A7：3-MCPD 與 1,3-DCP 均屬於氯丙醇化合物，其中 1,3-DCP 是經由 3-MCPD 所產生，因此 3-MCPD 存在的地方才會有 1,3-DCP。加拿大、歐盟等國家並未對 1,3-DCP 訂定限量標準。

Q8：國內是否監測市售醬油中 3-MCPD 含量？

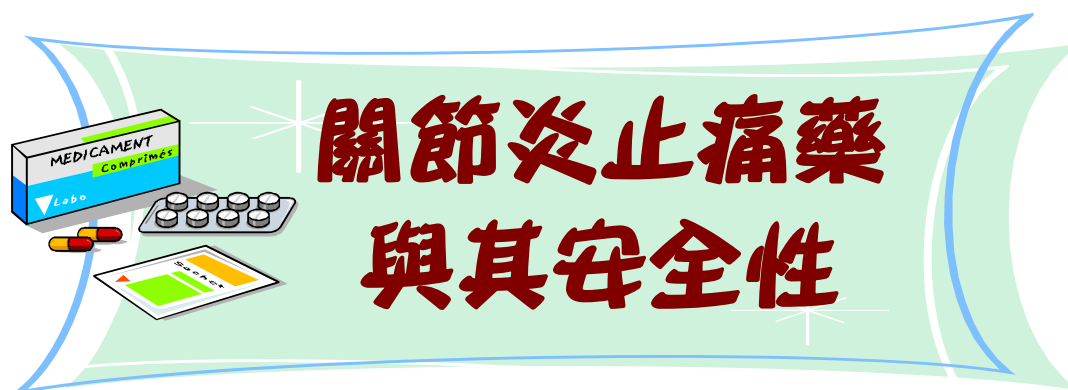
A8：行政院衛生署藥物食品檢驗局於 91 年 2 月至 6 月期間，全面稽查市售國產及進口醬油產品之 3-MCPD 含量，包括醬油、醬油膏、蔭油、蠔油等產品，計有國產 145 家工廠及 13 家進口商，抽驗 212 件，其結果 202 件符合衛生標準，另外 10 件不符合衛生標準，不合格產品均依違反食品衛生管理法第

十條之規定處辦。並責成業者加強製程之改善，降低產品中 3-MCPD 之含量，以符合衛生標準。為瞭解業者是否有徹底改善，於 92 年 6 月及 7 月期間，再次抽驗包括 92 年不合格產品之生產工廠在內，共 31 家工廠所生產之 39 件檢體，其結果均符合衛生標準。以上結果業分別於 91 年 8 月 13 日及 92 年 11 月 26 日由行政院衛生署發佈新聞。

Q9：如何降低化學醬油中 3-MCPD 的含量？

A9：化學醬油中 3-MCPD 的來源為脫脂大豆中殘存的油脂與鹽酸作用而形成，因此只要降低油脂含量，即可減少製造過程中 3-MCPD 的生成，醬油工廠對於原料之油脂管制應列為首要，例如採用釀造專用蛋白粉，因其原料之脂肪含量較低，有助於降低 3-MCPD 的生成。有鑑於國際對於醬油中 3-MCPD 的嚴格管制，國內廠商亦從多方面著手尋求改善之道，包括從成份配方、降低鹽酸濃度、反應時間及加工溫度各方面著手，以降低 3-MCPD 的含量。

新聞連結：<http://www.nlfd.gov.tw>



黃育文

前言

非類固醇抗發炎藥 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, 以下簡稱 NSAIDs) 是廣泛用於治療關節或肌肉疼痛之解熱、鎮痛抗炎藥品。NSAIDs 中屬於第二型環氧酶抑制劑 (cyclooxygenase-2 inhibitors, 通稱 COX-2 inhibitors) 的 rofecoxib (Vioxx, 偉克適) 與 valdecoxib (Bextra), 相繼於 2004 年 9 月與 2005 年 4 月, 因上市後發現有導致心血管疾病之危險, 緊急全球下市, 此舉引發了全球熱烈討論 NSAIDs 藥品的安全性。衛生署核准該類藥品許可證總計有 674 張, 包含已下市的 rofecoxib, 其中 23 張許可證 4 種成分屬於 COX-2 inhibitor。儘管衛生署對藥物的審查制度相當嚴謹, 然而國人特殊用藥習性可能對某些特定藥物因種族差異而有不同反應, 或產生藥物交互作用引發不同之不良反應型態發生, 不管老藥或新藥, 其上市前的短期臨床試驗無法涵蓋長

