

常見動物疾病用藥 及用藥安全

詹東榮

國立臺灣大學獸醫學系

2022

1

課程大綱

❖ 常見動物疾病用藥

☞ 小動物用藥：過敏性疾病用藥、**NSAID**

☞ 產食動物用藥：芬普尼事件

❖ 用藥安全

☞ 藥物殘留及檢測

☞ 藥物殘留國際案例探討：**NSAID**

☞ 藥物殘留之安全性評估

2

小動物用藥(犬貓為主)

- ❖ 預防接種：生物藥品(疫苗)
- ❖ 中樞神經系統藥物
 - ⌘ 麻醉保定藥物
 - ⌘ 影響動物行為用藥：焦慮&壓力問題
- ❖ 自分泌藥物
 - ⌘ ACE inhibitors
 - ⌘ 非固醇類消炎藥 NSAID
- ❖ 過敏性疾病用藥：氣喘、異位性皮膚炎
- ❖ 驅蟲藥：芬普尼雞蛋是伴

3

小動物過敏性疾病用藥

- ❖ **Allergic diseases: feline asthma, canine & feline atopic dermatitis, rhinitis...**
 - ⌘ **Bronchodilators: aminophylline**
 - ⌘ **H₁-antihistamine drugs**
 - ❖ Cetirizine, cyproheptadine, diphenhydramine
 - ⌘ **Glucocorticoids**
 - ❖ Dexamethasone, prednisolone
 - ⌘ **Immunosuppressants: cyclosporin A**
 - ⌘ **Immunotherapeutics: anti-IL-31 mAb**

4

Cyclosporin A (CsA)

❖ Therapeutics in human medicine

⌘ Prevention of graft rejection

⌘ Treatment of autoimmune disorders

❖ Rheumatoid arthritis

❖ keratoconjunctivitis sicca (乾性角結膜炎)

❖ Early treatment of type one diabetes

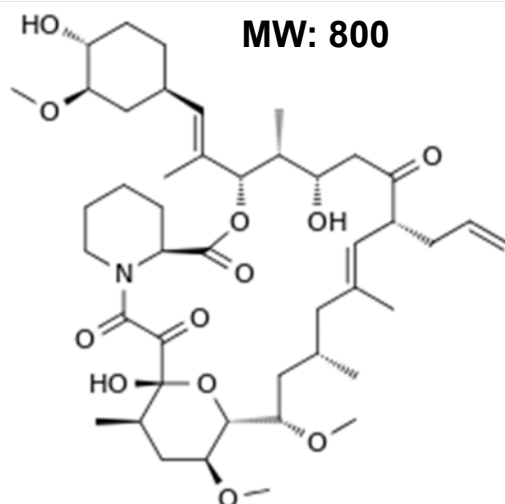
⌘ 2/3 of early diabetic children reduced insulin treatment after CsA treatment

⌘ Mechanism: CsA interferes with anti-islet cell autoimmune process

5

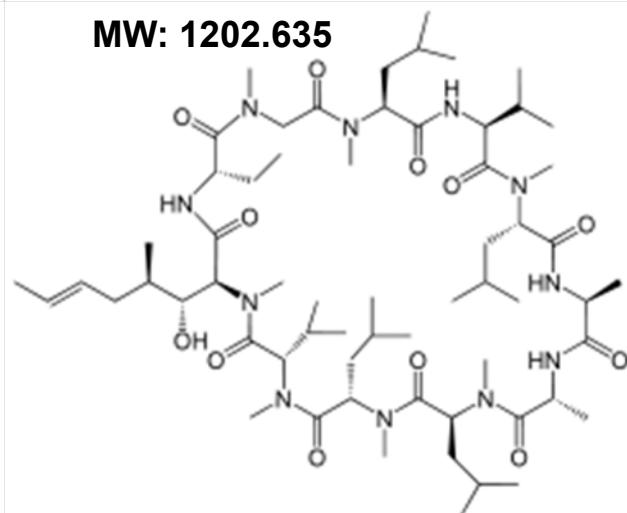
Structures of Immunosuppressants

Tacrolimus (FK506)



Originally isolated from:
鏈黴菌 *Streptomyces tsukubaensis*

Cyclosporin (CsA)

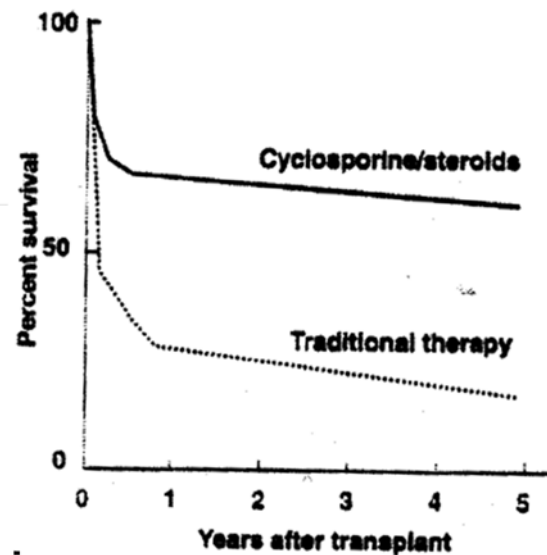


真菌
Tolypocladium inflatum

6

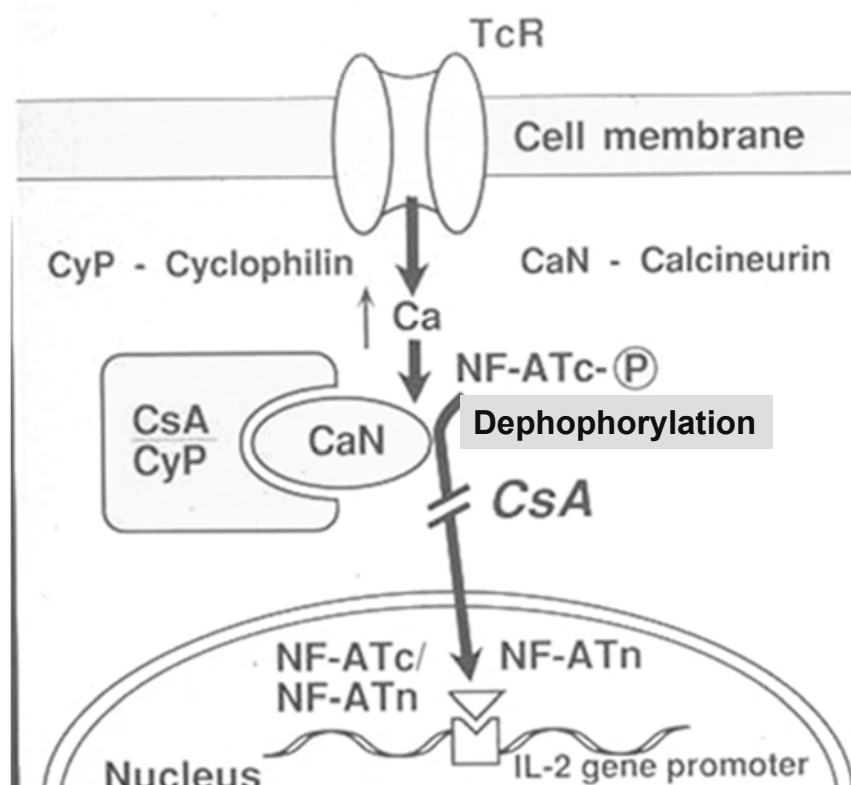
CsA & FK506

- ❖ **Calcineurin inhibitors**
- ❖ **Mechanism of action**
 - ⌘ **Bind to cytoplasmic immunophilins**
 - ⌘ **CsA binds to cyclophilin**
 - ⌘ **FK506 → FK binding protein**
 - ⌘ **Resultant complexes inhibit calcineurin (a cytoplasmic phosphatase)**
 - ⌘ **Calcineurin activates Nuclear Factor of Activated T-cell (NF-AT)**



7

CsA Action Mechanism



8

CsA in Veterinary Medicine

- ❖ **Major indication: topical treatment of keratoconjunctivitis sicca (乾性角結膜炎)**
 - ❧ Immune-mediated lacrimal adenitis
 - ❧ 0.2% in petroleum-corn oil ointment
- ❖ **Autoimmune disorders in cats & dogs**
 - ❧ Atopic dermatitis
 - ❧ Glomerulonephritis
- ❖ **Prevention of graft rejection**
 - ❧ Kidney transplantation
 - ❧ Cats respond better than dogs

9

CsA Side Effects

- ❖ **Human patients**
 - ❧ Severe nephrotoxicity (25-75%)
 - ❖ The major drawback with the drugs
 - ❧ Hepatotoxicity (up to 50% of patients)
 - ❧ Neurotoxicity: tremors
 - ❧ Viral infections
- ❖ **Canine patients with atopic dermatitis**
 - ❧ GI: vomiting (30%), diarrhea (20%)

10

CsA Preparations

- ❖ **Human formulations:**
Sandimmune®, Neoral® (Novartis)
- ❖ **Veterinary formulations:**
**Atopica® (Novartis),
Optimmune® (MSD)**

11

FK506 (Tacrolimus)

- ❖ **10-100 times more potent than CsA**
- ❖ **Human medicine**
 - ⌘ **Heart, kidney & liver transplantation**
 - ⌘ **Ointment for treatment of
atopic dermatitis**
 - ⌘ **Ophthalmic emulsion for
keratoconjunctivitis sicca**
- ❖ **Adverse effects**
 - ⌘ **Similar to CsA**

12

犬專用藥品

❖ Lokivetmab (Cytopoint®)

↻單株抗體的生物藥品，治療犬異位性皮膚炎

❖ Pimobendan 品脈錠

↻犬：治療因擴張型心肌病變或瓣膜不全（僧帽瓣及/或三尖瓣逆流）導致之鬱血性心衰竭

❖ Interferon omega 維克歐米嘉

↻犬：減少1月齡以上之犬小病毒出血性腸炎

↻感染貓白血病病毒(FELV)和/或貓愛滋病毒(FIV)之非病程末期患貓

13

Lokivetmab (Cytopoint®)

❖ An immunotherapeutic used to treat canine atopic dermatitis

❖ Approval: 2016 US, 2017 EU, 2020 Taiwan

❖ A caninized monoclonal antibody (mAb) of the IgG class (IgG₄) against canine IL-31

❖ Molecular weight: 150 kDa

❖ SC 2 mg/kg per 4-8 weeks

❖ Bioavailability: 30-100%

❖ T_{1/2}: 7-10 days

❖ Metabolism: similar as endogenous Ig



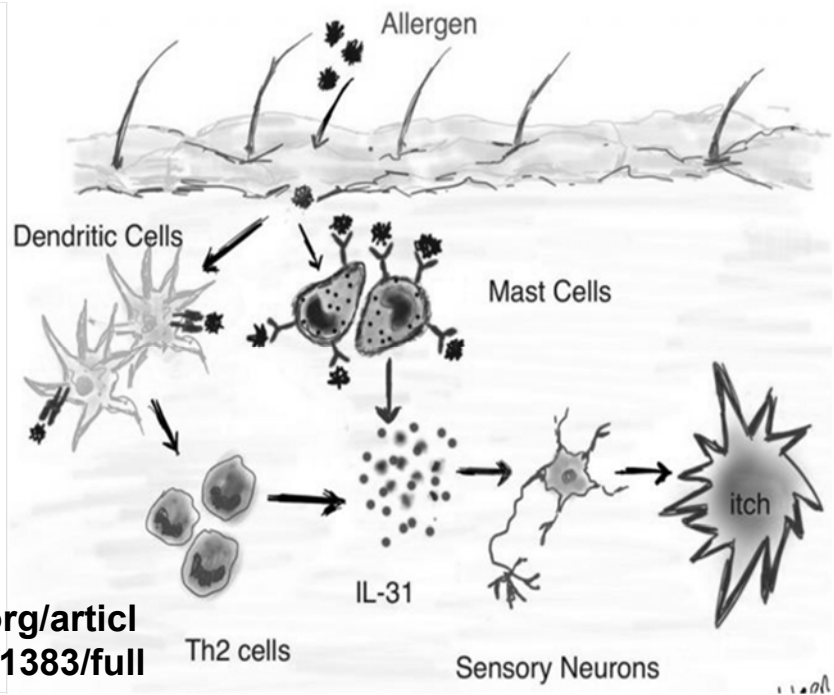
14

Immunological Mechanism

❖ Major source of IL-31

- ❧ Th2 cells
- ❧ Eosinophils
- ❧ Basophils & mast cells

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.01383/full>

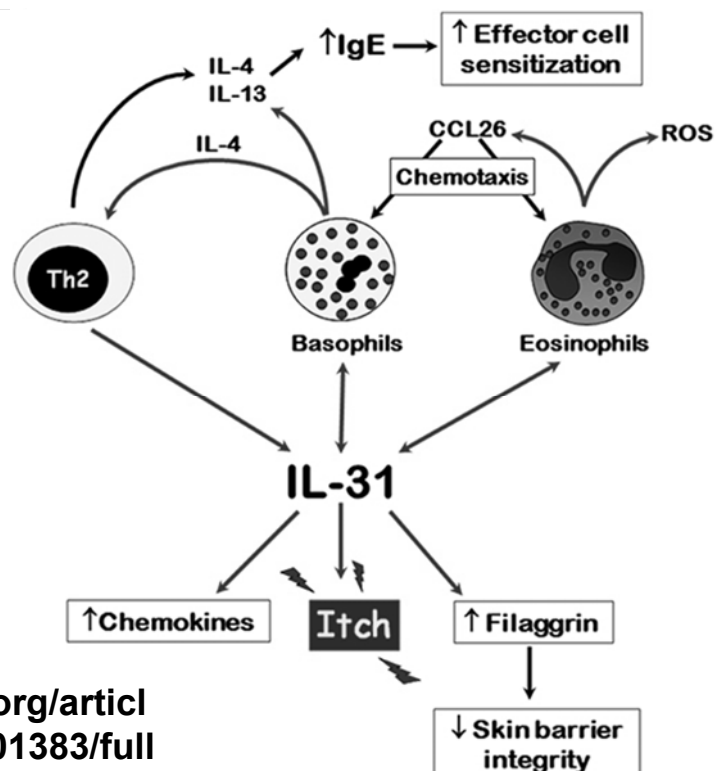


15

IL-31

- ❖ IL-31 is a major driver of pruritic (itching) responses in canine atopic dermatitis
- ❖ IL-31 promotes Th2 response via autocrine loop

