

藥物食品簡訊

月刊

王金城題

第 326 期

日期：民國 97 年 2 月 20 日

發行人：陳樹功 出版者：行政院衛生署藥物食品檢驗局 地址：臺北市南港區昆陽街 161-2 號
電話：(02) 26531318 網址：<http://www.nlfd.gov.tw> 工本費：10 元

96 年度 12 月

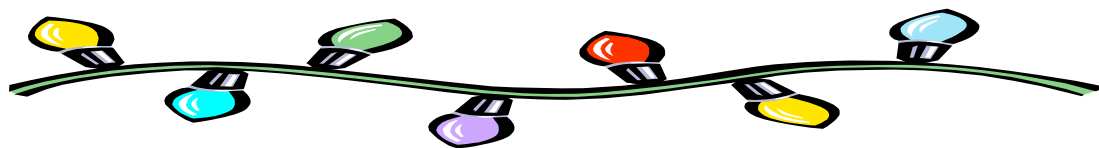
市售蔬果殘留農藥檢驗結果

衛生署藥物食品檢驗局進行 96 年度市售蔬果殘留農藥監測，12 月共抽驗蔬果 240 件。結果有 225 件符合規定，有 15 件蔬果與規定不符。其中 14 件分別為 1 件明日葉檢出陶斯松(chlorpyrifos) 1.39 ppm (安全容許量 1.0 ppm)，1 件小白菜檢出雙特松 0.03 ppm，1 件豌豆檢出貝芬替(carbendazim) 1.28 ppm (安全容許量 0.5 ppm) 及護矽得(flusilazole) 0.17 ppm，另 1 件豌豆檢出亞滅培(acetamiprid) 0.09 ppm 及芬普尼(fipronil) 0.06 ppm，1 件菜豆檢出滅必蝨(isoprocarb) 0.11 ppm，1 件小番茄檢出四氯異苯腈(chlorothalonil) 3.08 ppm (安全容許量 1.0 ppm)，1 件橘子檢出益達胺(imidacloprid) 0.02 ppm 及百利普芬(pyriproxyfen) 0.02 ppm，1 件木瓜檢出納乃得(methomyl) 0.08 ppm，1 件烏龍茶檢出氟芬隆(flufenoxuron) 0.76 ppm。浦瓜、小黃瓜、茼蒿、莧菜及 A 菜各 1 件分別檢出亞滅培 0.01、0.03、0.14、0.29 及 0.46 ppm。其中明日葉檢出陶斯松、豌豆檢出貝芬替及小番茄檢出四氯異苯腈超過殘留容許量，其餘則不得檢出。1 件油菜檢出雙特松(dicotophos) 及芬普尼。

不符規定之蔬果，已立即通知衛生局追查來源，並依法進行後續處理。依其送驗單記載資料及後續之追查，各相關供應者明日葉為森青利通股份有限公司（台北市大同區承德路 1 段 70-1 號 4 樓）。2 件豌豆分別為林國光（連江縣南竿鄉福沃村 39 號）及蔡淑鳳（雲林縣西螺鎮漢光里菜市街 19 巷 6 號）。菜豆為沈佳鈴（新竹市果菜市場 1043 號攤位）。小番茄為台南縣精緻果菜生產合作社（台南縣麻豆鎮民權路 24 號），浦瓜為漢光農業生技有限公司（雲林縣西螺鎮振安路 100 號），小黃瓜為薛進財（屏東縣鹽埔鄉新二村自強路 33 號），茼蒿為吳芳德（雲林縣土庫鎮崙內里 1 號），莧菜為百春行（台中縣豐原市中興路今日市場 140 之 10 號），A 菜為統冠生鮮處理中心（花蓮縣吉安鄉明仁二街 30 號）。橘子為李平全（台南縣東山鄉林安村 47-1 號），木瓜為謝文祥（高雄縣美濃鎮南中街 7 號）。烏龍茶為蘇明朋（南投縣鹿谷鄉永隆村中央巷 50 號）。小白菜為廖西河（雲林縣二崙鄉楊賢村竹圍路 8-3 號）。油菜之供應者為簡阿雲（雲林縣二崙鄉大義村後庄路 23-1 號）。