期用藥的安全性。

為了確保民眾用藥安全，衛生署在 2004 年 11 月緊急評估該類藥品之安全性，並於 2005 年 1 月 10 日以衛署藥字第 0940300972 號公告評估結果，因無證據顯示心血管疾病（包括心肌梗塞、中風、冠心病…等）與偉克適的相關性是藥品類別效應（亦即同類藥品均可能導致類似之不良反應）或單一藥品作用，因此要求所有非類固醇抗發炎藥品中對第二型環氧酶有選擇性抑制者（包括 celecoxib、etoricoxib、valdecoxib、meloxicam 及 nimesulide、nabumetone 及 etodolac 等）均應於仿單中加註有**心血管嚴重副作用**等警語，除非有長期使用之安全性資料，方可提出將前述警語移除之申請。

傳統的 NSAIDs 包括：伊普（ibuprofen）、那普洛仙（naproxen）、待克菲那（diclofenac）、可多普洛菲（ketoprofen）等等，在市場上已銷售三十年之久，最近也有研究報告，亦可能增加罹患心臟病的危險或甚至有致癌性。當然這些都是還未經證實但可能潛在的用藥風險。

VIOXX 與 BEXTRA 下市激盪全球對非類固醇抗發炎藥安全性的重視

非類固醇抗發炎藥中的 rofecoxib 與 valdecoxib，因上市後發現有導致心血管疾病之危險，相繼於 2004 年 9 月與 2005 年 4 月緊急全球下市，衛生署與國際同步在 2004 年 10 月廢止了 rofecoxib 藥品許可證，同時回收市面上所有的藥品並由縣市衛生局陪同藥廠銷毀。美國 FDA，歐盟 EMEA 等先進國家亦針對同類藥品的安全性議題緊急展開風險管理政策討論，同時研擬長期使用之安全性研究計畫。關於心血管疾病與 COX-2 inhibitors 或與 NSAIDs 之相關性研究在世界衛生組織全球藥物安全監視中心（WHO International Drug Safety Monitoring Center, Uppsala, Sweden）、國際藥物流行病學協會（International Society of Pharmacoepidemiology, ISPE）、國際藥物安全監視協會（International Society of Pharmacovigilance, ISoP）等召開之國際會議都有一系列相關研究報告，研究陸續進行中。這些研究多是利用大規模的臨床試驗，或是大型醫療保險資料庫為基礎的藥物安全有關訊號之偵測、分析及評估。而台灣在健保制度下建置的健保資料庫，也成了藥物流行病學研究的最佳利器，因此衛生署藥政處為了降低用藥風險，鼓勵學者專家從事藥物流行病學的研究，挪撥大批經費補助學術機構進行用藥風險分析。

NSAIDs 之藥理機制

NSAIDs 普遍用於止痛及解熱作用，其作用機轉與抑制發炎傳遞物質前列腺素（prostaglandin E2 和 I2，PGE2 和 PGI2）的合成有關。環氧酶（cyclooxygenase）在胃的上皮細胞合成 PGE2 和 PGI2，對於為黏膜有保護作用。環氧酶主要有第一型環氧酶（cyclooxygenase-1，COX-1）及第二型環氧酶（cyclooxygenase-2，COX-2）等二類。阿司匹靈（aspirin）和傳統 NSAIDs（即所謂的非選擇性 NSAIDs），會同時抑制 thromboxane A2 和 PGI2，進而抑制血小板凝集，引起血管擴張並且

抑制血管平滑肌增生，因此容易導致胃腸出血之不良反應；而另一類選擇性抑制 COX-2 的 NSAIDs（統稱為 coxibs）則不會影響 thromboxane A2 的生成，也不影響血小板凝集，所以腸胃道出血的不良反應發生率相對低很多。傳統的 NSAIDs 包括：伊普（ibuprofen）、那普洛仙（naproxen）、待克菲那（diclofenac）、可多普洛菲（ketoprofen）等。而 coxibs 類 NSAIDs 主要有四種：rofecoxib、celecoxib、valdecoxib 與 etoricoxib。

VIOXX 與 BEXTRA 下市的基礎研究

跨國性默沙東大藥廠為開發偉克適的新適應症，結腸息肉瘤（colonic adenomas or intestinal polyps），所進行的“APPROVe（Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx）”臨床試驗發現長期（超過 18 個月）使用偉克適，每天 25 mg 劑量有增加患者罹患嚴重血栓事件（thromboembolic adverse events），包括急性心肌梗塞和中風的危險，且比安慰劑組多出 3.9 倍的危險機率，故而藥廠與美國藥物食品管理局（FDA）於 2004 年 9 月 30 日宣布偉克適自全球下市，繼而又於 2005 年 4 月 7 日另一跨國性大藥廠輝瑞藥廠自願下架 valdecoxib。依據一項研究 parecoxib 併用 valdecoxib 對於冠狀動脈繞道手術患者（coronary artery bypass graft, CABG）之術後緩解疼痛的療效與安全性臨床試驗中，發現 valdecoxib 對於 CABG 患者有增加心血管疾病之危險，且在開始使用 valdecoxib 二星期即引起嚴重皮膚過敏現象（如：史蒂文生氏症，Stevens Johnson Syndrome, SJS 或表皮毒性壞死溶解症，Toxic Epidermal Necrolysis, TEN 等），基於無證據顯示 valdecoxib 較其他 NSAIDs 安全，輝瑞大藥廠同意 FDA 的決定，自願全球下市該藥品。