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.01383/full>



產食動物用藥

- ❖ 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
- ❖ 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）
- ❖ 產食動物的疾病防治與生長性能的調節
- ❖ 豬、牛、雞、鴨……

17

食品供應與畜牧業

- 禽畜養殖：企業化經營、高密度飼養
- 經營壓力：原物料飆漲、飼料成本大增
- 因應之道：
 - 提升飼養效率
 - 提升產品品質：衛生安全、符合藥物殘留

18

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

- **2021世界人口已經突破79億**
- **糧食供應極為重要**
- **動物性蛋白質的供應仰賴現代化畜禽養殖**

19

鉅額貸款→肉品市場的布局 2013-06-19

中行大摩為雙匯收購Smithfield提供**79**億美元貸款

 新浪香港
sina.com.hk

2013-06-19 13:43:21

   | 讚好 |

調整字體：[大](#) [中](#) [小](#)

新浪財經訊 香港時間6月19日下午消息，據《華爾街日報》報道，雙匯從中國銀行和摩根士丹利獲得**79**億美元貸款，用於收購美國豬肉生產商史密斯菲爾德。

史密斯菲爾德在周二遞交至美國証交會的文件中披露，中國銀行紐約分行向雙匯國際提供**40**億美元貸款，作為交易顧問的摩根士丹利提供**39**億美元融資。

史密斯菲爾德是美國規模最大的生豬和豬肉產品生產商，雙匯提出以每股**34**美元、總額為**71**億美元(包括債務)的現金收購該公司。

20

雙匯收購美國Smithfield食品公司

(華爾街日報) 2013.05.31

- ❖ 中國雙匯國際控股有限公司將斥資**47億美元**收購**Smithfield**公司
- ❖ 當時美國**Smithfield**公司是全球最大的養豬和豬肉加工企業
- ❖ 收購目的是為了獲得更多豬肉以供應人口超過**14億**的龐大中國市場

21

萬洲集資327億...破紀錄

(華富財經) 2014年4月10日

- ❖ 華爾街日報報導指萬洲國際計畫發行約**29億股**新股，籌資規模至多為**42億美元**
- ❖ 萬洲是中國最大型的肉類食品集團之一
- ❖ 雙匯是萬洲最主要的子公司
- ❖ 集資所得的大部分資金償還公司在**8個月**之前收購美國**Smithfield**時所借的債務
- ❖ 國際趨勢：畜禽產品的需求日益殷切

22

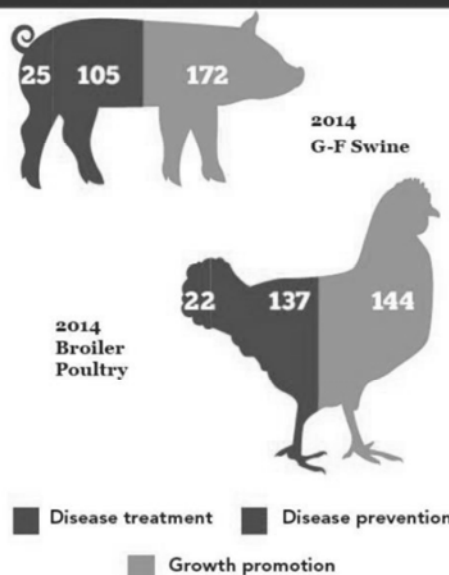
畜產養殖用藥--生長促進劑

- 生長促進劑(1)：飼料添加低劑量抗菌劑
 - 減少腸道病原性微生物，提升有效的營養利用；影響腸道常在菌產生及數量，減少維持生理恆定之能量消耗
 - 1951年飼料添加低濃度抗菌劑，促進小雞生長成為標準飼養管理方法
- 生長促進劑(2)：乙型受體素(俗稱瘦肉精)
- 生長促進劑(3)：荷爾蒙(內分泌藥理)

23

抗菌劑使用於產食動物

Antimicrobial use in feed adjusted for populations and weights



> 90%用於
預防疾病&
促進生長

Source: Canadian Antimicrobial Resistance Surveillance System (CARSS) – Report 2016

含藥物飼料添加物之使用

動物用藥品使用準則第4條

動物用藥品添加於飼料中供給家畜禽作為促進生長、改善飼料利用效率及預防控制疾病之製劑，屬非處方藥品，但其品目、規格、使用對象、用途、用法、用量、停藥期及使用上應注意事項等，應符合「含藥物飼料添加物使用規範」規定。

(並非治療疾病)

25

含藥物飼料添加物—品目

- 抗菌劑類：
- 1.1 安痢黴素 Apramycin
 - 1.2 阿美拉黴素 Avilamycin
 - 1.3 培可黴素 Bicozamycin
 - 1.4 恩黴素 Enramycin
 - 1.5 富樂黴素 Flavomycin (Bambermycin)
 - 1.6 六肽黴素 Nosiheptide
 - 1.7 磺胺二甲嘧啶 Sulfamethazine
 - 1.8 泰妙素 Tiamulin
 - 1.9 泰黴素 Tylosin

抗寄生蟲劑類：17項

26

安痢黴素 Apramycin

1.1 安痢黴素 Apramycin

化 學 名：Apramycin sulfate

注意事項：連續使用不可超過 14 日。

農政主管機關 防檢局

使用對象	飼料添加物	用量 (ppm)	用途用法及停藥期
1.1.1 豬	1.1.1.1 安痢黴素	166	體重 30kg 以下使用，預防控制大腸桿菌症，停藥期 28 日。

衛生主管機關 食藥署 Apramycin	安痢黴素	肌肉、脂	牛、豬、綿羊、山羊、家禽類	0.05
		肝、腎	牛、豬、綿羊、山羊	2
			家禽類	1

27

動物用藥殘留標準

第 一 條 本標準依食品安全衛生管理法第十五條第二項規定訂定之。

第 二 條 本標準所稱殘留容許量係「指標性殘留物質(marker residue)」之含量，包括該藥物原體及與該藥物殘留量具明顯關係之代謝產物。

第 三 條 食品中之動物用藥殘留量應符合下列規定，本表中未列之藥品品目，不得檢出。若表中藥品品目非屬行政院農業委員會核准使用之動物用藥，僅適用進口肉品。

採正面表列，未列之藥品不得檢出

28

治療用藥

藥品名稱		殘留部位	動物種類	殘留容許量 (ppm)
學名	中文名稱			
Kanamycin	康黴素	肌肉、脂	家畜類、家禽類	0.1
		肝		0.6
		腎		2.5
		乳	家畜類	0.15
		蛋	家禽類	0.5

效能(適應症): 牛、馬、豬、羊、犬、貓、兔、雞、火雞(不含產蛋中之蛋雞): 治療急慢性呼吸道、生殖泌尿道感染症、消化道感染症、一般化膿性疾病。

29

進口食品之動物用藥品殘留標準

學名	中文名稱	殘留部位	動物種類	殘留容許量 (ppm)
Ractopamine	萊克多巴胺	肌肉	牛	0.01

30

各國萊克多巴胺限量標準



台灣

CODEX

美國

加拿大

澳洲

日本

南韓

紐西蘭

豬	腎臟	0.04	0.09	-	0.09	0.2	0.09	0.09	0.09
	肝臟	0.04	0.04	0.15	0.04	0.2	0.04	0.04	0.04
	肌肉	0.01	0.01	0.05	0.01	0.05	0.01	0.01	0.01
	脂肪	0.01	0.01	-	-	0.05	0.01	0.01	0.01
	肺部	0.01	-	-	-	-	-	0.09	-
	○內臟	0.01	-	-	-	-	0.04	-	-
牛	腎臟	-	0.09	-	0.09		0.09	0.09	
	肝臟	-	0.04	0.09	0.04		0.04	0.04	
	肌肉	0.01	0.01	0.03	0.01	-	0.01	0.01	-
	脂肪	-	0.01	-	-		0.01	0.01	
	內臟	-	-	-	-		0.04	-	

註／1.單位ppm（百萬分之一）

2.●「內臟」指其他可食部位，台灣的定義為胃、腸、心、肺、舌、肚、腦、血等部位。

資料來源／衛福部

製表／陳雨鑫

31

化學治療Chemotherapy

❖ 抗微生物

- ☞細菌、黴菌、病毒之化學治療
- ☞氯黴素貢丸事件

❖ 抗腫瘤

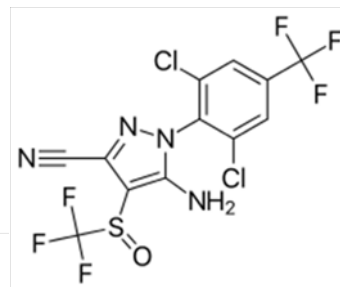
- ☞癌症之化學治療；犬貓為主

❖ 抗寄生蟲

- ☞蠕蟲(Helminth)、原蟲(Protozoa)
- ☞外寄生蟲(Ectoparasites)
- ☞芬普尼(Fipronil)雞蛋事件

32

芬普尼 Fipronil



- ❖ **A broad-spectrum insecticide**
- ❖ **Mechanism: block GABA_A receptor**
 - ↻ **Affinity to the insect GABA_A R >>> mammals**
 - ↻ **GABA is an inhibitory neurotransmitter**
 - ↻ **Cause neuronal excitation**
 - ↻ **Highly toxic to insects & low to mammals**
- ❖ **Commonly used as a pesticide & veterinary drug**
 - ↻ **Control house roaches & field crop insects**
 - ↻ **Control ectoparasites in cats and dogs**

33

芬普尼在農作物的殘留容許量

芬普尼	大麥	0.002	殺蟲劑
芬普尼	小麥	0.002	殺蟲劑
芬普尼	玉米	0.01	殺蟲劑
芬普尼	米類	0.01	殺蟲劑
芬普尼	香蕉	0.005	殺蟲劑
芬普尼	馬鈴薯	0.02	殺蟲劑
芬普尼	黑麥	0.002	殺蟲劑
芬普尼	葵花籽	0.002	殺蟲劑
芬普尼	燕麥	0.002	殺蟲劑
芬普尼	其他(蔬果類)*	0.001*	殺蟲劑
芬普尼	其他(穀類)*	0.001*	殺蟲劑
芬普尼	其他(茶類)*	0.002*	殺蟲劑

34

芬普尼的生態毒性

- ❖ 芬普尼對野生動物，包括節肢動物、某些鳥類、魚類、水生無脊椎動物有顯著毒性
- ❖ **2013**歐盟禁止在玉米及向日葵使用芬普尼
- ❖ 蜂群崩解症候群 (**Colony Collapse Disorder**)
 - ⌘ 全球蜜蜂數量大幅下降的生態危機
 - ⌘ 蜂巢只剩蜂王、卵及初羽化的工蜂，在蜂箱內及附近並無大量死亡的蜜蜂
 - ⌘ 可能原因：農藥、病毒、蜂蟹蟎...

35

全球的蜜蜂危機

- ❖ 蜂群崩解症候群
- ❖ **Neonicotinoids** 昆蟲菸鹼性受體致效劑，如益達胺 Imidacloprid 等
 - ⌘ 常用的農藥、環境用藥和動物用驅蟲藥

科學月刊 • 2019/08/15

蜜蜂與農藥的戰爭——歐盟禁用新菸鹼藥物的始末

2018 年 4 月 27 日，歐盟認定新菸鹼類(Neonicotinoid)藥物對蜜蜂有害，決議禁止含有益達胺(imidacloprid)、賽速安(thiamethoxam)或可尼丁(clothianidin)三種新菸鹼類農藥產品用於露天環境，一場持續超過 20 年的研究論戰終於落幕。究竟...

36

芬普尼的生態毒性

- ❖ 芬普尼對野生動物有顯著毒性
- ❖ 芬普尼對蜜蜂有劇烈毒性，非致死的低劑量造成蜜蜂迷航
- ❖ 106年南投發生蜜蜂大量死亡，送驗蜂體芬普尼含量為**0.033 µg/bee**
 - ☞ 9月6日公告禁用**4.95%**芬普尼水懸劑農藥
- ❖ 巴西**2018/12**月至隔年**2**月，有近**5**億隻蜜蜂死亡，**80%**死蜂體內有芬普尼等殺蟲劑

37

芬普尼的農藥劑型

- ❖ **250G/L**種子處理用水懸劑
- ❖ **0.3%**粒劑：水稻及玉米害蟲或線蟲防治用
- ❖ **0.0143%**粒劑：紅火蟻防治用

芬普尼 粒劑 (GR) 0.300%

- 對水中生物有劇毒性
- 對蜜蜂有劇毒性
- 具魚毒性，請加註魚毒警告標誌

38

芬普尼雞蛋事件

- ❖ 芬普尼核准做為農藥(例如防治紅火蟻)、環境用藥(防治螞蟥、白蟻與蟑螂等)及動物用藥品
 - ⌘ 防治犬貓外寄生蟲(跳蚤、壁蝨、耳疥蟲)、外用投藥會聚積於毛囊皮脂腺，持續緩釋發揮藥效達數週之久
 - ⌘ 未核准用於產食動物
- ❖ **2017年爆發雞蛋受芬普尼污染**
 - ⌘ 歐洲(比利時、荷蘭、德國、法國、瑞典、英國、義大利等十餘國)、韓國、香港
- ❖ 農委會全面檢驗**1,459**養雞場，**47**件不合格

39

為何雞蛋會受到芬普尼汙染？

- ❖ 雞蟎(chicken red mite)、雞蝨(lice)
- ❖ 白天躲藏於環境中，夜晚爬上雞隻吸血
- ❖ 芬普尼是環境用藥，但禁止用於雞隻
- ❖ 雞蛋殘留芬普尼顯示蛋雞受到藥物的暴露

40

雞蛋的芬普尼殘留容許量

- ❖ 芬普尼是農藥，廣泛用於防治農作物害蟲，會經由穀物的農藥殘留進入食物鏈
- ❖ 蛋雞飼料的穀物成分如玉米即可能有農藥殘留，玉米的芬普尼MRL是0.01 ppm
- ❖ 蛋雞餵飼試驗：餵飼含0.01 ppm芬普尼之飼料，其雞蛋芬普尼殘留為0.03 ppm (30 ppb)，故國際食品法典委員會Codex將雞蛋芬普尼MRL訂為0.02 ppm (20 ppb)
- ❖ 動物產品中農藥殘留容許量標準
 - ☞ 芬普尼MRL為0.01 ppm

