<h1>藥物食品簡訊</h1> <p>月刊</p> <p>第 300 期 日期：民國 94 年 12 月 20 日</p> <p>王金茂 題</p> <p>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</p>

2004 年 AOAC 分析實驗室品質保證訓練課程紀實

鄭維智

本人於 93 年奉派參加於美國密蘇里州聖路易市召開之 2004 年 AOAC 年會，除參加研討會相關會議、張貼壁報論文外，也參加了 AOAC 所舉辦之「分析實驗室之品質保證」訓練課程，課程內容涵蓋名詞定義、基礎統計學、管制圖、品質保證的計畫及組織、採樣與品質保證、分析方法、精準度測試、記錄及報告、電腦之於品質保證、撰寫品質保證手冊及品質保證稽核，課程進行方式包括原理說明及範例介紹，茲將課程內容整理如下：

一、簡介及定義

- (一) 品質保證的重要性：品質保證的重要性由以下因素可以一窺究竟，包括實驗結果關係著龐大費用的支出、正確的實驗結果攸關大眾的健康與安全、與官司訴訟有關以及實驗結果是昂貴的。
- (二) 分析系統的元件：一個基本的分析實驗室所具備的元件包括物理設備（建築物、加熱、通風設備、空調、樓層等）、人員的管理（經營管理、化學家、技術員等）、分析方法的使用（公定方法、標準方法、確效方法、篩選方法等）以及儀器設備（天平、原子分析儀、高效液相層析儀、氣相層析儀、氣相層析/質譜儀、玻璃器材、試劑等）。
- (三) 名詞及定義：
 1. 品質系統 (Quality System)：是一項實驗室活動，該活動用以執行正確的工作及產生高品質的產品（數據）。
 2. 良好實驗室操作 (Good Laboratory Practices, GLP)：是一種公定的操作程序，此操作程序被視為促進所有產品品質及完整性的最低要求。
 3. 實驗室認證 (Laboratory Accreditation)：藉由一個獨立的、以科學為基礎的組織來對實驗室進行正式的認可活動，以顯示該實驗室是有資格而且可以勝任執行某項特定的試驗。
 4. 品質認證 (Quality Assurance)：有計畫的實驗室活動，用以確定品質管制活動確實的實行。品質保證是在執行分析試驗以外的時間所進行的活

動，用以提供對於品質要求的信心水準，其項目如教育訓練、精準度測試、稽核以及管理審查等。

5. 品質管制 (Quality Control): 有計畫的實驗室操作，用以確定數據的產生可達到某程度的準確度。品質管制是在分析的當時，所執行以符合品質要求的活動。品質管制的項目包括外添加試驗、重複性試驗、空白試驗、標準品試驗等。品質管制的過程包括儀器校正、儀器維護、管制圖及趨勢分析、標準品及參考物質、方法確效研究及試劑安定性檢查。
 6. 品質評估 (Quality Assessment): 是指特定的稽核活動，目的是審查品質系統以及特定的品質管制活動的效能。
 7. 品質管理 (Quality Management): 整體的管理活動，用以決定品質政策、目的以及品管系統的活動。
 8. 品質 (Quality): 名詞，是指產品卓越的程度或等級。
 9. 管制 (Control): 動詞，是指管理、使規律、檢查或者是確認的一切行為稱之。
 10. 保證 (Assurance): 管制和評估合併起來就是保證。
- (四) 品質保證文件 (Quality Assurance Documentation): 品質保證文件化的內容包括撰寫品質保證手冊、分析方法、採樣方法、樣品接收、樣品貯藏、樣品分配、品保稽核、校正措施、儀器校正、儀器維護、儀器校正結果、儀器維護結果、人員訓練記錄、試劑或溶液的標籤以及以確效分析方法的歷史記錄 (包括目前使用以及作廢的分析方法)。
- (五) 品保基本前提:
1. 品保必須是每一個人，每天，針對每一個樣品，所從事的品質活動。
 2. 推測或假設是不允許的，必須去檢查每一個項目。
 3. 每個人必須對自己所作的活動或項目負責，品保不僅僅只是管理階層或主管的責任。
 4. 隨時保持記錄，分析員不可能記住所有的品質保證活動，所有與品質有關的數據或檢查都必須以文字記錄下來。
 5. 品保不是額外的工作，是每天必需的基本工作。
 6. 沒有任何事是完美的，關鍵在於了解的範圍或限度，例如試劑、方法或數據的好壞程度，這些數據或資料不能據為己有，要讓所有工作人員了解情況。
 7. 品保的基本前提為『記錄所有的事實』。
 8. 品質的問題決不是宿命 (fate)，是有脈絡可循，可以經過矯正而解決。