美國 FDA 於 1999 年 5 月 21 日審查核准 Vioxx 上市，而 valdecoxib 則於 2001 年 11 月 16 日才取得許可證，該二種藥品在臨床使用上備受青睞。因為傳統 NSAIDs 有引起腸胃道出血之危險，而屬 coxibs 類的 NSAIDs 對於胃腸道的毒性大幅降低^[9]，對於有胃腸潰瘍之患者來說，治療上多一項選擇。然而半年內，二個 coxibs 藥品因臨床使用上之風險高過效益，評估後自全球下市。FDA 要求 celecoxib 之原開發廠輝瑞大藥廠應進行長期（5 年）安全性試驗，在長期安全性數據未有結果之前，應於仿單增加臨床試驗結果並載明，服用該藥品有增加心血管疾病或心臟病發的危險（cardiovascular events），醫生應從最低有效劑量開始為病患處方短期治療，在處方 celecoxib 給病患時應告知潛在的風險，並謹慎為患者評估使用 celecoxib 或其他 NSAIDs 類藥品之風險與效益。

美國 FDA 核准上市之第二型環氧酶抑制劑有：rofecoxib、celecoxib、valdecoxib 三種，而 etoricoxib 由歐盟 EMEA 核准上市，我國核准上市的有 rofecoxib（商品名：偉克適，Vioxx）、celecoxib（商品名：希樂葆，Celebrex）、etoricoxib（商品名：萬克適，Arcoxia）。經過我國藥物安全監視制度積極的危機處理，目前於臺灣僅剩下 celecoxib 及 etoricoxib 二種，而其中萬克適雖已於 2004 年 5 月取得藥物許可證，但尚未上市販售，因此目前在國內使用

的第二型環氧酶抑制劑僅有希樂葆。然而其他類似藥品，優先選擇抑制第二型環氧酶 (preferential COX-2 selective inhibitors) 之非類固醇抗發炎藥包括：meloxicam 及 nimesulide 及 etodolac 等成分製劑，長期使用之安全性急待進一步評估。

傳統的 NSAIDs 也面臨風險評估

繼 rofecoxib、valdecoxib 及 celecoxib 之引起心血管疾病導致猝死之不良反應後，在市場上已銷售三十年之久的 naproxen 經研究發現，亦可能導致增加罹患心臟病的機率^[5, 10]。Naproxen 和 celecoxib 屬不同次分類的非類固醇類抗發炎藥，最早 (1976 年) 在美國是需醫師處方箋才能使用的藥品，自 1994 年 FDA 核准不需醫生處方箋，改以非處方藥 (over-the-counter, OTC) 列管。FDA 於 2004 年 12 月 20 日發布消息：終止一項正由美國國家衛生研究院 (NIH) 進行探討 developing Alzheimer's disease 病人使用 NSAIDs 效果之臨床試驗。因試驗發現實驗組與對照組比較，有較高心血管疾病之危險，故暫時停止該項臨床試驗，並發布用藥安全資訊提醒病人服用 naproxen 時，建議每天服用劑量不超過 220 mg，且不可連續使用超過十天。Naproxen 在臺灣之管理類別屬於「須由醫師處方使用」，用藥風險相對較低，但是仍缺少國人用藥安全資料。

使用 NSAIDs 常見的不良反應

大多數非類固醇類抗發炎藥，可以解除輕度到中度的發炎疼痛，該類藥品大部份由肝臟代謝，以其代謝物的型式結構由腎臟排出。由於非類固醇類抗發炎藥會抑制前列腺素的合成減少腎血流，因而使得腎功能減弱。因此長期服用非類固醇類抗發炎藥的病人，除可能出現出血、潰瘍及穿孔等嚴重腸胃不良反應，亦可能產生肝、腎之不良反應；沒有腸胃道症狀的病人，若須長期服用非類固醇類抗發炎藥時亦應注意。