41

動物產品中農藥殘留容許量標準

- ❖ 依食品安全衛生管理法第15條第2項規定訂定之

芬普尼	蛋	禽	0.01
	肌肉		0.01
	內臟、脂肪		0.02
	肌肉、內臟(肝、腎除外)	畜(豬除外)	0.04
	肝		0.1
	腎		0.02
	脂肪		0.4
	肌肉、內臟(肝除外)	豬	0.01
	肝、脂肪		0.02
	乳		0.02

42

蛋雞外寄生蟲防治用藥需求

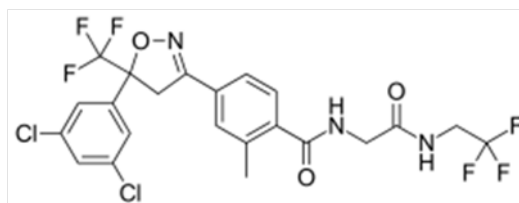
- ❖ **Fluralaner (弗雷拉納)**：治療小母雞、種雞及產蛋雞感染的家禽紅蟎及北方禽蟎；飲水投予

弗雷拉納	肌肉	雞	0.06
	肝		0.6
	腎		0.4
	脂(含皮)		0.6
	蛋		1

- ❖ 犬貓：治療壁蝨和跳蚤感染
- ❖ 犬：毛囊蟎蟲引起的毛囊蟲感染症、蟎蟲感染

43

弗雷拉納Fluralaner



- ❖ 可外用&經口投予，芬普尼僅可外用
- ❖ 二者皆為廣效性抗外寄生蟲藥物
- ❖ 弗雷拉納錠劑藥效在犬可達3個月
- ❖ 雞隻經飲水投藥，藥效可達15天
- ❖ 弗雷拉納僅作為動物用藥，非農藥、環境用藥
- ❖ 作用機轉：阻斷GABA_A受體-氯離子通道
- ❖ **Fluralaner (Bravecto一錠除)**
- ❖ **Afoxolaner (NexGard全能狗)**
- ❖ **Sarolaner (Simparica寵愛食剋)**

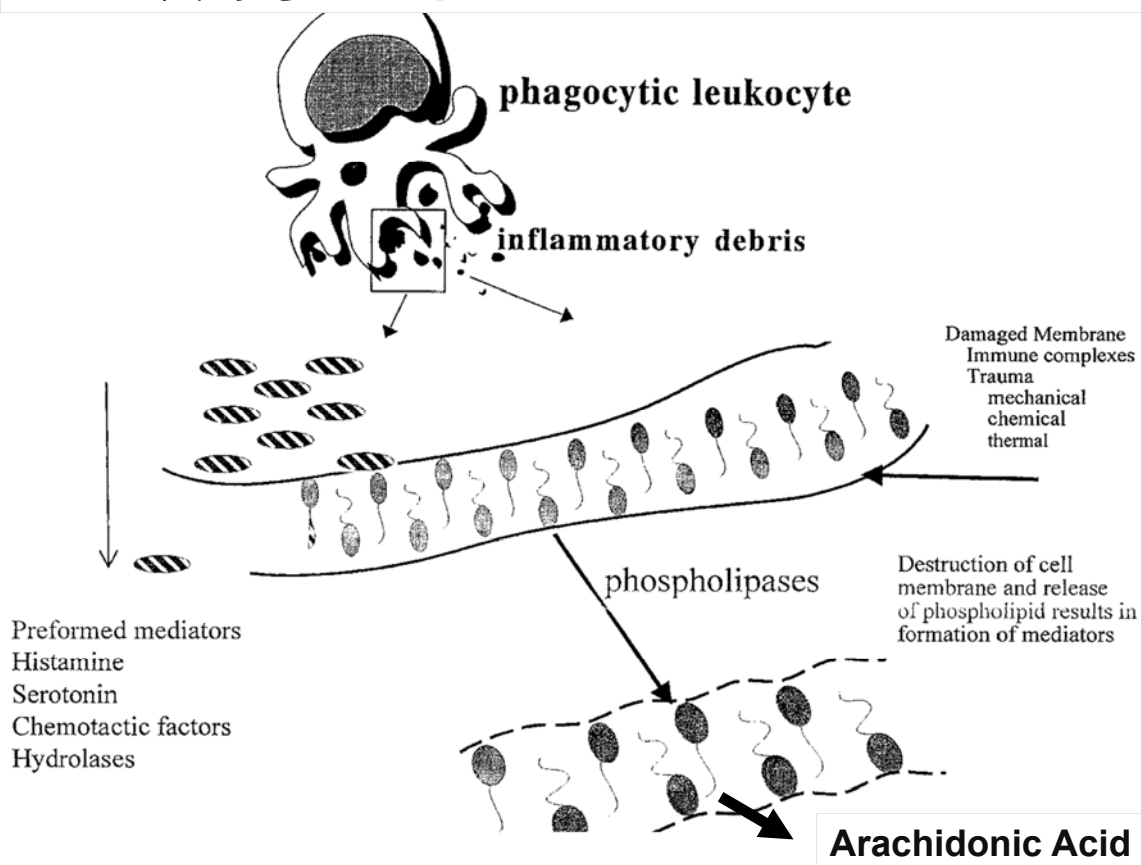
44

Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID) 非固醇類消炎藥

- Aspirin
- Sulfasalazine
- Phenylbutazone
- Supyrin
- Acetaminophen
- Diclofenac 藥物殘留