衛生署訂定蔬果「殘留農藥安全容許量」是行政上之管制點，並不是會造成健康危害之臨界點。本次檢驗結果與規定不符之檢體，依據該等農藥之每日可接受攝取量（ADI）及殘留量進行健康風險評估，以體重 60 公斤成人計，若攝取 100 g，殘留雙特松及芬普尼之油菜，攝入量分別佔 ADI 之 581 及 167%。其他農藥攝入量則佔 ADI 之 0.03~76%。

建議消費者在選購蔬果時，最好選擇具有良好信譽之商家產品，如 CAS 吉園圃標誌者，以確保飲食安全。蔬菜清洗時，先以水沖洗蔬菜根部，將根部摘除，再以水浸泡 10 至 20 分鐘，之後再沖洗二至三遍，有助於去除殘餘之農藥。





生物技術在中藥、生藥的應用上，越來越廣泛，如利用生物技術開發中藥、生藥的產品（如膳食補充品、機能性食品等），中藥、生藥新用途、新療效的研究、藥效的增進、單方藥材成分生物試驗、新生藥的發現等等。日本在生藥的研究上，一直投入相當多的心力，與中藥源出一處的日本漢方藥，除了引用中藥為其來源外，也加入了日本當地的民間藥，所以日本對於漢方藥的研究與管理，是很合適作為中藥研究與管理的借鏡的。此次奉派前往日本研習中藥生物技術鑑定，分別造訪津村製藥、醫藥基盤研究所藥用植物資源研究中心筑波研究部、國立醫藥品食品衛生研究所生藥部、日本新藥製藥等單位，範圍涵蓋產、官、學界，藉著這次出國研習的機會，除了解日本對於生藥鑑定的研究方向與目前進展，並藉由此行與日方的研究人員交流，交換彼此在生藥生物技術鑑定上的方法與技術心得，進而學習與改良本局的檢驗方法，以增強本局的檢驗能力。

參訪單位及研習內容

一、津村製藥

津村（TSUMURA）製藥創設於西元 1890 年，是日本最大漢方藥廠，佔有日本漢方藥九成以上市場。製程上，該廠自我要求高，執行比 GMP 要求更嚴格的漢方 GMP 標準，粉末製劑均經過微生物試驗，並將藥渣製成堆肥販售，回收率高達 99 %，兼顧環保及經濟效益。更設立了生藥研究部，不單是研究生藥的藥性及藥效等，更花費相當心力在研究生藥品質管制的檢驗方法與生藥藥材的鑑定方法，再用這些研究出來的檢驗、鑑定方法，提升原料及產品品質。

除了在工廠參觀製造過程、品管的檢驗及試驗流程，並在生藥

研究所聽取了藥廠介紹及研究的簡報。簡報中有兩項是特別值得我們中藥檢驗單位注意的，一是製劑成分的品管檢驗方法，已經應用 3D-HPLC 作品管，使每一批產品藥材指標成分含量一致，來確保產品的品質與藥效；另一項則是利用 DNA 序列分析作藥材區別與鑑定，對於不易區分或容易混淆、誤用的藥材，建立利用 DNA 標誌基因序列的鑑別方法，也將方法應用在品質的管制上，確保所使用的藥材正確無誤。

二、醫藥基盤研究所 藥用植物資源研究中心 筑波研究部

醫藥基盤研究所藥用植物資源研究中心筑波研究部成立於 1922 年，原為東京衛生試驗所藥用植物栽培試驗場的附屬機構及栽培苗圃，1980 年 2 月改為筑波藥用植物栽培試驗場。2005 年 4 月，醫藥基盤研究所改制為獨立行政法人，筑波研究部改為藥用植物資源研究中心下屬四個研究部之一。