藥物流行病學建構低風險用藥之依據

原先普遍被接受的理論，認為 PGI₂ 主要是由 COX-1 合成，然而後來的老鼠及人類實驗，推翻原先的假說，COX-2 才是合成 PGI₂ 的主要來源。這可用來解釋 coxibs 抑制劑雖僅抑制 COX-2 有關的 PGI₂ 就會使血壓升高，加速血管硬化，加大血栓反應造成心肌梗塞 (myocardial infarction) 或硬化之栓塞破裂導致中風 (thrombotic stroke)。儘管衛生署對藥物的審查制度相當嚴謹，然而國人特殊用藥習性可能對某些特定藥物因種族差異而有不同反應，例如臺灣 B、C 型肝炎帶原者較其他國家偏多，藥物性肝炎也相對較其他國家嚴重。藥物交互作用引發不同之不良反應型態，不易由藥品上市前的臨床試驗 (Phase III clinical trial) 發現。因為實際上民眾用藥的行為、習慣、環境與藥品上市前的臨床試驗有很大的差異。台灣民眾使用中草藥的頻率高過於其他國家，我們甚至不知道中藥成分與西藥成分之間是否有藥物交互作用發生，因此衛生署近幾年來更積極

推動上市後藥物安全監視 (Pharmacovigilance)，而藥物流行病學 (Pharmacoepidemiology) 更成為建構低風險用藥環境極為重要的依據。

主動藥物安全監視與風險管理

Vioxx 及 Bextra 上市後因產生不良作用而下市，Rofecoxib 於 1999 年上市後，仍繼續進行該藥品長期使用在胃腸道的安全性評估研究，稱之為 VIGOR study (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research)，以風濕性關節炎患者需投予 rofecoxib 50 mg 的每日劑量治療之患者為受試對象，以 naproxen (1,000 mg/day) 為對照組，比較二種 NSAIDs 藥品在胃腸道之長期安全性，在這 8,000 受試者的大型研究計畫中，發現投予 rofecoxib 組明顯比投予 naproxen 組有較易引致心血管疾病之危險，但因為這一研究計畫缺少安慰劑對照組因此無法確認試驗結果差距，是 rofecoxib 增加新血管疾病之危險，還是 naproxen 有保護新血管疾病之作用？最後 FDA 要求默沙東藥廠不僅應於 Vioxx 仿單中加刊該項試驗結果載明其發現，還需警告醫療人員與患者，該藥品可能導致心血管疾病之危險。另一方面 FDA David J. Graham 則與加州 Kaiser 照護中心進行 rofecoxib 等 NSAIDs 藥品與心血管疾病相關性研究，於 2004 年 9 月 30 日發表研究結果顯示，rofecoxib 確實比其他 NSAIDs 藥品有較易引致心血管疾病之危險。另外在 2002 年 Howard P. A. 等人的研究中便指出 NSAIDs 可能與冠心病有關係，但無法確認是否為直接關係。美國 FDA 為了更審慎監視藥品的安全性，FDA 於 2005 年 2 月在原來負責藥品審查與研究的 CDER (Center for Drug Evaluation and Research) 組織內再成立一獨立之監督委員會 DSB (Drug Safety Oversight Board, DSB)，專責藥物安全有關議題的分析、評估，對於有爭議或特殊緊急之藥物安全相關問題加以統合並擬訂策略，還需列舉出需要再加以監視的藥品品項，隨時更新其監視狀況與處理進度，來降低民眾用藥之風險。而我國為落實藥物安全監視制度亦於 2004 年 9 月成立「藥物安全評估委員會」，與原來的藥物審議委員會分別獨立運作，負責藥品安全有關的訊號偵測 (signal detection)、將所得之訊號加以鑑別/分析 (signal identification/analysis)、進一步評估 (signal evaluation) 以達到風險管理 (risk management)，擬訂策略避免或降低用藥風險之發生。藥物流行病學的研究對於藥物安全有關的訊號偵測更提供了極重要的參考數據。

藥物安全有關訊號的死角—新療效？新風險？

Bas A. in 't Veld 等人於 2001 年 11 月號的新英格蘭醫藥期刊發表論文指出，服用含 naproxen 或 ibuprofen 等成分的 NSAIDs 至少二年的人，罹患 Alzheimer's Disease 的機率只有其他人的六分之一。這項研究結果雖未獲其他臨床醫師之認同，不過美國於 2004 年 12 月 20 日終止正由國家衛生研究院 (NIH) 進行之臨床試驗，就是探討進行性阿茲海默症 (developing Alzheimer's disease) 患者使用 NSAIDs (naproxen) 是否能減緩病程或降低失智之風險研究。而之前美國國家衛生研究院於 1997 年及 2000 年亦曾進行有關 NSAIDs