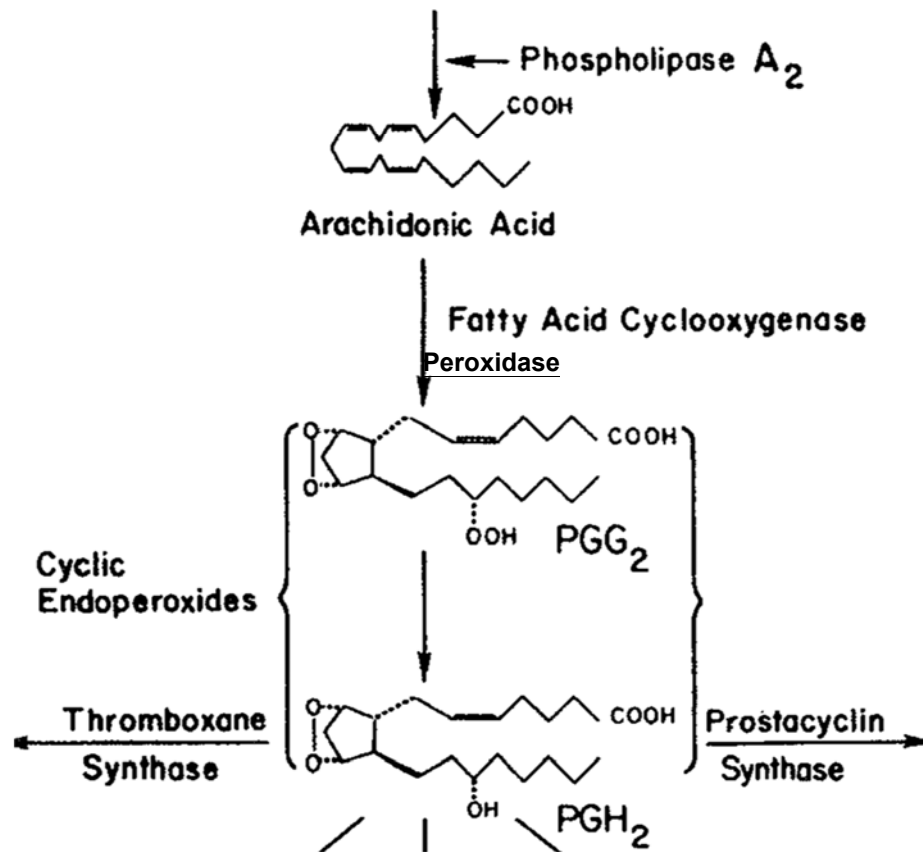
45

發炎反應—吞噬細胞活化

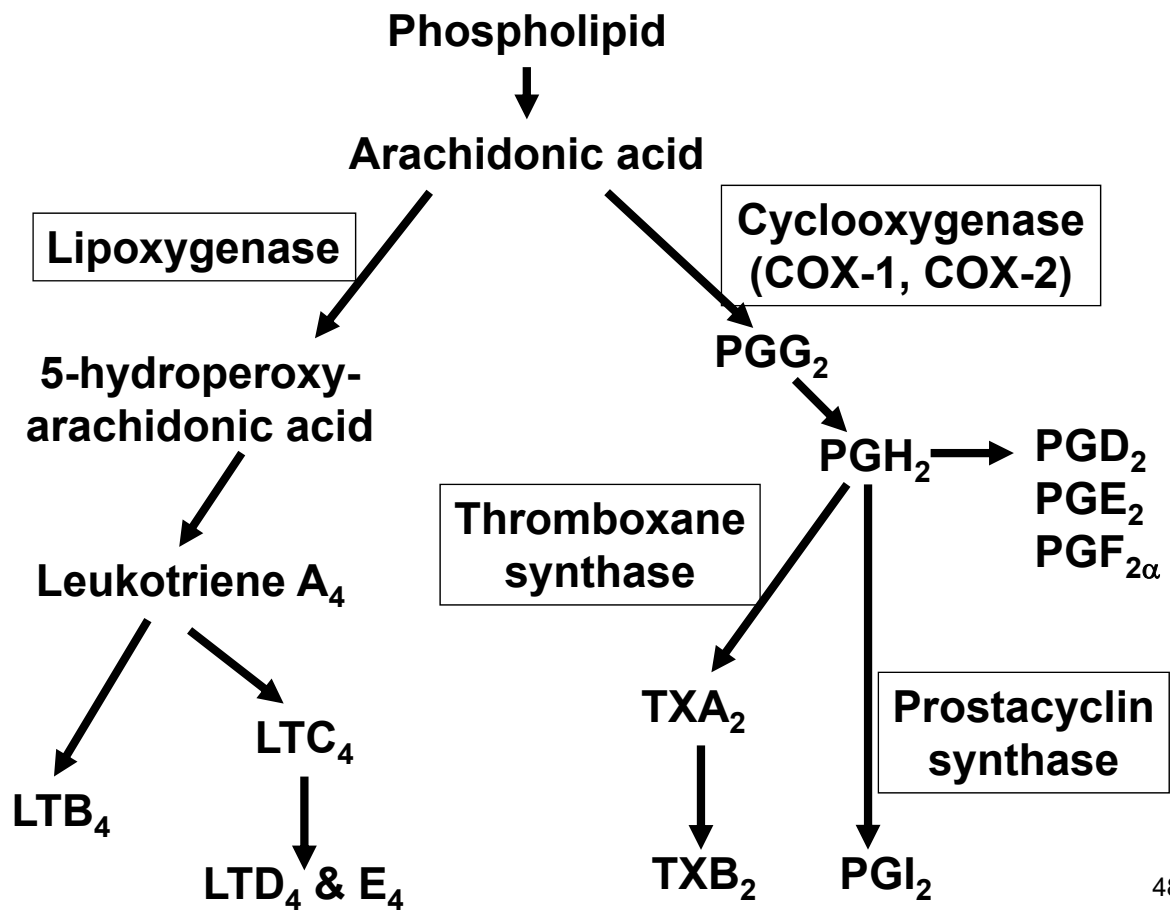


46

CELL PHOSPHOLIPIDS

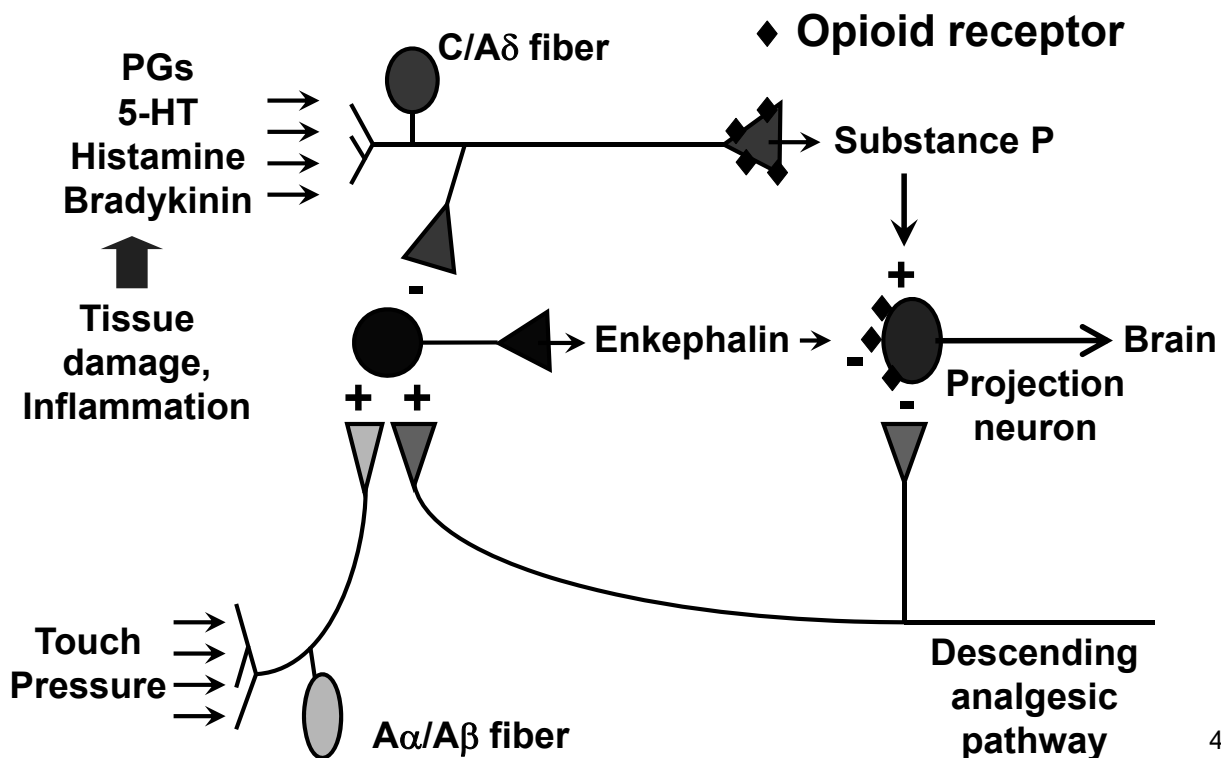


47



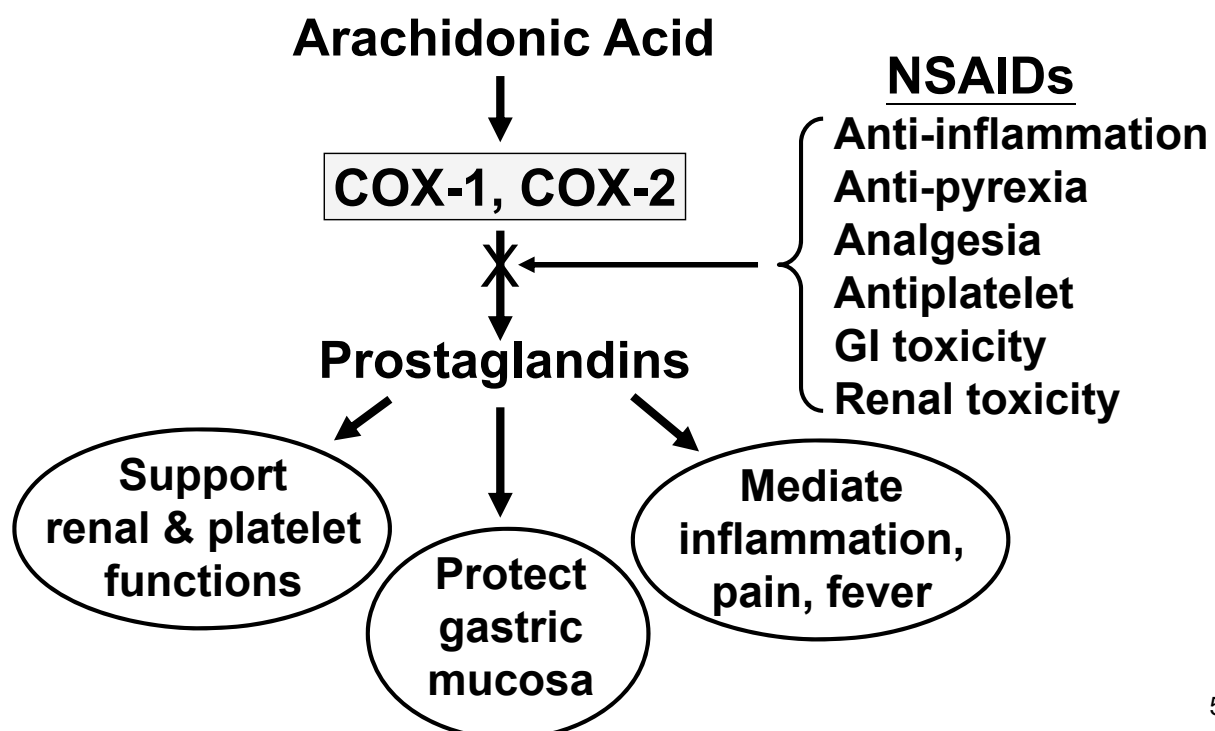
48

Mediators Associated with Pain



49

Role of Cyclooxygenases



50

NSAID

❖ Pharmacological effects

- ❧ Antipyretic (pyrexia = fever)
- ❧ Analgesic
- ❧ Anti-inflammatory
- ❧ Balance of the different effects may vary
 - ❖ Aspirin has a potent effect on platelet function

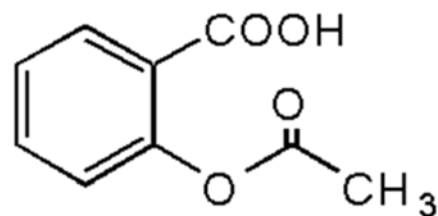
❖ Mechanism of action

- ❧ Inhibition of cyclooxygenase (COX-I & COX-II)

51

柳樹皮有解熱效果

- ❖ 19世紀初期從柳樹皮分離出水楊酸，了解水楊酸有抗發炎及解熱效果
- ❖ 德國拜耳藥廠針對水楊酸的結構做一修飾，合成阿斯匹靈，於1899年上市做為抗發炎、止痛、解熱等症狀的臨床用藥



Aspirin

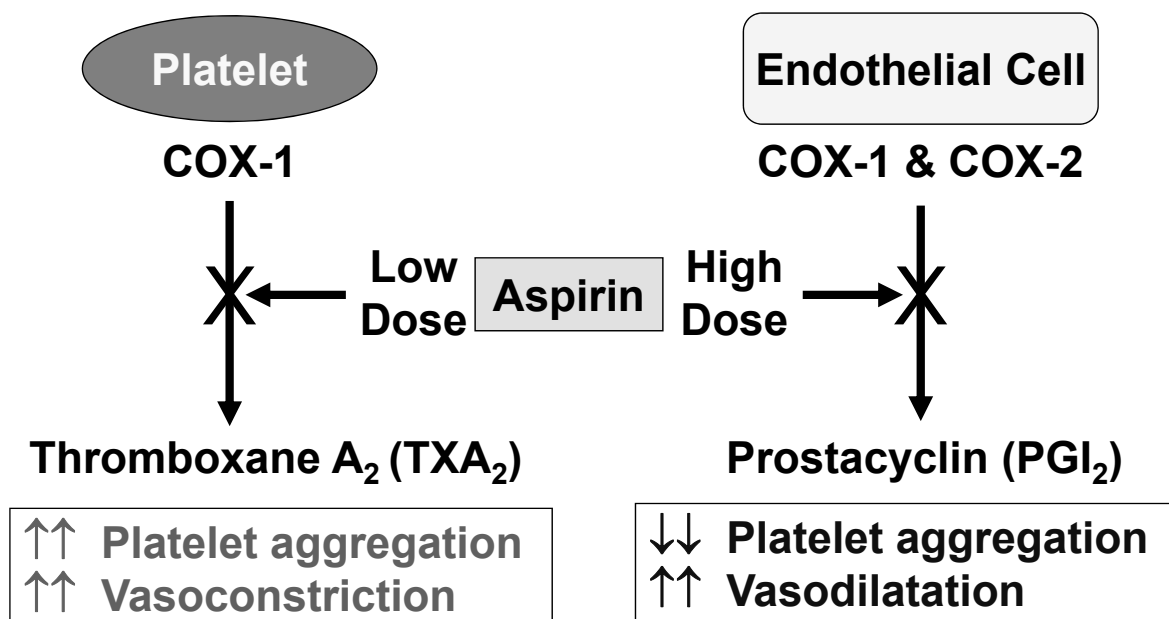
52

Aspirin

- ❖ Irreversibly inhibits COX by acetylation
- ❖ Prolonged effect on platelet function
 - ⌘ Platelet COX is 250x more sensitive than endothelial COX to acetylation by aspirin
 - ⌘ Platelets cannot regenerate COX
 - ⌘ Prophylactic use for managing thromboembolic disease (myocardium infarction, stroke) in human and animal

53

Thrombolytic Action of Aspirin



54

Aspirin in Veterinary Medicine

- ❖ **Control of osteoarthritis in dogs & cats**
 - ⌘ 10 mg/kg per 12 h for dogs, every 48 h for cats
- ❖ **Ineffective for colic**
- ❖ **Sulfasalazine, an oral salicylate-sulfonamide**
 - ⌘ Inflammatory bowel disease (IBD), ulcerative colitis
 - ⌘ Metabolized by intestinal flora to sulfapyridine & 5-aminosalicylic acid (5-ASA)
 - ⌘ 5-ASA: < 10% systemic absorption
 - ⌘ Sulfapyridine: enteric sulfonamide; <30% absorption

55

Phenylbutazone

- ❖ **FDA approved for use in horses & dogs**
 - ⌘ **Relieve musculoskeletal inflammation**
 - ❖ **Lameness, osteoarthritis...**
 - ⌘ **Cheap, effective & safe in animals**
 - ❖ **Commonly used in horses**
 - ⌘ **Long duration of action: > 24 h**
 - ⌘ **Irreversible binding to COX**
 - ⌘ **The active metabolite oxyphenbutazone persists in the body $t_{1/2}$**

56

Species Differences in $T_{1/2}$

Man	72-96 h
Cow	42-65
Sheep	18
Goat	16
Camel	13
Horse	4-6
Dog	4-6
Rat	2.8-5.4
Donkey	1-2

57

Phenylbutazone

- ❖ **Use in small animals is being replaced by COX-2 selective inhibitors**
- ❖ **Avoid to use in food-producing animals due to its prolonged elimination**
- ❖ **Toxicity**
 - ⌘ **GI, renal & hepatotoxicity**
 - ⌘ **Bone marrow dyscrasia: human (agranulocytosis)**
 - ⌘ **No longer approved for human use**

58

Sulpyrin, Dipyrone, Metamizole

- ❖ **An old NSAID**
- ❖ **Toxicity**
 - ⌘ **GI, renal & hepatotoxicity**
 - ⌘ **Bone marrow dyscrasia: human (agranulocytosis)**
 - ⌘ **No longer approved for human use in many countries (i.e. US, Taiwan...)**
- ❖ **Approved by US FDA for the control of pyrexia in horses**

59

Sulpyrin

- ❖ **Approved by BAPHIQ for the control of pain & pyrexia in cows, pigs & sheep**

許可證字號: 動物藥製字第00135號

動物用藥品名稱: 舒爾必寧 50%注射液

英文名稱: SULPYRIN 50% INJECTION FOR VETERINARY

業者名稱: 中國化學製藥股份有限公司台南官田工廠

劑型: 注射劑(注射劑)

包裝: 20ML · 50ML · 100ML · 500ML · 250ML

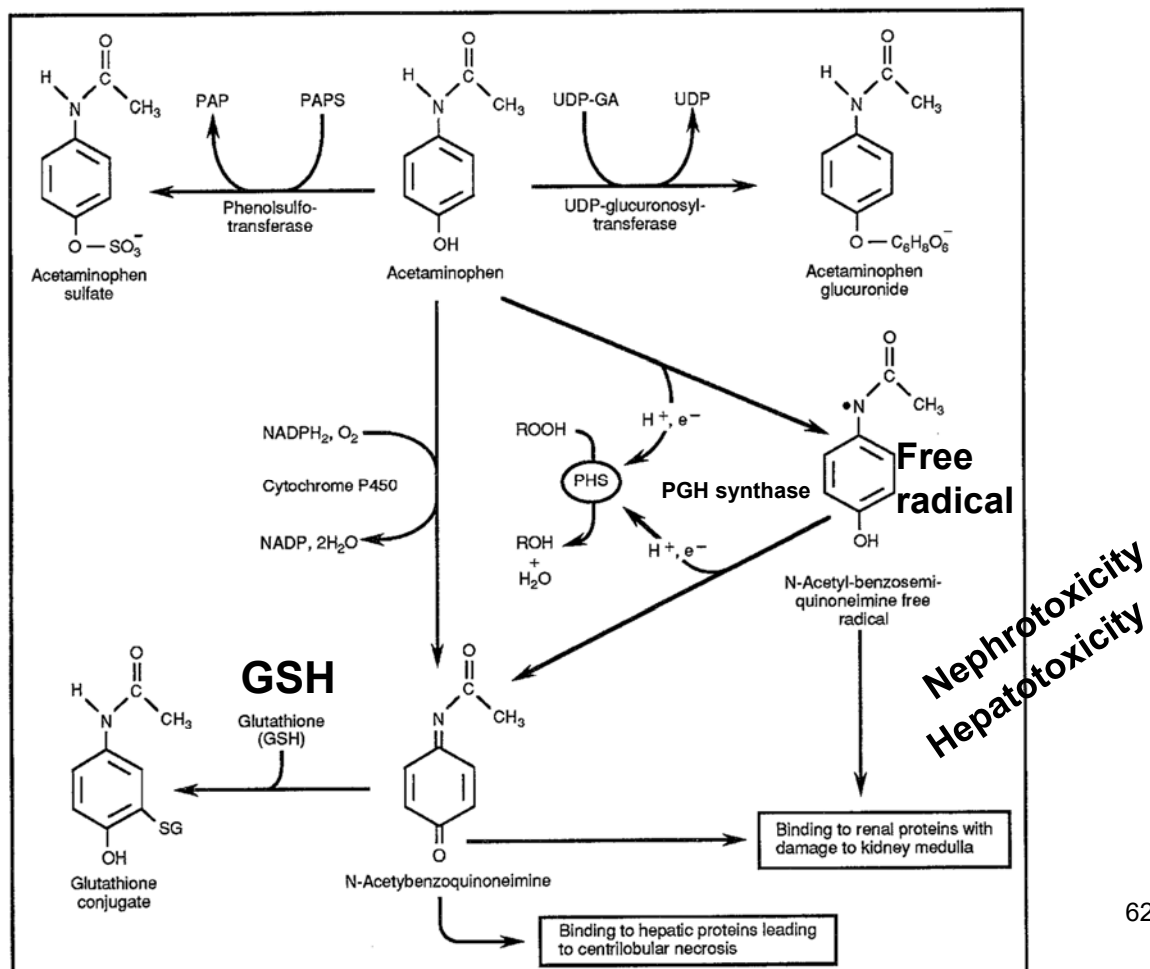
效能(適應症): 牛、羊、豬: 鎮痛、解熱。

60

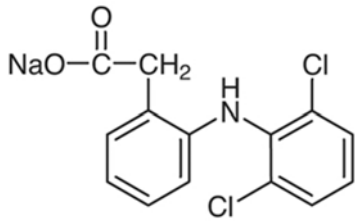
Acetaminophen (Paracetamol)

- ❖ Analgesic & antipyretic effect (COX-3 inhibition?)
- ❖ No anti-inflammatory effect
- ❖ Metabolism: hepatotoxicity & nephrotoxicity
- ❖ **Narrow safety margin for cats & dogs**
 - ⌘ Low glucuronide
 - ⌘ Oxidative metabolites deplete glutathione
 - ⌘ Vomiting, depression, methemoglobinemia
 - ⌘ Do NOT use in cats; hemolytic anemia
 - ⌘ Avoid to use in dogs; hepatotoxicity
- ❖ However, very safe for humans (< 4 g/day)