筑波研究部主要研究內容，包括兩個部份：

1. 栽培研究室部分：栽培技術研究、藥用植物栽培及品質評價、藥用植物基原鑑定(DNA 分析技術)、外國植物資源(民間用植物藥)開發研究、種子的低溫長期保存。
2. 育種生理研究室：植物組織增殖培養、植物組織培養應用於藥用成分生產及生合成研究、藥用植物組織培養物超低溫保存。

本次研習，筑波研究部特別安排了一位專門研究藥用植物 DNA 序列分析的研究人員--研究員菱田敦元博士作個別講解，解說藥用植物 DNA 序列分析的實驗步驟流程。另參觀筑波研究部時，首先至展示藥用植物標本展示館，該館較特別的地方有三點，一是部分藥材植物收藏大且完整的原型植物標本，二是同時收藏了藥材植物的種子，三是邀請鄰近學校學生認識藥材及製作藥材標本的

活動，這樣的活動不但達到了敦親睦鄰的效果，也讓下一代由學生時代便開始認識藥用植物，建立對生藥的良好見解與觀念。

接下來到育種生理研究室，在這裡看到需多值得注意的研究發展，一是藥用植物的育種，先選出優良藥材植物品種，利用組織培養，大量繁殖分生苗，再移植田間，同時利用筑波研究部本身對藥材植物 DNA 分析能力，確保分生苗的基因、品種正確；二是利用轉殖基因植物，以生產特定藥效成分，如經基因轉殖的人蔘，其分生苗在特定培養狀況下，只生長藥用部位的根部，其人蔘皂苷的含量，要比一般人蔘高出許多。這兩點極可能發展成為未來中藥藥材及藥用成分的來源，當這樣地發展情勢出現，未來在中藥管理上檢驗規格應該如何訂定，值得注意。

三、國立醫藥品食品衛生研究所生藥部

國立醫藥品食品衛生研究所設立於 1874 年，為一公營的醫藥品試驗機關，名稱為東京司藥場，為日本最早的國立試驗研究機構，1922 年設立藥用植物栽培試驗場及栽培苗圃（即藥用植物資源研究中心前身），1938 年隨著厚生省成立，移為厚生省所管轄之機構，1997 年組織重組，改名稱為現在所用的「國立醫藥品食品衛生研究所」，其主要業務為食品、醫藥品的品質、有效性及安全性的試驗與研究。

當日首先拜訪生藥部長合田幸広，合田部長作簡單介紹國立醫藥品食品衛生研究所及生藥部的業務。生藥部的業務執掌包括了生藥、漢方製劑品質及有效性試驗研究、未利用之生藥植物研究、天然有機化合物構造及活性研究、麻藥及濫用藥物之試驗與研究及有關日本藥局方藥品規格制定等等。

在 DNA 分析與生物技術的研究上，先是介紹生藥部之前發表的研究論文，有關精神興奮效果的蕈菇類植物的基因分析與鑑定研究，研究題目為「Phylogenetic Relationship of Psychoactive

Fungi Based on the rRNA Gene for a Large Subunit and Their Identification Using the TaqMan Assay」，收集具有 phychoactive 活性的蕈菇類植物做 rRNA 基因（包括部分的 5.8S rRNA、ITS 2 及 large subunit）的序列分析，並建立親緣樹狀圖以確認親緣關係，之後利用這些基因 DNA 序列設計了引子及探針組合，建立利用 Realtime PCR 鑑定未知 phychoactive 活性的蕈菇類植物的方法。另外，有關易混淆藥材的白朮與蒼朮鑑定上的研究，研究標題是「DNA authentication of So-jutsu (*Atractylodes lancea* rhizome) and Byaku-jutsu (*Atractylodes* rhizome) obtained in market based on the nucleotide sequence of the 18S-5.8S rDNA internal transcribed spacer region」，在中國大陸當地採購白朮與蒼朮的藥材做為檢體，抽取 DNA 後，設計引子做 PCR 擴增 ITS 1 的基因片段，再分析這段基因的 DNA 序列，找到 DNA 序列差異最大的片段，再設計特異性高的引子，利用這些特異性高的引子做 PCR，就能鑑定藥材檢體是否為白朮或蒼朮。