(ibuprofen、aspirin、naproxen、rofecoxib) 與阿茲海默症之療效研究，其中在一個長達 15 年的研究中就發現，連續服用二年的 ibuprofen 可降低罹患 Alzheimer's disease 的危險；另一個 320 個可能罹患阿茲海默症的病人之多國 40 中心的雙盲試驗，14 個月的臨床試驗中發現，才下市的 rofecoxib 因其選擇性抑制第二型環氧酶的特性，反而在阿茲海默症病人的神經系統中扮演保護作用，而傳統非選擇性的 naproxen，對於減緩神經系統的發炎反應作用相對顯得小很多。由於長期使用 NSAIDs 的安全性尚未建立，因此醫師多不建議 NSAIDs 用於治療阿茲海默症。2002 年 Elham Rahme 等人發表在 American Medical Association 的研究指出，naproxen 可以預防急性心肌梗塞，相反的 David J. Graham (CDER/FDA) 與加州整合性照護機構 (Kaiser Permanente, California) 的合作計畫，於 2004 年分析結果卻顯示使用 naproxen 的患者，其心血管疾病之危險性比長期不用的 NSAID 的人要高 1.18 倍 (adjusted odds ratio 1.18, 95% CI 1.04 ~ 1.35)。由此可見這類藥品雖用於臨床治療關節疼痛多年，仍繼續開發可能之新療效，評估其長期使用之安全性，或在這些新療效的研究中發現了該類用藥潛在的心血管疾病風險。

葡萄糖胺 (glucosamine) 用於緩解退化性關節炎潛在的風險

衛生署建置之全國藥物不良反應通報中心資料庫中，共有 7 件疑似因使用葡萄糖胺引起不良反應之通報，其中不良反應症狀包括視力模糊、皮膚疹、噁心嘔吐或下痢。丹麥醫藥管理局 (Danish Medicines Agency) 於 2005 年初緊急發布用藥警訊：依據丹麥國家的不良反應通報中心資料，發現有 3 件疑似與葡萄糖胺之使用引起血中膽固醇濃度升高之不良反應，另外還有 67 件的 ADR 與視力障礙 (vision disorder)、週邊水腫 (peripheral oedemas)、肺栓塞 (pulmonary embolism)、心肌梗塞 (myocardial infarction) 及血中 creatinine 指數增加等副作用有關。瑞典也接獲 2 起疑似因服用 glucosamine 導致之高膽固醇血症 (hypercholesterolaemia) 案例，世界衛生組織全球藥物安全監視中心 (WHO the Uppsala Center for International Drug Safety Monitoring, Sweden) 之藥物不良反應通報系統 (WHO vigibase) 曾接獲 15 件疑似因服用葡萄糖胺而引起之不良反應通報。另外有文獻顯示葡萄糖胺會引起胰島素阻抗 (insulin resistance)，亦有論文刊載葡萄糖胺會經由刺激動脈壁上之平滑肌分泌聚糖蛋白 (proteoglycan，一種生長因子)，可能引起動脈硬化 (arteriosclerosis)，值得進一步研究探討。縱使，前述國內外不良反應案例，尚未直接證實是因為葡萄糖胺所引起，然而關節炎疼痛係屬慢性病的一種，患者長期使用該藥品來治療或緩解關節炎時都應謹慎評估療效與風險。

在臺灣平均一張處方箋有 4.5 種藥品，相較於美國一張處方箋僅開立 1.9 種藥品要多出 2.4 倍，而我國平均每人每年看病次數約為 14 次也較美國高出許多，我們承擔的用藥風險 (包括藥物本身潛在的不良反應與藥物交互作用) 比美國人更高得多。因此建立消費者如何安全用藥，以降低用藥風險比開發新適應症

來的更為急迫。

參考文獻

1. 93 年 12 月 28 日衛署藥字第 0930338430 號公告選擇性抑制第二型環氧酶 (Selective Cox-2 Inhibitors) 之非類固醇抗發炎藥 (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) 仿單加刊警語等相關事宜。
2. FitzGerald G. A. et al., The coxibs selective inhibitors of cyclooxygenase-2, N. Engl. J. Med. 2001; 345: 433-442.
3. FitzGerald G. A. et al., Coxibs and Cardiovascular Diseases, N Engl J Med 2004; 351:1709-1711. (published at www.nejm.org).
4. Kim P.S. et al., Failing the Public Health—rofecoxib, Merck, and the FDA, N Engl J Med, 2004; vol.351:2875-2878.
5. David J. Graham et al., Risk of Acute Myocardial Infarction and Sudden Cardiac Death in Patients treated with COX-2 Selective and Non-selective NSAIDs, Memorandum, CDER, FDA, Public Health Service, Department of Health and Human Services, Sep. 30 2004.
6. Press Release, available from URL : <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/vioxx/default.htm>.
7. Press release, available from URL : <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/cox2/default.htm>.
8. Elisabeth Ott et al., Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery, The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2005; vol. 125(6): 1481-1492.
9. Bombardier C. et al., for the VIGOR study Group, Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with Rumatoid Arthritis, N Engl J M, 2000; vol. 343:1520-28.
10. Press release, available from URL: <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01148.html>
11. Psaty B. M. et al., Cox-2 inhibitors—lessons in drug safety, N Engl J Med, 2005; vol. 352:1133-1135.
12. Howard P. A. et al., The Impact of NSAIDs on the Risk of Coronary Heart Disease, Hospital Pharmacy, 2002; vol. 37(9): 919-926.
13. Lehmann et al., Arthritis Medication and Cardiovascular Events, JAMA, 2005; vol. 293: 1976.
14. Solomon S. D. et al., Special Cardiovascular Safety Review, N Engl Med, 2005; vol. 352: 1071-1080.
15. Manual of Policies and Procedures, Drug Safety Oversight Board, Center of Drug Evaluation and Research, FDA.
16. Bas A. in 't Veld et al., Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and the Risk of Alzheimer's Disease, N Engl Med, 2001; vol. 345:1515-1521.
17. Walter F. Stewart, Claudia Kawas, Maria Corrada, E. Jeffery Metter, Anti-inflammatory Drugs May Help Reduce Risk of Alzheimer's disease, Neurology, 1997; vol. 48(3):626-632.