61



62



Diclofenac待克菲那

❖ 常用的消炎止痛藥

☞ 針劑、錠劑、貼片、凝膠劑

❖ 有效緩解各種疼痛

☞ 肌肉痠痛、關節炎

❖ 也用於經濟動物

☞ 如果牛生病，勞動力就沒了

☞ 以此藥物處理關節疼痛，以延長其工作壽命

☞ 在動物被大量使用，導致體內大量的藥物殘留

63

藥物殘留衝擊兀鷲的國際案例

[關於我們](#) [電子報](#) [網站導覽](#) [捐款](#)



環境資訊中心

TEIA

Taiwan Environmental information Center

印度兀鷲劇減 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

04

天葬：死者遺體置於石造高臺上，給兀鷲啄食，以解放死者的靈魂，讓其得以升天

65

印度長嘴兀鷲

- ❖ 一隻兀鷲一分鐘內可以吃下大約1公斤的肉
- ❖ 一大群兀鷲可在30分鐘內啃食完一匹斑馬
- ❖ 兀鷲的長相雖然不討喜，但是對環境生態的平衡非常重要
- ❖ 如果沒了兀鷲，腐爛的動物屍體會拖很久才會消失，昆蟲和鼠類的數量會因此暴增，而疾病則會到處擴散

66

印度長嘴兀鷲的數量銳減

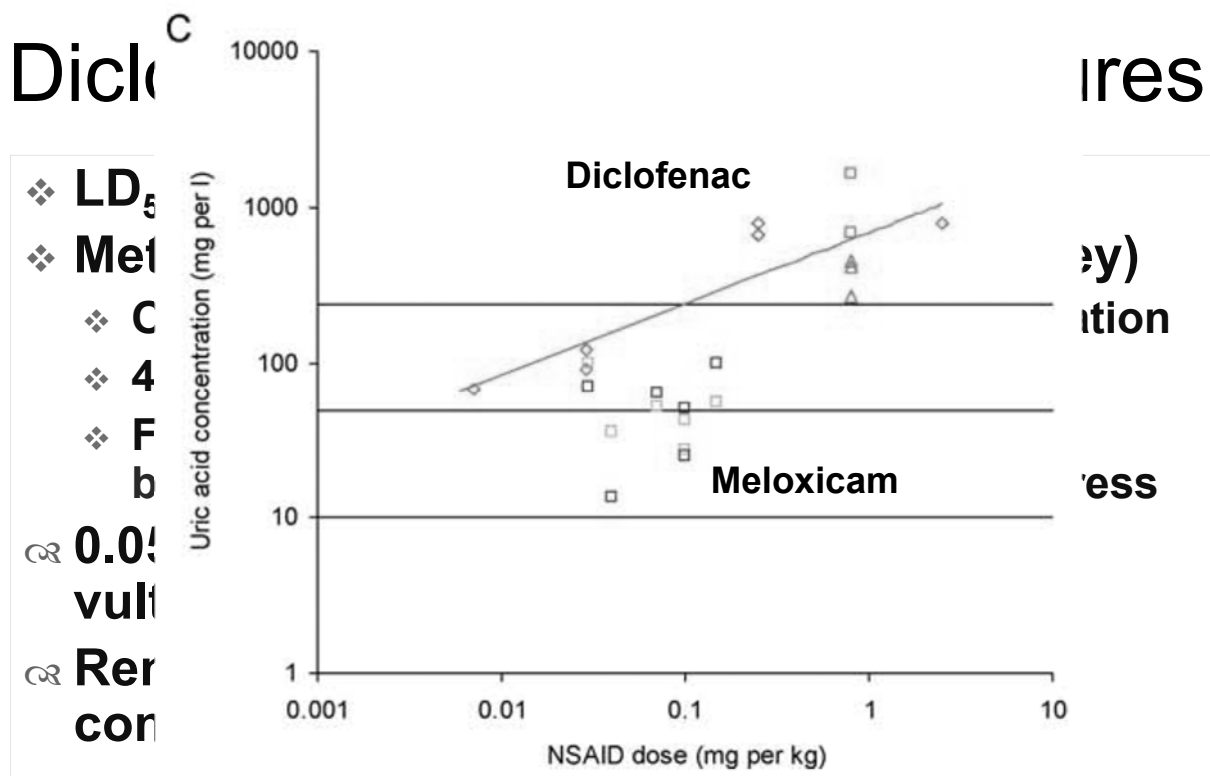
- ❖ 兀鷲的數量在**1993-2003**年減少了**96%**
- ❖ 遊隼基金會的研究人員在**2003**年找到了兀鷲死亡和消炎止痛藥物「**Diclofenac**待克菲那」的關連性
- ❖ 此藥物是人類關節炎常用的止痛藥，**1993**年核准為動物用藥品，用於畜牧業
- ❖ 印度是世界上牛隻數量最多的國家之一
 - ☞但是印度人並不吃牛肉，養牛是做為勞動之用

67

印度長嘴兀鷲的數量銳減

- ❖ 兀鷲以屍體為食，而牛隻屍體有藥物殘留，導致兀鷲大量攝入藥物，致腎衰竭而死亡
- ❖ 數百萬隻兀鷲中毒死亡，牛屍體愈積愈多
- ❖ 由於不必和兀鷲爭食，狗的數量增加700萬，狗咬人事件增加3850萬件，狂犬病致死案例增加5萬件，老鼠數量也暴增
- ❖ 印度社會為此付出大約340億美元的成本

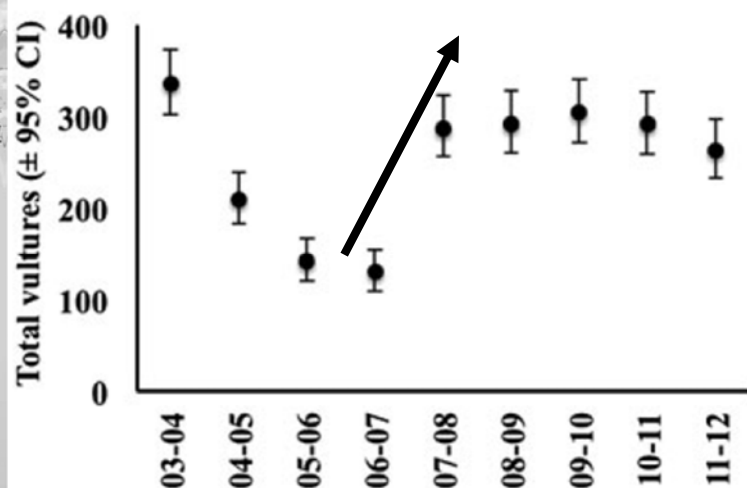
68



Oaks et al., 2004 (Nature 427: 630–633)
Swan et al., 2006 (PLoS Biol 4(3): e66)

69

印度、巴基斯坦和尼泊爾於**2006年**禁止
diclofenac使用於經濟動物，**2008年**兀
鶯數量大幅回升，孟加拉在**2010年**跟進



70

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

有毒動物用藥品

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

**Bird
Conservation
International**

Published by Bird Conservation International, Cambridge University Press
journals.cambridge.org/bci



**2012年研究成果發表於鳥類
保育國際期刊**

71

非洲也出現兀鷲暴斃的案例

- ❖ 2012年辛巴威國家公園有191隻兀鷲在吃了一頭被盜獵並撒上毒藥的大象後死去
- ❖ 一年後，納米比亞有500隻兀鷲在吃過一具含有少量毒藥的大象屍體後死亡
- ❖ 為何象牙盜獵者會對兀鷲下手？
 - ❖ 兀鷲會在屍體上空盤旋，而暴露出盜獵活動
 - ❖ 估計象牙盜獵者要為非洲東部三分之一的兀鷲中毒事件負責

72

非洲兀鷲危機

Conservation Letters, March/April 2016, 9(2), 89–97

Conservation Letters

A journal of the Society for Conservation Biology

Open Access

LETTER

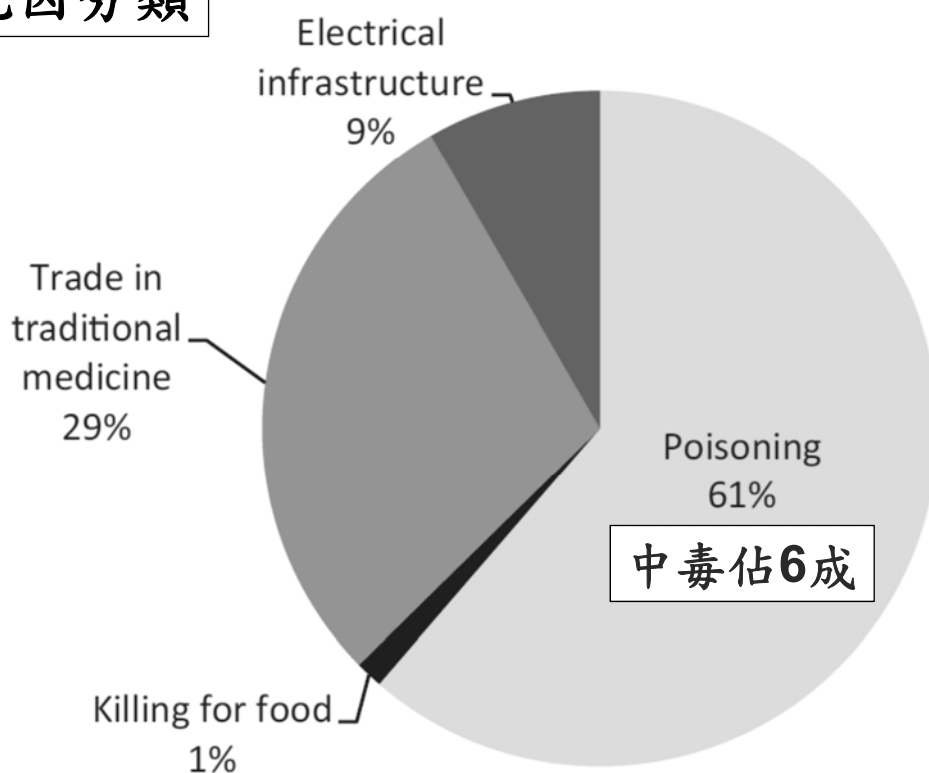
Another Continental Vulture Crisis: Africa's Vultures Collapsing toward Extinction

Darcy Ogada¹, Phil Shaw², Rene L. Beyers³, Ralph Buij⁴, Campbell Murn⁵, Jean Marc Thiollay⁶, Colin M. Beale⁷, Ricardo M. Holdo⁸, Derek Pomeroy⁹, Neil Baker¹⁰, Sonja C. Krüger¹¹, Andre Botha¹², Munir Z. Virani¹³, Ara Monadjem¹⁴, & Anthony R. E. Sinclair¹⁵

73

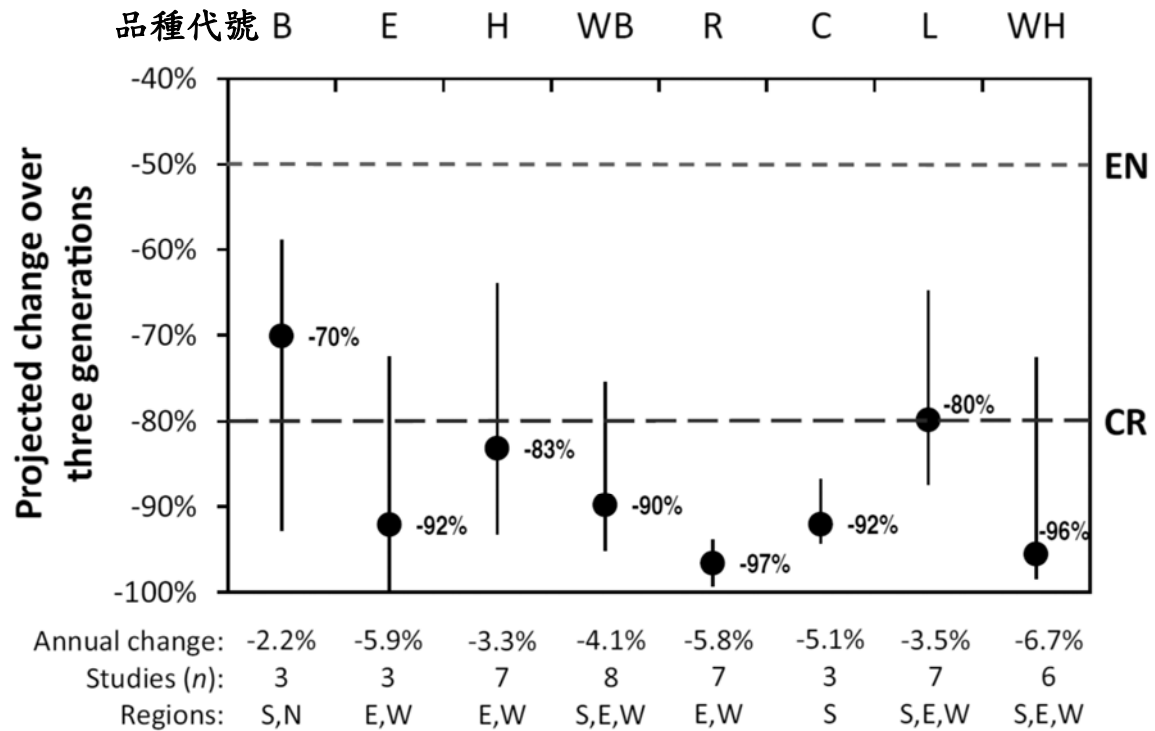
African vultures collapsing toward extinction

死因分類



74

非洲兀鷲危機



75

Diclofenac for Animal Use

❖ US FDA approval

Application#	Sponsor Name	Proprietary Name
141-186	Boehringer Ingelheim Animal Health USA Inc.	Surpass® Topical Anti-Inflammatory Cream

- ❖ Topical cream for the control of pain and inflammation associated with osteoarthritis in horses
- ❖ Not approved for systemic administration
- ❖ Not approved for other animal species