合田部長特別提到，他們在設計實驗時，特別注意到未來實驗方法的實用性，在一般業界或研究單位無法負擔 DNA 定序的情況下，將實驗方法做到最後只需要做 PCR 就能鑑別藥材，如上述的白朮與蒼朮鑑定，這樣的方法已經寫入日本藥局方第 15 版參考資料中，也就是說在日本藥局方第 15 版「參考情報」中記載的基因利用生藥純度試驗方法，已經是官方公定的檢驗方法，未來極有可能列在藥典正式規格試驗之中。

四、日本新藥製藥

日本新藥製藥是在 1919 年創立，主要產品為西藥及機能性食品，日本新藥主要分為三個生產研究部門：小田原總合製劑工場、千歲合成工場及千歲食品工場與山科藥用植物園，其中山科

藥用植物園種植約 3000 種的藥用、有用植物，這是該公司研發新藥及機能性食品的重要基礎設施。

日本新藥製藥生產流程完全自動化，所以能夠及時生產所需產品，存貨量少，而且非常講究產品生產效能及品質，所有生產機械約 5 年就全部更新，舊機械直接廢棄交回收商處理，不再使用，在此曾經詢問這樣的方式是不是成本很高或是很可惜，廠方表示，與其讓舊機械造成生產產品誤差或故障損失，不如更新機械。由此可見該公司對於品質、品管的要求十分嚴格，我國的藥廠或許財力無法像日本新藥這樣更新生產機械，但是這樣的對品質要求的態度，是值得學習的。此外，不論是藥廠或是官方的檢驗單位，研發都是不可或缺的，而研發的方向，更是決定研發成效的關鍵，該公司對於生技藥物的研發也有相當的投入，如在合成 RNA 上，有最長 RNA（110 個鹽基）合成的技術，可以製成 pre-miRNA（microRNA 前驅物），可用來抑制細胞內某些基因的表現，是未來極有發展潛力的核酸藥物的一種，足見其對研發的重視與研發方向的遠見。

心得

- 一、日本藥廠藥材品管藉由研發新的檢驗技術，提升品管能力，同樣地，作為國內醫藥檢驗的官方單位，更應積極開發新的檢驗技術，以符合日益進展的生產技術，津村製藥利用 DNA 分析切入藥材的鑑定並應用於藥材品管，可見 DNA 分析技術發展為一趨勢，本局也應積極思考，如何強化及發展新的 DNA 分析鑑定檢驗技術，以面對此一趨勢。
- 二、日本製藥業者在藥品從原料倉儲、製造、品管、廢棄物處理等的管理方式，值得國內藥廠參考之處，特別是在廢棄物處理上，講究的幾近零廢棄物的環保方式，所有生產廢棄物均再回收，製成可再利用的商品，不但增加收入，更符合環境保護要求，