18. Karen Pocinki, Vicky Cahan, NIA to Study Cox-2 Inhibitor, other NSAID as New Treatment for Alzheimer's disease, February 2000 Press Release. Available from URL: <http://www.nia.nih.gov/NewsAndEvents/PressReleases>
19. Elham Rahme et al., Association between Naproxen Use and Protection Against Acute Myocardial Infarction, American Medical Association, 2000; vol. 162: 1111-1115.
20. Paul S. Aisen et al., Effects of rofecoxib or naproxen vs. placebo on Alzheimer Disease Progression, JAMA, 2003; vol. 289 (21): 2819-2826.

藥物食品檢驗局

十二月份大事記

- 12 月 7 日 衛生署食品衛生處分區舉辦「牛海綿狀腦病與牛肉安全研討會」，本局協助辦理北區場次。
- 12 月 17 日 出席中國藥學會，發表論文 20 餘篇，並獲壁報傑出論文獎 2 篇。
- 12 月 18 日 台北醫學大學保健營養學系師生來局參觀。
- 12 月 20 日 舉辦主管人員在職訓練，主題為「學習型組織修煉之道-組織學習與演化歷程實作坊」。非主管人員在職訓練於 12 月 23 日舉行。
- 舉辦 94 年下半年度消防講習。
- 12 月 26 日 舉辦三梯次 Office 2003 及 Windows XP 電腦教育訓練。

藥材誤用混淆現況分析報告(五)

九十三年度 中藥廠申請查驗登記所附 原料藥材誤用之分析報告

黃坤森 黃成禹 張憲昌 林哲輝

本局於 89 年度起針對申請案件中藥材有誤用、混用的情形加以統計，89-92 年之報告分別刊登在本局藥物食品簡訊第 253、267、279、285 期。本報告除針對 93 年度申請藥品查驗登記時出現誤用、混用的種次比例及藥材種類情況加以統計外，並進一步與 89-92 年度的誤用、混用情況分析比較，供藥廠品管人員參考。

93 年度誤用、混用藥材種類有大豆黃卷、川牛膝、川貝母、木鱉子、半夏、半夏麩、白蘞、青蒿、胡麻仁、桑寄生、柴胡、鹿茸、紫花地丁、蒴藋、槐枝、蒲公英、製白附子、蔥白、橘紅、澤蘭、懷牛膝、蘆薈等 22 種藥材與 89-92 年度的誤用、混用藥材種類相同，另有小茴香、山慈姑、木防己、地骨皮、海桐皮、貫眾、土鱉蟲等 7 種藥材則屬新增品項。

總計 93 年度中藥廠商申請查驗登記案件數 625 件，每件平均以 10 種藥材計算，625 案件中藥材共有 6250 種次，經鑑定結果誤用、混用藥材共計 64 種次（其中包括 19 種次摻雜非藥用部位過多的情形）（表一、二），相當於 6250 種次之 1.02%，與 90、91、92 年度的誤用、混用藥材之種次比例 2.79%、1.97%、1.54% 比較，仍呈現逐年下降的趨勢（表三、圖一）。91 年 6 月本組出版中藥檢驗方法專輯(十二)「易混淆及誤用藥材之鑑別(I)」，92 年 7 月 17 日、18 日及 93 年 9 月 30 日、10 月 1 日分別舉辦「易混淆及誤用中藥材研習會 I、II」，課程內容以針對中藥材實物講解的方式，讓參與的學員能從實際之正品及混用品、偽製品之藥材中分辨出真偽品藥材的特徵，今年 9 月間將針對中藥廠品管人員，再次舉辦「組織切片課程及現場操作研習會」，藉以增進對藥材的鑑別能力。