76

NSAIDs Approved by US FDA

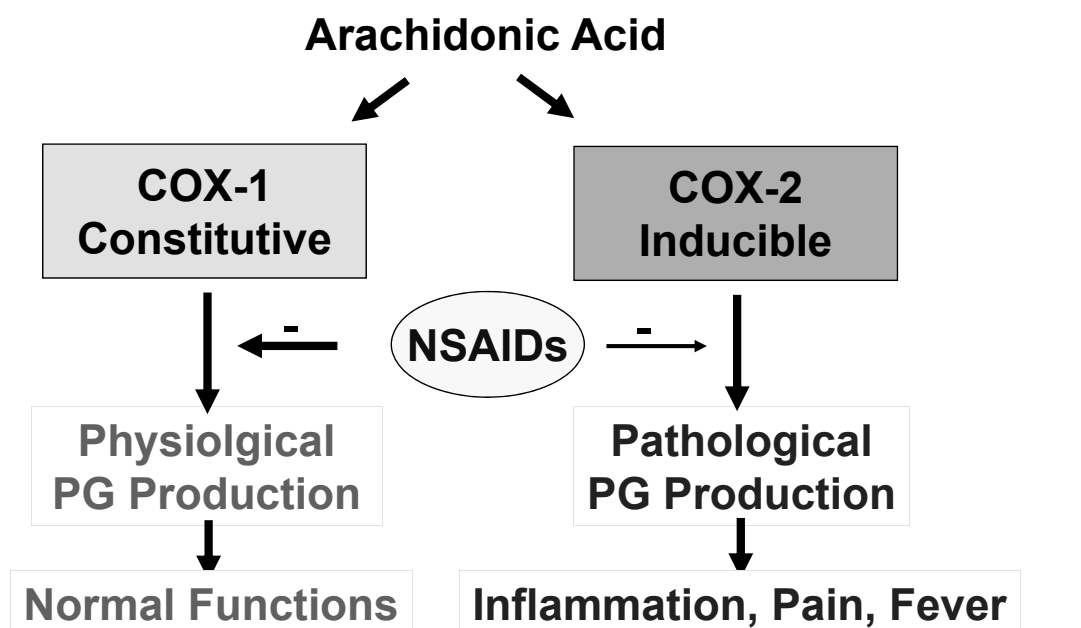
- ❖ Aspirin + methylprednisolone (dog): tablet
- ❖ Flunixin (cattle): injection, paste, granule, transdermal
- ❖ Phenylbutazone (dog & horse): tablet, injection
- ❖ Naproxen (horse): injection, oral granule
- ❖ Ketoprofen (horse): injection
- ❖ Carprofen (dog): tablet, injection
- ❖ Etodolac (dog): tablet, injection
- ❖ Meloxicam (dog): injection, oral spray & suspension
- ❖ Firocoxib (dog & horse): tablet, injection, oral paste
- ❖ Robenacoxib (dog & cat): tablet, injection
- ❖ Osteoarthritis, pain control & inflammation

77

COX-2 Hypothesis (1990s)

Normal Tissue

Inflammation Site

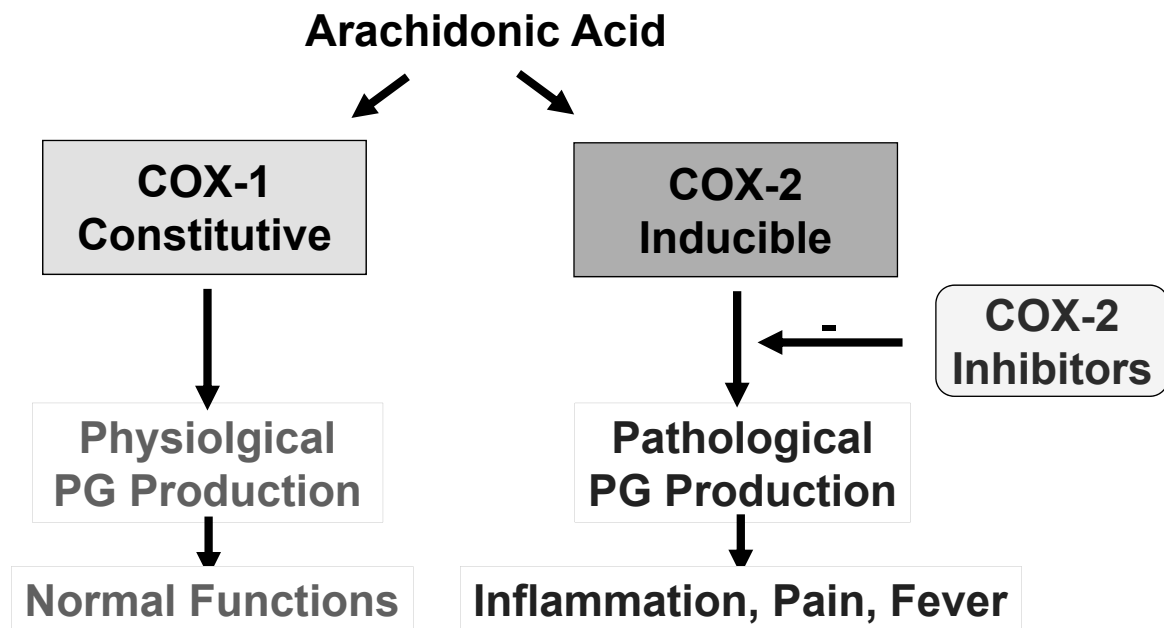


78

COX-2 Hypothesis (1990s)

Normal Tissue

Inflammation Site



79

NSAIDs Approved by US FDA

- ❖ Aspirin + methylprednisolone (dog): tablet
- ❖ Flunixin (cattle): injection, paste, granule, transdermal
- ❖ Phenylbutazone (dog & horse): tablet, injection
- ❖ Naproxen (horse): injection, oral granule
- ❖ Ketoprofen (horse): injection
- ❖ Carprofen (dog): tablet, injection (COX-2 inhibitors)
- ❖ Etodolac (dog): tablet, injection
- ❖ Meloxicam (dog): injection, oral spray & suspension
- ❖ Firocoxib (dog & horse): tablet, injection, oral paste
- ❖ Robenacoxib (dog & cat): tablet, injection

80

用藥安全

防範藥物殘留

81

動物用藥品使用準則

（依動物用藥品管理法第32條授權訂定）

82

處方藥與非處方藥之使用規定

準則第2條

獸醫師（佐）處方藥品之使用，應依「獸醫師（佐）處方藥品販賣及使用管理辦法」之規定。

非獸醫師（佐）處方藥品應依中央主管機關核定之產品標籤及仿單中所記載之內容使用。

83

含藥物飼料添加物之使用

準則第4條

動物用藥品添加於飼料中供給家畜禽作為促進生長、改善飼料利用效率及預防控制疾病之製劑，屬非處方藥品，但其品目、規格、使用對象、用途、用法、用量、停藥期及使用上應注意事項等，應符合「含藥物飼料添加物使用規範」規定。

（並非治療疾病）

84

藥物殘留

- 不論目的為何，只要有投予動物藥物，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
- 藥物殘留的風險為何？
- 如何確保用藥安全、防範藥物殘留？

85

不當用藥衍生之重大問題

公共衛生與安全問題

- ❖ 藥物殘留：對人、動物、環境造成不良影響
 - ☞ 藥物過敏：青黴素、四環素類
 - ☞ 致畸胎作用：必利美達美
 - ☞ 致突變作用：呋喃劑類
 - ☞ 致癌作用：乙烯雌酚、卡巴得
 - ☞ 其他：氯黴素

86

藥物殘留真的會讓人生病嗎？

- ❖ 1992年西班牙爆發113例食物中毒
- ❖ 非法投予牛隻未經核准的受體素克崙特羅

ILLEGAL USE OF CLENBUTEROL IN FOOD ANIMALS

9

By Dr. William C. Keller

As we mentioned in the last issue of the *FDA Veterinarian*, FDA is investigating the illegal use of the drug, clenbuterol, in animals used for food, particularly animals being prepared for livestock show competition. The purpose of this article is to illustrate the potential consequences of illegal drug use in food animals by describing an outbreak of clenbuterol-related drug residue poisoning, and to explain the scientific basis for the Center for Veterinary Medicine's (CVM) particular concern for illegal use of clenbuterol in food producing animals. The following description of an outbreak of clenbuterol residue toxicity demonstrates the potential public health consequences of illegal use of drugs in animals used for food.

Numerous cases of illness, which appeared to be due to food poisoning,

or in feed to animals, and of apparent therapeutic or production value in animal husbandry. Based on these criteria, it was suspected that illegal use of a β agonist in cattle was responsible for the poisoning outbreak. Prompt follow-up on a number of patients had allowed the investigators to collect samples of the suspected food, as well as urine samples from the individuals. Analysis of these samples revealed that a β agonist, clenbuterol, was present at levels of 2-4 ppb in patients' urine and 180-291 ppb in beef liver samples. This confirmed the investigators' suspicions that an illegal animal drug residue present in liver had produced the outbreak of food-borne poisoning.

"Analysis of these samples ... confirmed the investiga-



87

Clenbuterol 克崙特羅

- ❖ β_2 致效劑 (β_2 agonists)
- ❖ 作用：擴張支氣管
- ❖ 臨床用途：氣喘、支氣管炎和肺氣腫等慢性阻塞性肺部疾病
 - ⌘ Salbutamol 沙丁胺醇
 - ⌘ Terbutaline 等十餘種藥物
 - ⌘ 動物用藥品(馬)
 - ❖ 沙丁胺醇
 - ❖ 克崙特羅

88

Clenbuterol 中毒事件

- ❖ 1992年西班牙 Catalonia爆發113例食物中毒
- ❖ 克崙特羅代謝慢，容易殘留，引起食物中毒
- ❖ 克崙特羅僅核准用於馬，禁用於產食動物

Public Health Rep. 1992; 15(1): 1-4. MCID: PMC1382130

Copyright notice

Epidemiology and Infection 1992; 109: 1-4. L Salleras, A D

Table 3. Concentration of clenbuterol in nine samples of veal liver taken during 1992 outbreak of poisoning in Catalonia, Spain

Sample number	Parts per billion
1	1,980
2	640
3	50
4	5,395
5	26
6	88
7	23
8	3,600
9	19

ning in

牛肝殘留19 - 5,395 ppb

89

藥物殘留分析

高度挑戰的工作

- ❖ 各種檢體皆可測，肌肉、肝、腎、尿、血液、毛
- ❖ 方法靈敏，可分析極微量的殘留(ppb)

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：每公噸產品中殘留某藥物1公克

◆ ppb (part per billion)

◆ $\mu\text{g/kg}$ 、 10^{-9} (藥物)/克(肉品)

亦即「十億分之一」

◆ 1 ppb：每1000公噸產品中殘留某藥物1公克

91

ppb 「十億分之一」

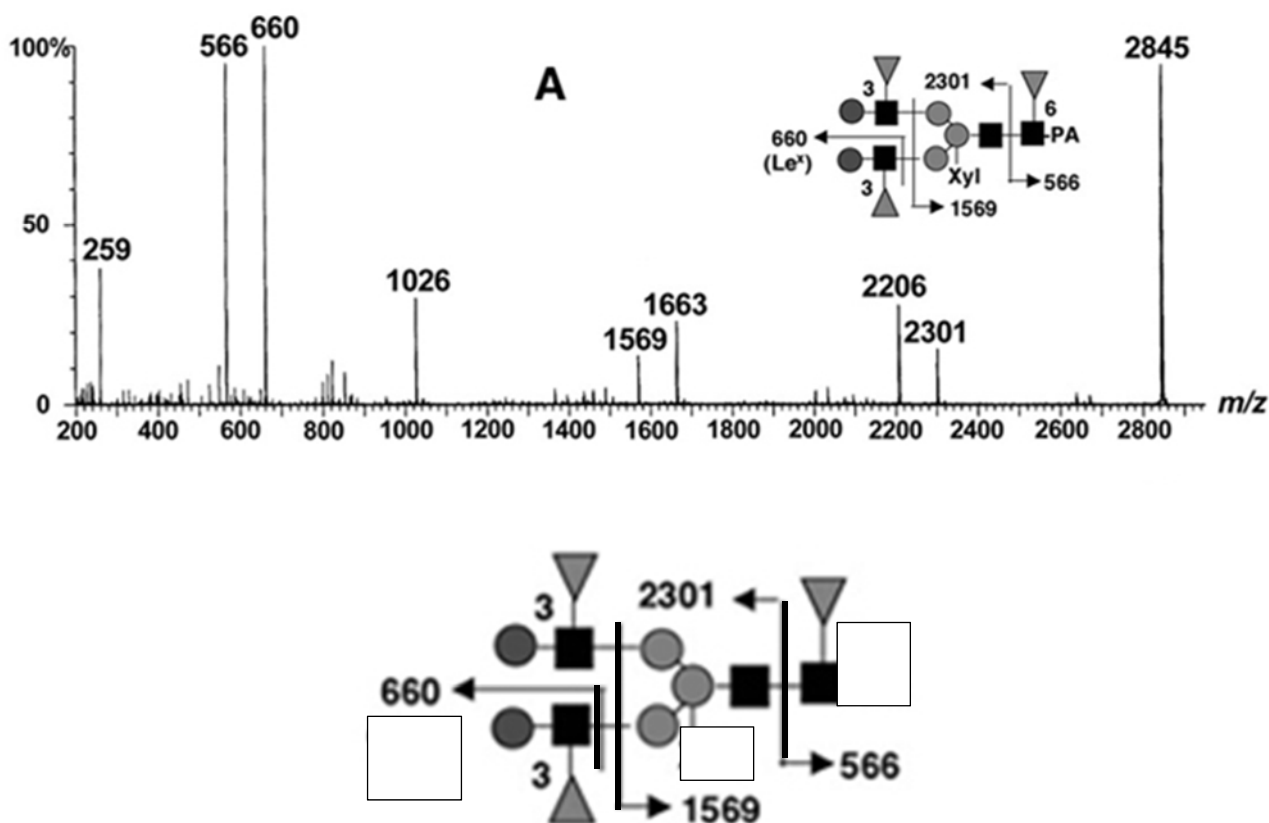
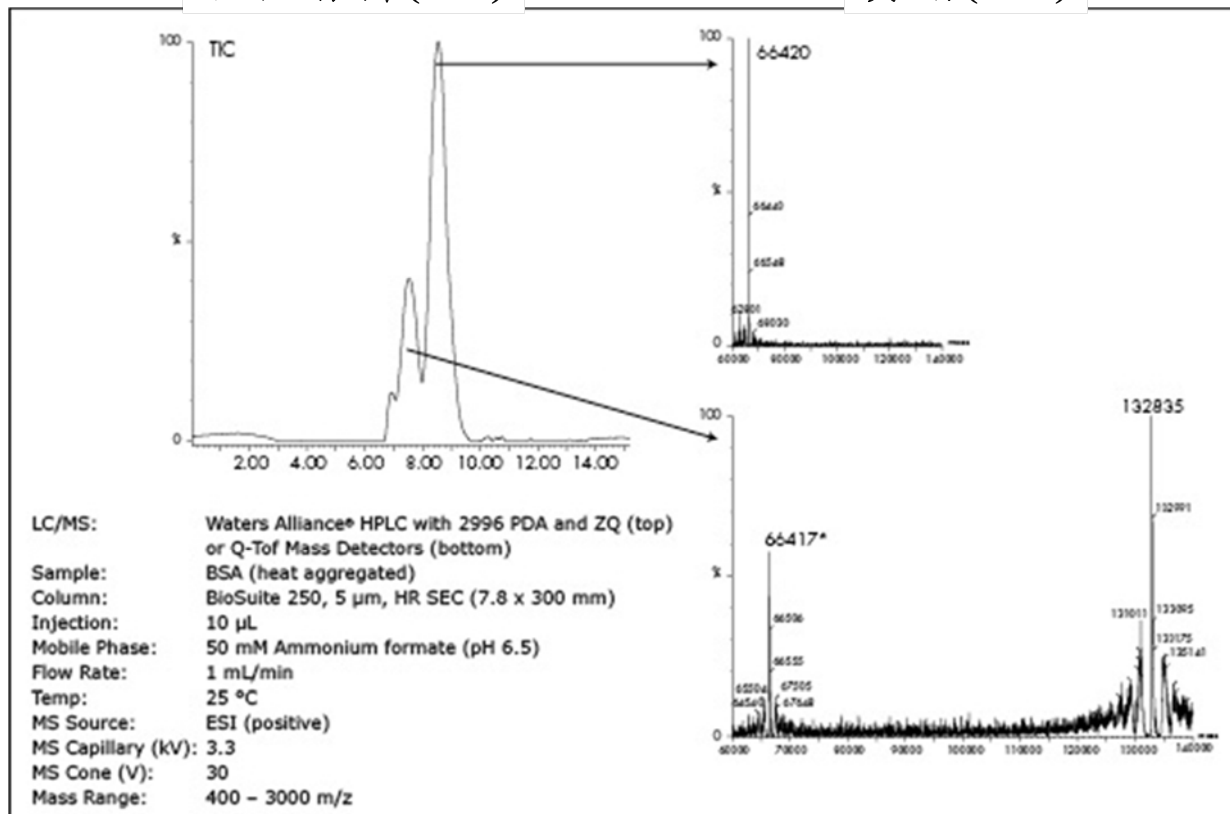
- ❖ 一顆止痛藥普拿疼(0.5克)放入游泳池(長25、寬17.5、深1.3公尺)，溶解後的濃度約為1 ppb
- ❖ 非常低，但不是零