一舉兩得，是值得國內業者學習或作為官方輔道業者之參考。

- 三、日本應用生物技術在生藥的鑑定上，有許多是本局在研究上所值得借鏡的，一是講求抽出之 DNA 品質，認為抽出之 DNA 的質比量更重要，特別在生藥的 DNA 抽取時常會出現許多干擾物質，而導致之後的 PCR 出現干擾，因此提升抽出之 DNA 品質，對後續的 PCR 甚至 DNA 分析都有助益；二是日本在 DNA 分析技術上投入的人力、經費及研究的環境，使生物技術應用在藥用植物基原鑑定技術成熟完整；三是轉殖基因之藥材植物，這是日本正在努力發展的領域，未來鑑別技術與規範都需要留心注意。
- 四、在醫藥基盤研究所藥用植物資源研究中心筑波研究部看到日方利用本身對藥材植物 DNA 序列分析的技術，利用 DNA 分析選取優良及合適的藥材品種，應用組織培養技術，大量繁殖並培育藥材植物種苗，再移植田間，這樣的模式，可思考為國內藥材栽培發展之路，一來可減少對中國大陸藥材的依賴，二來本土生產藥材，藥材的品質如農藥及重金屬等等，都可以得到管理與確保。雖然在之後參加中醫藥委員會所舉辦的中醫藥人才培訓-中藥基因體研究研討會上，聽到有學界在做類似的研究，但是可惜的只應用到組織培養技術，而目的只在二次代謝物的萃取，如果能再結合 DNA 分析的選種，選取高二次代謝物產量的物種，或將之應用在藥材生產上，將可能獲得更大的研究效益。
- 五、從日本新藥的例子來看，能讓製藥業不斷進步的，除了優良的生產技術與品管外，研發是相當重要的，日本新藥能維持一個藥用植物園，來從事新藥與機能食品的研發，顯見對研發的重視，在我國，中藥廠應對研發投注更多心力，如果限於財力設備，可考慮與學術單位合作研究，減少研發所需的經費與時間。

『藥膠布製造工廠 GMP 及 確效作業研討會』記實

謝綺雯

前 言

依民國 71 年 7 月 23 日『經濟部推動優良藥品製造準則小組』會議決議，藥膠布雖屬藥品，惟目前暫不屬實施 GMP 範圍，另不含藥品之藥膠布屬醫療器材。至 90 年起，衛生署委請社團法人中華無菌製劑協會協助研擬西藥藥膠布之 GMP 管理規範，該協會首先制訂『現行藥品優良製造規範-藥膠布製造作業指導手冊草案』，係提供製造一般外用藥膠布之技術性要求。除制訂相關書面資料外，同時並執行業者之輔導及召開宣導說明會等工作。自 94 年起，該計畫改由本局辦理，並納入委託中華無菌製劑協會辦理『提升無菌製劑、醫用氣體及藥膠布 GMP 管理的研究』計畫中，針對國內生產藥膠布之製造廠予以現況調查及輔導、並同時完成修訂『藥膠布製造作業指導手冊』及召開『推動藥膠布 GMP 管理』之業者說明會等工作。

經多次開會並與受影響廠商及公會協商獲得共識，96 年 9 月 14 日衛生署正式公告『藥膠布藥物製造工廠實施藥品優良製造規範之方法與時程』，明訂自公告日起，凡新設、遷移、擴建、復業之藥膠布藥物製造工廠或增加藥膠布劑型、加工項目、品項之藥廠，均應符合『藥物製造工廠設廠標準-第三編 藥品優良製造規範』之規定，已持有藥膠布藥品許可證之藥物製造工廠，應於 98 年 12 月 31 日前完成實施 GMP，且國產與輸入藥膠布同時實施。

課程安排與重點

為減低新政策之實施對藥膠布廠商造成之衝擊，中華無菌製劑協

會於 96 年 9 月 17 日假中國生產力中心辦理『藥膠布製造工廠 GMP 及確效作業研討會』，邀請陳瑞龍隆教授講授藥膠布製造之 GMP 事宜，當天參加人數約 40 人。

本次課程主要在宣導藥膠布 GMP 之作業，包括目前最新的國際 GMP 規範、藥膠布劑型之特質及針對藥膠布製造過程與一般製劑之差異性，摘要說明如下：

一、 國際 GMP 規範

國際 GMP 規範係以 PIC/S GMP 規範為主要內容，講述藥膠布製劑之一般 GMP 之基本要求，導入品質管理系統，包括人員之資格、訓練，廠房、設施及設備之特殊考量原則、生產作業及防止交叉污染之基本概念及各項確效作業之執行等。