表一、藥材誤用情形

藥材名	正品藥材基原	科名	誤用藥材名稱	誤用藥材基原	科名	件數
大豆黃卷	大豆 <i>Glycine max</i> (L.) Merr.	豆科 Leguminosae	豆芽菜	大豆 <i>Glycine max</i> (L.) Merr.	豆科 Leguminosae	1
			豆豉			1
小茴香	茴香 <i>Foeniculum vulgare</i> Mill.	繖形科 Umbelliferae	未知物	尚未確認	繖形科 Umbelliferae	1
土鱉蟲	地鱉 <i>Eupolyphaga sinensis</i> Walker 或冀地鱉 <i>Steleophaga plancyi</i> (Bolney)	鱉蠊科 Corydiidae	東方龍虱	東方龍虱 <i>Cybister tripunctatus orientalis</i> Gschwendtn.	龍虱科 Dytiscidae	1
山慈姑	杜鵑蘭 <i>Cremastra variabilis</i> (Bl.) Nakai、獨蒜蘭 <i>Pleione bulbocodioides</i> (Franch.) Rolfe	蘭科 Ocheaceae	光慈姑	老鴉瓣 <i>Tulipa edulis</i> Baker	百合科 Liliaceae	1
川牛膝	川牛膝 <i>Cyathula officinalis</i> Kuen	莧科 Amaranthaceae	味牛膝	腺毛馬藍 <i>Strobilanthes forrestii</i> Diels	爵床科 Acanthaceae	1
			懷牛膝	牛膝 <i>Achyranthes bidentata</i> Bl.	莧科 Amaranthaceae	1
川貝母	川貝母 <i>Fritillaria cirrhosa</i> D. Don、暗紫貝母 <i>Fritillaria unibracteata</i> Hsiao et K.C. Hsia、甘肅貝母 <i>Fritillaria przewalskii</i> Maxim.、梭砂貝母 <i>Fritillaria delavayi</i> Franch.	百合科 Liliaceae	平貝母	浙貝母 <i>Fritillaria ussuriensis</i> Maxim.	百合科 Liliaceae	2
			浙貝母	浙貝母 <i>Fritillaria thunbergii</i> Miq.	百合科 Liliaceae	3
木防己	木防己 <i>Cocculus orbiculatus</i> (L.) DC.	防己科 Menispermaceae	廣防己	廣防己 <i>Aristolochia fangchi</i> Y.C. Wu ex L. D. Chou et S. M. Hwang	馬兜鈴科 Aristolochiaceae	1

藥材名	正品藥材基原	科名	誤用藥材名稱	誤用藥材基原	科名	件數
木鱉子	木鱉子 <i>Momordica cochinchinensis</i> (Lour.) Spr.	葫蘆科 Cucurbitaceae	番木鱉	番木鱉樹 <i>Strychnos nux-vomica</i> L.	馬錢科 Loganiaceae	2
半夏麴	半夏 <i>Pinellia ternata</i> (Thunb.) Breit. 等加工製品	天南星科 Araceae	製半夏	半夏 <i>Pinellia ternata</i> (Thunb.) Breit.	天南星科 Araceae	1
生半夏	半夏 <i>Pinellia ternata</i> (Thunb.) Breit.	天南星科 Araceae	水半夏	鞭檐犁頭尖 <i>Typhonium flagelliforme</i> (Lodd.) Blume	天南星科 Araceae	1
白蘘	白蘘 <i>Ampelopsis japonica</i> (THUNB.) Makino	葡萄科 Vitaceae	未知物	-	-	8
青蒿	黃花蒿 <i>Artemisia annua</i> L.	菊科 Compositae	茵陳蒿	茵陳蒿 <i>Artemisia capillaris</i> Thunb.	菊科 Compositae	1
胡麻仁	芝麻 <i>Sesamum indicum</i> L.	胡麻科 Pedaliaceae	亞麻仁	亞麻 <i>Linum usitatissimum</i> L.	亞麻科 Linaceae	1
桑寄生	桑寄生 <i>Taxillus chinensis</i> (DC) Danser	桑寄生科 Loranthaceae	大葉桑寄生 多量桑枝	大葉桑寄生 <i>Scurrula liquidambaricola</i> (Hayata) Hosokawa 及 桑 <i>Morus alba</i> L.	桑寄生科 Loranthaceae 及 桑科 Moraceae	3
			槲寄生	槲寄生 <i>Viscum cololatum</i> (Komar.) Nakai	桑寄生科 Loranthaceae	1
海桐皮	刺桐 <i>Erythrina variegata</i> L. var. <i>orientalis</i> (L.) MERR.	豆科 Leguminosae	木棉	木棉 <i>Gossampinus malabarica</i> (DC.) Merr.	木棉科 Bombacaceae	2
			食茱萸	食茱萸 <i>Zanthoxylum ailanthoides</i> sieb. Et zucc.	芸香科 Rutaceae	2
綿馬貫眾	粗莖鱗毛蕨 <i>Dryopteris crassirhizoma</i> Nakai	鱗毛蕨科 Dryopteridaceae	蘇鐵蕨貫眾	蘇鐵蕨 <i>Brainia insignis</i> (Hook.) J.Sm	烏毛蕨科 Blechnaceae	1
紫花地丁	紫花地丁 <i>Viola</i>	堇菜科 Violaceae	犁頭草	犁頭草 <i>Viola japonica</i>	堇菜科 Violaceae	1