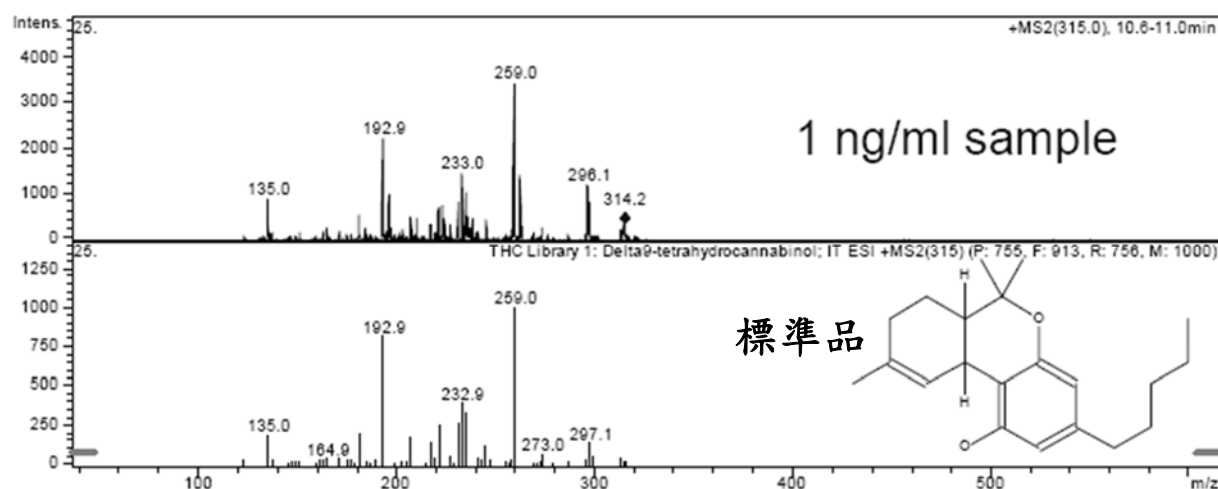
92

液相層析(LC)

質譜(MS)



化學物質的圖譜 = 人的指紋



95

96年9月5日署授食字第0961800283號公告

食品中動物用藥殘留檢驗方法—氯黴素之檢驗 (二) Method of Test for Veterinary Drug Residues in Foods- Test of Chloramphenicol (2)

- 1.適用範圍：本檢驗方法適用於農畜禽水產品及其製品中氯黴素 (chloramphenicol) 之檢驗。
- 2.檢驗方法：液相層析串聯質譜法 (liquid chromatography/tandem mass spectrometry, LC/MS/MS)。

❖ 檢出限量為0.3 ppb

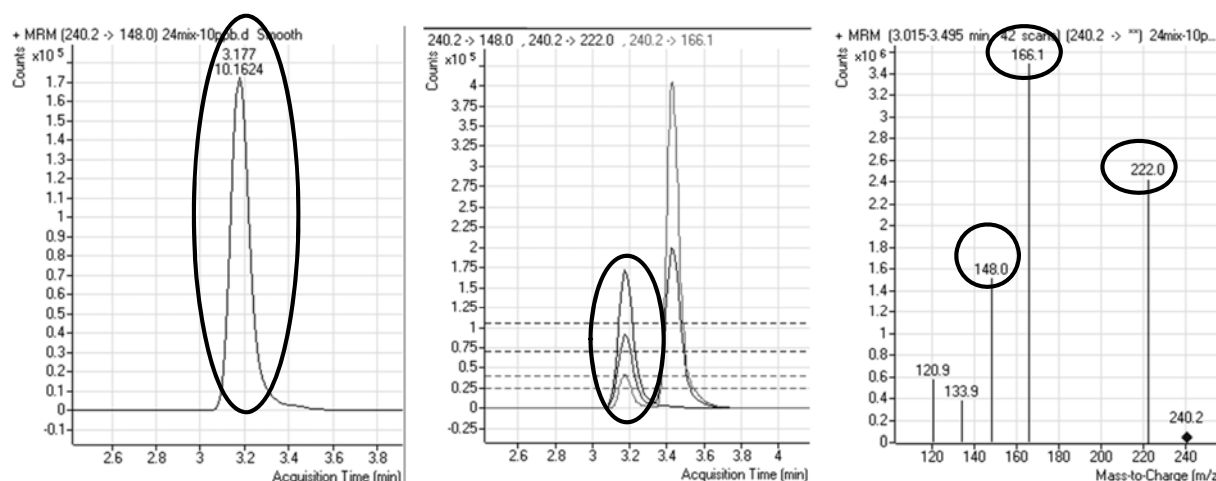
96

可爾特羅(Colterol)之殘留檢驗

- ❖ 99年間主管機關接獲反映，有養豬場使用一種新型受體素，以大蒜精或8號仔稱之
- ❖ 8號仔被聲稱不會被主管機關檢出
- ❖ 中央畜產會檢驗結果顯示部份檢體含有和沙丁胺醇(Salbutamol)結構類似的殘留物
- ❖ 經藥物化學專家深入探討，發現該成分屬於一種乙型受體素，然而市面上並無法購得供比對用之標準品

97

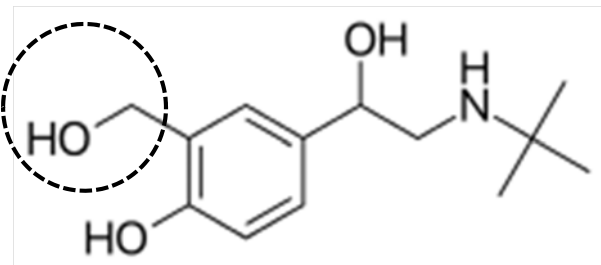
沙丁胺醇(Salbutamol)之圖譜



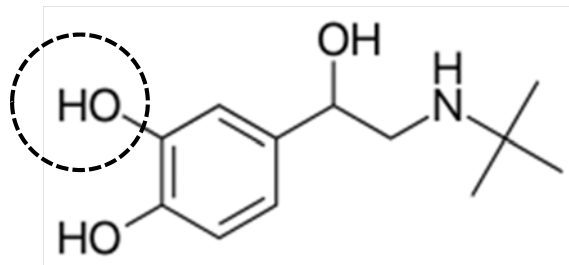
沙丁胺醇的滯留時間為3.177分鐘，多重反應偵測模式(MRM)母離子為m/z 240.2，子離子為m/z 222、166及148

98

沙丁胺醇 Salbutamol

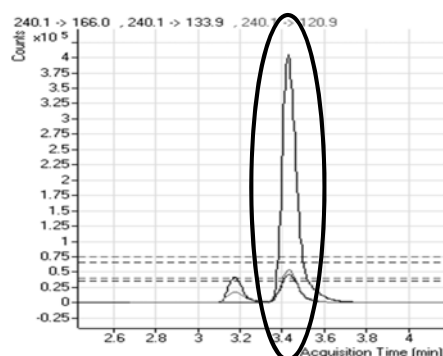
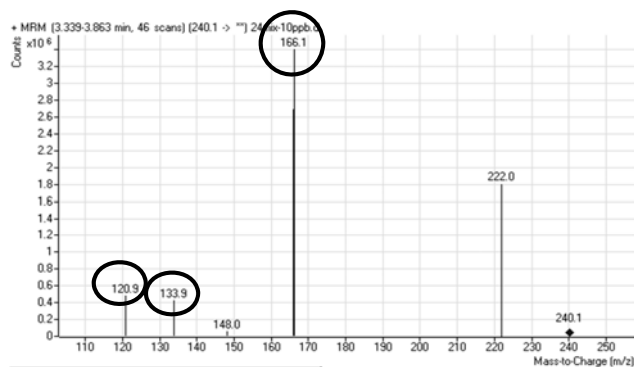
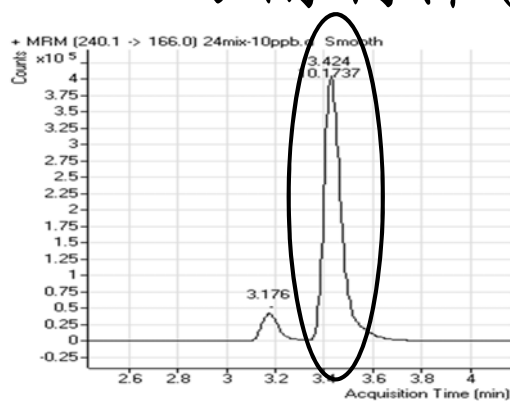


可爾特羅 Colterol



99

可爾特羅(Colterol)之圖譜



豬毛中不明成分的滯留
時間為**3.424**分鐘(沙丁
胺醇為**3.177**)，MRM
母離子為m/z **240.1**(沙
丁胺醇**240.2**)

100

可爾特羅(Colterol)之殘留檢驗

- ❖ 國內檢驗及學術研究單位共同努力，探討分析其分子結構，終於99年10月下旬確認鑑定出該成分為「可爾特羅」
- ❖ 進一步合成檢驗毛髮中殘留所需之標準品，並完成檢驗方法之建立
- ❖ 主管機關隨即與檢調單位聯合查緝，將部分使用者及經勾稽可能供應來源情資協調該署請其偵辦，以阻斷其供應管道

101
101

將Colterol納入例行監測的成效

- ❖ 100年1-7月肉豬乙型受體素監測合格率由1月89.38%提升至7月99.42%，已發揮成效

月份別	抽驗件數	陽性件數	合格率
1月	612	65	89.38 %
2月	313	13	95.85 %
3月	696	13	98.13 %
4月	515	15	97.09 %
5月	1,082	13	98.80 %
6月	1,166	6	99.49 %
7月	1,321	7	99.42 %

102
102

貢丸殘留氯黴素



市售貢丸竟含禁藥氯黴素
凸顯動物用藥之稽查管理機制重大疏漏
—監委趙榮耀、黃武次、程仁宏糾正農委會

- ❖ 2012年10月貢丸驗出0.4-2.6 ppb的氯黴素
- ❖ 農委會規定肉商向畜牧場購買淘汰種豬當作加工原料時，需提供畜牧場來源證明...