二、 藥膠布劑型之特質

藥膠布劑型之特質在於該劑型主要多含揮發性成分及溶媒，因此對於避免交叉污染及現場操作人員安全、健康等問題，皆是重要考量因素。

三、 藥膠布製造過程與一般製劑之差異性

藥膠布之製造工程包括有混和(練合)、塗布/展延/乾燥、截斷、包裝等工程，各階段工程之確效項目包括混合工程(混合均勻度)、塗布工程(溫度恆定、重量、厚度、含量均一)等。考量其產品具揮發性之特性，因此自調劑區、上膠區、暫存區及包裝區等廠區之設計必須注意安全及避免交叉污染。作業區空氣之清淨度應符合三級區之空氣品質，且該劑型作業場所之出入口應備有緩衝室。另該劑型產品製程常需使用揮發性有機溶劑，且調劑工程需加熱，應有特殊安全設計，不可因為安全考量而將該項工程移至廠房外面進行。上膠工程，講師建議使用特殊隔離裝置，利用空調系統(HVAC)，把浮游粒子、微生物及揮發性之物質做適當之處理，其排放之空氣必須經過適當之處理，

才可以排放至外氣。綜上所述，藥膠布生產之特殊設計在於考量操作人員之安全（防止氣爆）、避免交叉污染及環境保護等為其主要目的。

藥膠布 GMP 之執行，除上述之特殊要求外，其餘一般 GMP 之部分，仍應符合藥物製造工廠設廠標準第三編，藥品優良製造規範之規定。

講師除講述課程外，另製備『藥膠布製程確效計畫書範例』，供業者於製作 SOP 時之參考依據。課程結束後，同時開放問題與討論，簡述如下：

Q1：中醫藥委員會提出有關本次公告藥膠布實施 GMP 之部分，中藥製劑是否包括在內？

A1：本公告所指藥膠布為『西藥藥膠布』。

Q2：本次公告實施的藥膠布 GMP 作業是否意指應同時符合 cGMP 之規範？

A2：是。

Q3：對於塗布工程檢測項目中，有關溶媒殘留之標準應如何制訂？

A3：原則上不可以有溶媒殘留，但考量不可能全部沒有，廠商可參考國際間相關規定，予以評估並說明其制訂依據。

Q4：主成分具揮發性時，是否可以增量方式？

A4：如需以增量方式執行，應提出科學性評資料，確認其產品品質、安全性均符合規範。

結 語

本次課程之實際成效，除讓業者明確瞭解政府推動藥膠布實施 GMP 之新政策外，對於課程內容以法規併同實際案例之方式呈現，協助業者解決執行 GMP 所遇到之困難點。目前國內生產西藥藥膠布製造商大部分為 GMP 藥廠，對於 GMP 已相當熟悉，故推動實施 GMP 應較無技術上之問題。藥膠布實施 GMP 作業後，對於未來藥膠布產品之品質確保應能大幅提昇，對於消費者之用藥安全應可得到更多的保障。

藥物食品檢驗局

97 年 1 月份大事記

- 1 月 02 日 舉辦「南區衛生局 GC/MS 實務操作訓練」。
- 1 月 08 日 派員赴美國，參加「人體細胞組織產品最新管理法規研習」。
- 1 月 10 日 發布「96 年度食品中戴奧辛含量背景值監測 1 件牛肉檢體戴奧辛含量超出食品中戴奧辛處理規範限量」。
- 1 月 11 日 公告檢驗方法：「食品用洗潔劑中壬基苯酚及壬基苯酚聚乙氧基醇類之檢驗方法」；「食品中動物用藥殘留檢驗方法—孔雀綠及其代謝物之檢驗」。
舉辦「農產品中 81 種農藥多重殘留質譜分析方法」訓練班。
- 1 月 15 日 舉辦「97 年度資訊安全講座－社交工程警覺」。
- 1 月 17 日 發布「96 年度 12 月份市售蔬果殘留農藥檢驗結果」。
發布「市售油菜檢出雙特松(dicrotophos)及芬普尼(Fipronil)農藥殘留」。
- 1 月 25 日 派員赴美國，參加「已知特性生技藥品(WCBP)」研習及訓練。
- 1 月 31 日 舉辦「輸入西藥製劑製造工廠實施國際 GMP 標準(PIC/S GMP)說明會」。