藥材名	正品藥材基原	科名	誤用藥材名稱	誤用藥材基原	科名	件數
	<i>yedoensis</i> Makino			Langsd		
蕭蓄	蕭蓄 <i>Polygonum aviculare</i> L.	蓼科 Polygonaceae	小飛揚	小飛揚 <i>Euphorbia thymifolia</i> L.	大戟科 Euphorbiaceae	1
蒲公英	蒲公英 <i>Taraxacum mongolicum</i> Hand.-Mazz.	菊科 Compositae	兔兒菜	兔兒草 <i>Ixeris chinensis</i> (Thunb.) Nakai	菊科 Compositae	1
製白附子	獨角蓮 <i>Typhonium giganteum</i> Engl.	天南星科 Araceae	製附子	烏頭 <i>Aconitum carmichaeli</i> Debx.	毛茛科 Ranunculaceae	1
蔥白	蔥 <i>Allium fistulosum</i> L.	百合科 Liliaceae	薤白	小根蒜 <i>Allium macrostemon</i> Bunge.	百合科 Liliaceae	1
澤蘭	毛葉地瓜兒苗 <i>Lycopus lucidus</i> Turcz. var. <i>hirtus</i> Regel	唇形科 Labiatae	未知物	-	-	2
蘆薈	蘆薈 <i>Aloe vera</i> L. var. <i>chinensis</i> (Haw.) Berger	百合科 Liliaceae	未知物	-	-	1
懷牛膝	牛膝 <i>Achyranthes bidentata</i> Bl.	莧科 Amaranthaceae	味牛膝	腺毛馬藍 <i>Strobilanthes forrestii</i> Diels	爵床科 Acanthaceae	1
合計						45

表二、摻雜過多非藥用部位之藥材

藥材名	正品藥材基原	科名	非藥用部位	誤用藥材基原	科名	件數
地骨皮	枸杞 <i>Lycium barbarum</i> L.	茄科 Solanaceae	非藥用部位過多	枸杞 <i>Lycium barbarum</i> L.	茄科 Solanaceae	1
柴胡	柴胡 <i>Bupleurum chinense</i> DC.	繖形科 Umbelliferae	摻地上部位過多	柴胡 <i>Bupleurum chinense</i> DC.	繖形科 Umbelliferae	9
槐枝	槐 <i>Sophora japonica</i> L.	豆科 Leguminosae	槐之花梗及果梗	槐 <i>Sophora japonica</i> L.	豆科 Leguminosae	3
			槐之葉柄	同上	同上	1
鹿茸	梅花鹿 <i>Cervus nippon</i> Temminck、馬鹿 <i>Cervus elaphus</i> L.	鹿科 Cervidae	鹿角片	水鹿 <i>Cervus unicolor</i> Kerr	鹿科 Cervidae	1
橘紅	橘 <i>Citrus</i>	芸香科	陳皮	橘 <i>Citrus</i>	芸香科	3

藥材名	正品藥材基原	科名	非藥用部位	誤用藥材基原	科名	件數
	<i>reticulata</i> <i>Blanco</i>	Rutaceae		<i>reticulata</i> <i>Blanco</i>	Rutaceae	
蘆薈	庫拉索蘆薈 <i>Aloe</i> <i>barbadensis</i> Miller、好望角 蘆薈 <i>Aloe</i> <i>ferox</i> Miller	百合科 Liliaceae	蘆薈植物	蘆薈 <i>Aloe</i> <i>vera</i> (L.) Webb. var. <i>chinese</i> Haw	百合科 Liliaceae	1
合計						19

表三、中藥製劑查驗登記誤用藥材之統計表

	送驗案件數(件)	誤用藥材 種類 數(種)	誤用種次數(次)	誤用種次比例 (%)
89 年度	483	33	85	1.76
90 年度	845	51	236	2.79
91 年度	826	59	163	1.97
92 年度	716	45	110	1.54
93 年度	625	29	64	1.02

圖一