103

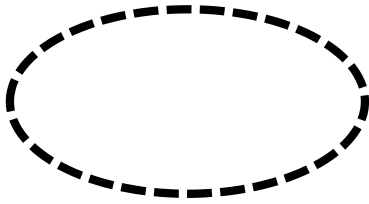
屏東市售貢丸抽驗 4家含氯黴素

【聯合報／記者翁禎霞／屏東報導】2012.10.23

- ❖ 檢出7、28、32、42 ppb
- ❖ 衛生局...表示氯黴素是一種抗生素，在製造貢丸時並不會用到，應是畜牧場在飼養過程留下的.....
- ❖ 屏東縣衛生局過去因設備不足，檢驗氯黴素得外送檢驗，今年在擴充設備後，這是第一次針對貢丸進行抽驗
- ❖ 高科技檢測技術LC/MS：ppb靈敏度，藥物殘留無所遁形

104

癌貢丸？



105

氯黴素的大問題

- ❖ 林口長庚醫院毒物科主任林杰樑說，氯黴素是廣效性的殺菌劑，常被添加在動物飼料中預防疾病，也可以讓動物快速成長，使用在人身上，若遇到特殊體質，會導致骨髓再生不良，若紅血球減少會引發貧血，或白血球不足導致血癌。

106

氯黴素的大問題

- ❖ 主要的健康風險為骨髓毒性，包含骨髓抑制，以及嚴重的再生不良性貧血
- ❖ 此毒性不具劑量相關性，且有可能致死
- ❖ 臨床研究顯示病人接受本藥物口服給藥，發生再生不良性貧血的機率介於一萬分之一至四萬分之一

107

氯黴素的大問題

- ❖ 氯黴素無味，烹調時又無法破壞，在禽畜身上使用，民眾難以避免食用，累積在體內無法代謝，且並非劑量小就不會傷害身體，而是與個人體質有關；從漢堡肉、貢丸陸續被檢出，讓人懷疑是否被參雜在飼料中餵食禽畜，農委會必須正視問題嚴重性。（自由時報記者何玉華）

108

藥物殘留的社會觀感

“毒” “癌”

衛生署抽驗市售貢丸，結果八件被檢出動物用藥超標，追查肉品來源，大部分的豬肉都是來自雲林縣。雲林縣衛生局已經分別到五家生產問題貢丸的廠商，回收近百斤的毒貢丸

公視新聞網 / 生活財經

貢丸驗出禁藥氯黴素 食用恐致癌

109

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
-

❖ 殘留試驗

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

- 停藥期：農委會防檢局、技審會
- 殘留容許量：衛福部食藥署

110

動物用藥品的安全性評估

食品安全性

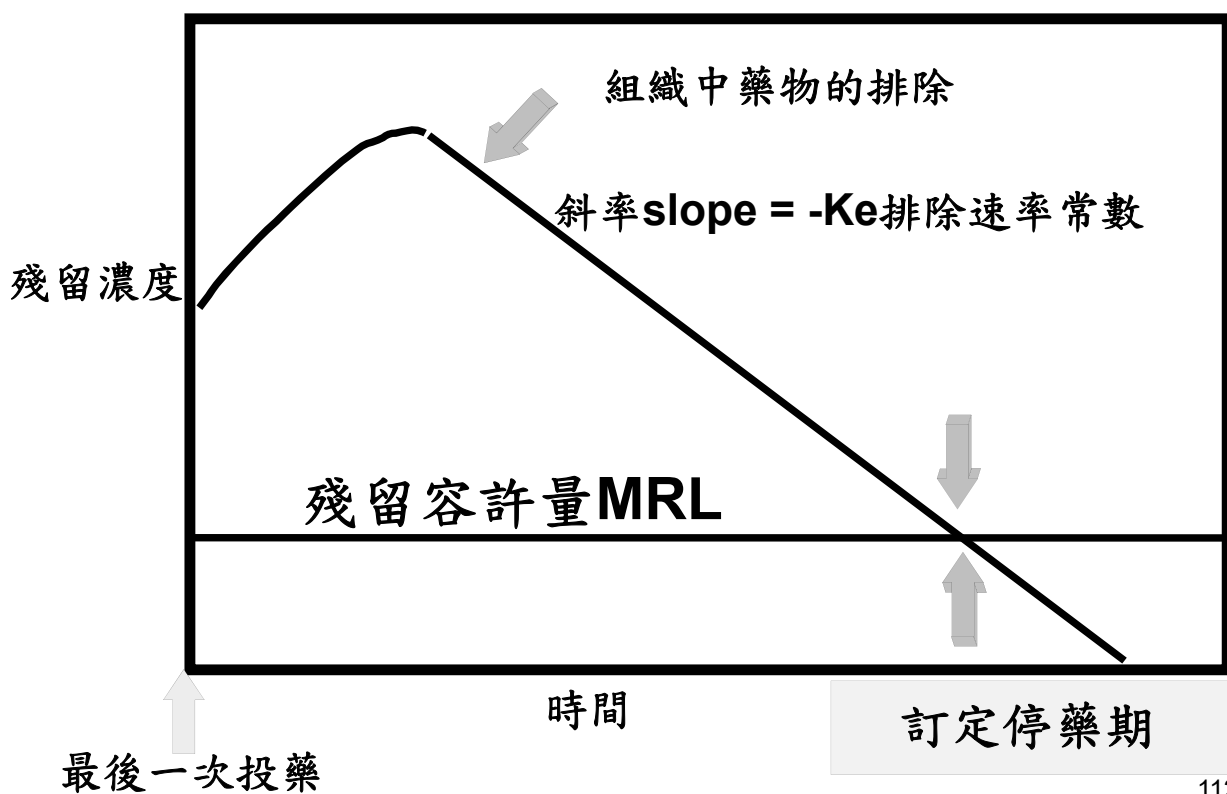
動物安全

職業安全

環境安全

111

藥物殘留動力學



112

國際殘留容許量之訂定

113

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

114

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**)，係負責食品添加物、動物用藥品與農藥殘留物...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

115

國際食品法典委員會 **Codex Alimentarius Commission**

- **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

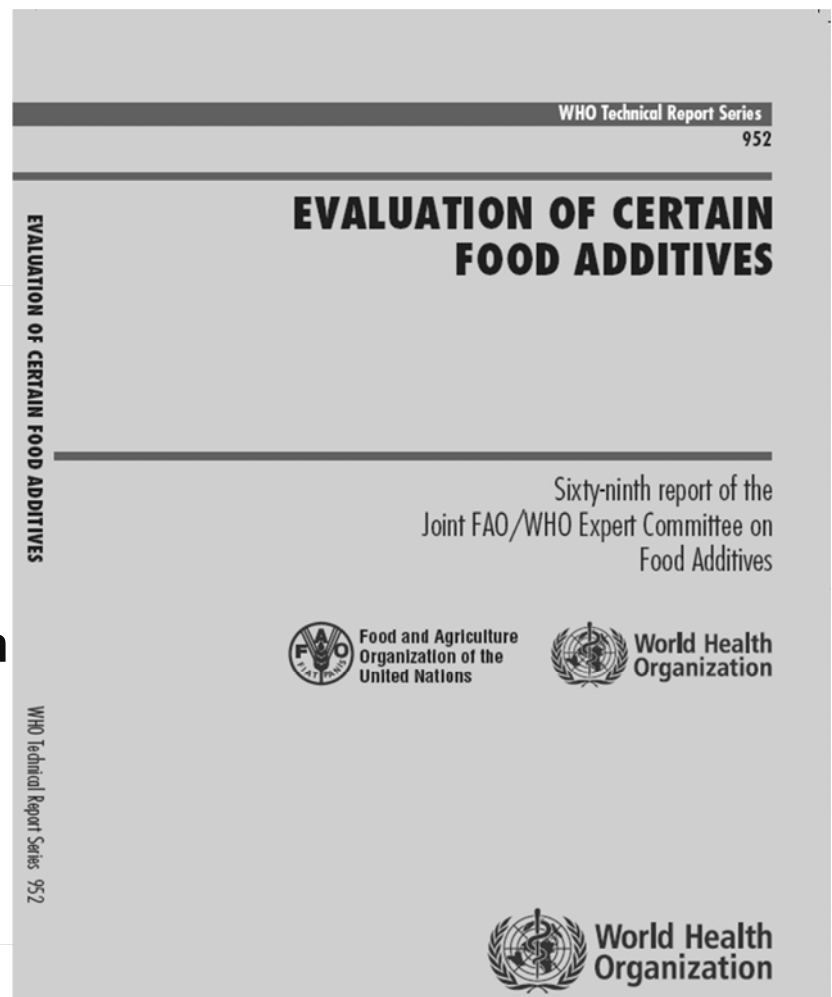
116

JECFA評估 食品添加劑

69th Meeting

222 Pages

- 9 Safety evaluations
- 11 Specification revisions
- 13 Evaluations of flavoring agents

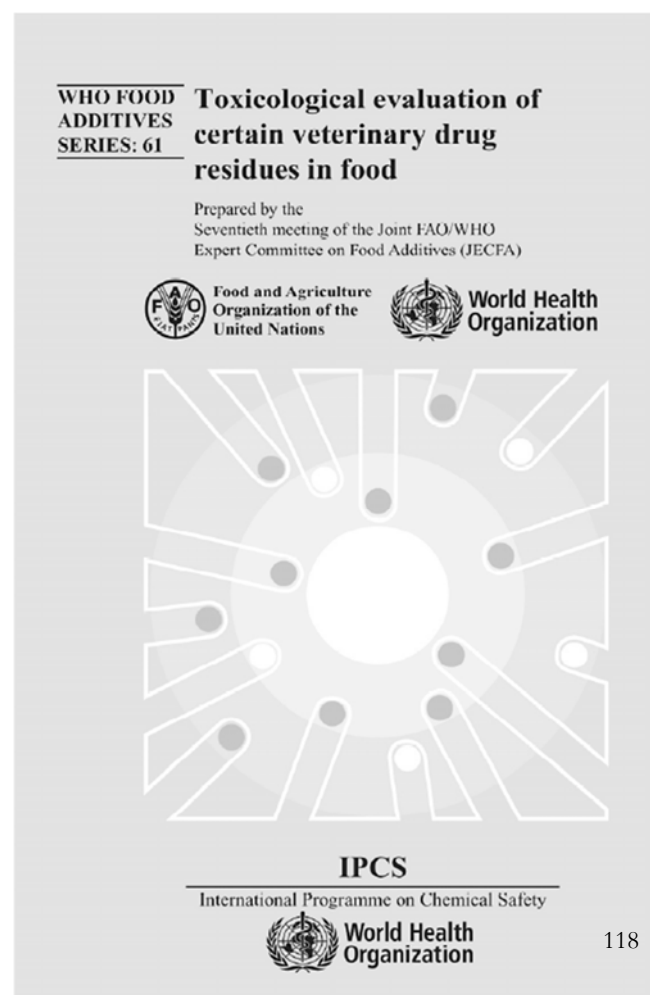


Toxicology JECFA毒理評估

**70th
Meeting
Veterinary
Drugs**

248 Pages

WHO Publication



EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUG RESIDUES IN FOOD

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



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

119

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

120

正確安全用藥之重要性

危害：不當用藥

一、對藥物之依賴性

—沒有用藥就沒有保障之迷思

—用藥劑量愈大效果愈好之迷思

二、增加畜產品中殘留藥物之機會

—食安風暴

三、加速細菌抗藥性之產生

—增加疾病防治難度

121

停藥期之定義

產食動物於上市屠宰供人食用之前，應該停止投藥，以確保其可食組織中藥物殘留濃度符合法定之濃度（殘留容許量標準），此所應該停止投藥之期間稱為停藥期。



1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

那麼我們就要從最後一次用藥後的

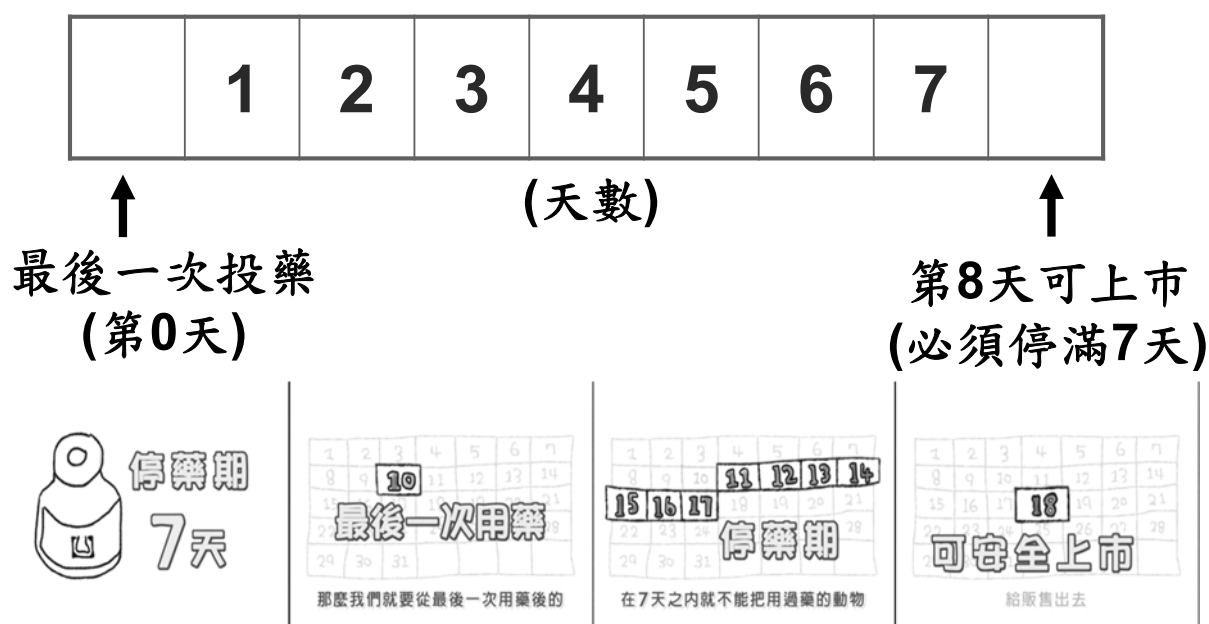
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

在7天之內就不能把用過藥的動物

1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

給販售出去

停藥期之計算



123

造成藥物殘留的可能原因

- ❖ 未依動物用藥品標示（標籤或說明書）之內容正確使用
 - ⌘ 用法用量、停藥期……
- ❖ 農民於飼料中自行添加藥物
- ❖ 將病畜或病癒不久之畜禽出售供宰
- ❖ 購用來歷不明、不合法之動物用藥品
- ❖ 動物生病未尋求專業獸醫師診治，自行使用動物用藥品

124

用藥注意事項及防範措施

- ❖ 勿於購用之飼料中自行添加藥物
- ❖ 使用含藥物之飼料時應確實遵守停藥期
- ❖ 勿將病畜或病癒不久之畜禽出售供宰
- ❖ 勿誤信廣告、錯誤用藥、造成損失
- ❖ 動物疫病應尋求專業獸醫師診治
，使用正確有效的動物用藥品

125

感 謝 聆 聽

詹東榮

02-33661287

tonyjan@ntu.edu.tw

126