二、基礎統計學

簡要的介紹基礎統計學，並說明統計學對於品質保證的幫助，內容重點如下：

- (一) 統計學的目的：包括處理實驗室所產生的大量數據、由樣品的結果描述母群體的特性、比較兩樣品的差異性、由觀測值來預測以及分離及鑑定變異的來源。
- (二) 資料的種類：
 1. 類別資料 (Nominal Data): 測量或觀察時，將對象加以分類所獲得的變項，例如人可以分為男人及女人 (性別)。
 2. 序位資料 (Ordinal Data): 此種變項在顯示某項測量或觀察對象的等級。

例如某人對於蘋果、香蕉及鳳梨的喜好程度為最喜歡、次喜歡、再次喜歡。

3. 等距資料 (Interval Data): 此種變項的每個單位都是一樣大小, 此種資料所具有的訊息最為詳實, 例如長度、重量、時間、溫度及所導出的種種度量, 都屬於等距變項。
 4. 等比資料 (ratio data): 等距資料中, 具有絕對零時, 稱為等比變項, 例如長度、時間、重量可以為零, 因此, 此種等比變項可以計算倍數。
- (三) 集中趨勢的量測方法:
1. 平均值 (Mean): 平均值是敘述資料中央趨勢最常見的方式, 平均值將每個個體的數值均包括在計算之中, 每個個體的數值所佔的份量都是一樣的。
 2. 中位數 (Median): 全部個體的數值中最中間的一個, 也就是把測量到的數值從小排到大 (或由大排到小)。
 3. 眾數 (Mode): 出現頻率最多的數值稱為眾數。
- (四) 分散的量測方法:
1. 全距 (Range): 全距即為最大值減去最小值。
 2. 標準差 (Standard Deviation): 標準差是由變異數開平方根。
 3. 變異數 (Variance): 將平方和除以數據個數所得的平方和, 稱之為變異數。
 4. 變異係數 (Coefficient of Variation): 變異係數就是標準差除以平均值。
- (五) 資料的分布:
1. 常態分布 (Normal Distribution): 等距資料分布的情形, 通常可由曲線分布圖的形狀加以判定, 有關生物現象的諸多等距變項的分布, 如身高、體重、血壓等, 多呈現常態分布。
 2. 標準常態分布 (Standardized Normal Distribution): 常態分布的形態是一定而且是對稱的, 為了去除測量單位、座標尺度及變異性 (標準差) 大小不同的影響, 以平均值為中心, 以 1 個標準差為『1』, 則稱為標準常態分布。
- (六) 資料的檢定:
1. 學生 t 檢定 (Student's t Statistic): 二個樣本平均值差別的檢定稱為 t 檢定。
 2. F-檢定 (F-Test): F 檢定是在探究二個變異數是否相等或不同, 是檢定『一個樣本平均值與一已知母全體之平均值』或『二個樣本平均值』是否相同或不同。
 3. 信賴區間 (Confidence Intervals): 在某一信賴程度以內, 由樣本統計量所求出預期可以包括母群體參數的一個範圍稱之。

三、管制圖

管制圖是由 1920 年代的 Walter Shewhart 博士在貝爾研究實驗室 (Bell Research Labs) 所發明, 為品質保證中最有效的工具, 管制圖可以將一個分析過程中的品管過程表現出來。

- (一) 為何使用管制圖
1. 消費者對品質的要求。

2. 消費者希望能夠以低價來獲得所要的貨物及服務，管制圖是達成此目標的工具。
3. 因為競爭的需求，必須不斷的在品質及產率上求進步，使用管制圖可以達成此目標。

(二) 統計處理及品質管制

1. 變異 (variation) 及處理 (process) 是利用管制圖的兩個最重要的觀念。變異是無可避免的，變異的來源包括自然的東西、儀器、物質、方法或分析員。
2. 品質管制有助於了解變異的來源，包括特別的變異以及隨機的變異，然後採取行動減少可能的變異，而提升品質。分析化學本身就是個處理，是可重複的，可變的，有結果的。
3. 利用管制圖可以追蹤品質是否改善以及變異降低的情形。
4. 將重要的變異記錄在管制圖上，有助了解分析發生的事件。
5. 管制圖可以提供足夠的資訊，提醒操作員採取行動的時機。

(三) 管制圖於分析化學之重要性

1. 管制圖是量測工作品質及結果信心水準的工具。
2. 管制圖是決定及改善儀器變異的工具。
3. 如果檢測結果超出控制，必須重新進行試驗。
4. 利用重複性評估精準度。

(四) 控制內 (in control) 及控制外 (out of control)

1. 控制中 (In Control)：正常管制圖上的點，集中在中心線附近，且為隨機散佈，同時在管制界限附近之點甚少，表示所使用的方法是在統計控制範圍內，人員經過有效的訓練。
2. 控制外 (Out of Control)：不正常的管制圖，點出現在管制界限之外、連續 7 點在管制上限與中心線內出現或在管制下限與中心線內出現以及任何其他不尋常的變動情形。連續 7 點在管制上限 (下限) 與中心線內出現之機率為 $(1/2)^7 = 1/128$ ，機率很小，因此為不正常之管制圖。
3. 不尋常的管制圖：如果管制圖呈現連續性規律的變化，可能是季節的影響或者是實驗室環境的因素造成；如果呈現不正常的趨勢時，可能是新進人員的操作造成 (經常會有下降的趨勢發生)、作為控制樣品的參考物質 (SRM) 品質變壞或者是儀器的感度改變所致；如果產生很大的波動，可能是採用不同的偵檢器、管柱、天平、吸量管、試劑配製誤差、取樣不均或污染所致。

(五) 管制圖的種類：包括平均值 - 全距 (X-Bar and Range) 管制圖、平均值 - 標準偏差 (X-Bar and Standard Deviation) 管制圖、個別值 - 移動全距管制圖 (Charts for Individuals & Moving Range) 及中位數管制圖 (Median Charts)。

四、品質保證計畫及組織 (Planning & Organizing For QA)

- (一) 品質保證的系統：品質保證系統的架構，正如一棟基礎穩固且建構良好的房屋，在運作良好的管理制度下，確保品質保證系統的執行，以產生高品質的結果。品質保證系統是建立在良好的組織基礎 (Organization Base) 下，人力資源 (Human Resources) 及物質資源 (Physical Resources)

分為支撐系統的兩大棟樑，而品質管制程序（Quality Control Procedures）及分析分法（Analytical Methods）則架構其上，以產生高品質測試結果（Quality Test Results）；而整個系統則需要一個獨立運作（Independence of Operation）的屋頂作為保護傘，以防止有害的或不利的影響因子的發生，而損害測試的結果。

- （二）品質保證計畫主要元件：包括管理階層的承諾、有訓練的人員、實施政策及步驟、校正過儀器以及實施稽核以確實實施。
- （三）品質保證責任：由管理階層、品質保證人員、實驗室主管及實驗室人員分層負責，各自針對所須執行的工作與接受的訓練進行品質保證活動。
- （四）品保人員之任務與責任
 - 1. 工作內容之步驟文件化。
 - 2. 監視及維護品質保證計畫所產生的記錄。
 - 3. 主持稽核活動以評估是否符合品質保證計畫。
 - 4. 審查缺失及不正常現象，報告資深主管。
 - 5. 撰寫及維護品質保證手冊。
 - 6. 維護品質保證相關之檔案文件。
 - 7. 與認證機構保持聯繫。
 - 8. 協調及指揮認證機構的訪視。
 - 9. 監視精準度測試。
 - 10. 協調及監視盲樣測試計畫。
 - 11. 與技術人員請教、討論品質保證之步驟、結果、方法評估等。
 - 12. 與實驗室之客戶討論品質保證計畫及了解其需求。
- （五）標準操作程序（Standard operating procedures, SOP）
 - 1. 撰寫工作之操作步驟。
 - 2. 對工作建立一致可行的方法。
 - 3. SOP 必須符合品質系統手冊的需求。
 - 4. SOP 必須符合 ISO 17025 需求。
- （六）SOPs 的格式
 - 1. 編號：每一個 SOP 都必須有一個明確的編號。
 - 2. 名稱：名稱要簡短的描述。
 - 3. 背景資料：必要時提供技術背景資料。
 - 4. 範圍：應用的範圍。
 - 5. 目的：必須說明目的。
 - 6. 操作：為 SOP 的核心，SOP 是說明如何操作的文件而不是政策說明。
- （七）SOPs 的主題
 - 1. 工作人員的指導及訓練。
 - 2. 設備的維護及監視。
 - 3. 設備或補給的採購。
 - 4. 樣品的取得與處理。
 - 5. 標準品與參考標準品的處理。
 - 6. 記錄的收集、評估、貯存的步驟。
 - 7. 擷取記錄的步驟與責任。
 - 8. 玻璃器材之清洗步驟。

9. 實驗室清潔步驟。
 10. 防護衣及防護設備之使用。
 11. 廢棄溶劑之棄置。
 12. 抽氣櫃之測試及使用。
 13. 結構物安全步驟。
- (八) 符合 ISO 17025 規範之認證
1. 由資深的管理人員決定及定義該實驗室品質系統的目的。
 2. 設立品質保證團隊。
 3. 提供所有人員之品質保證訓練課程。
 4. 與認證體聯繫。
 5. 展開品質保證實施計畫。
 6. 確定所要認證的分析方法。
 7. 撰寫 SOPs。
 8. 撰寫品質系統手冊 (Quality System Manual)
 9. 持續回顧及了解 ISO 17025 的內容。
 10. 主持內部稽核。
 11. 申請認證。
 12. 決定認證稽核的日期。
 13. 履行矯正措施。
 14. 保持持續性的改善措施。

五、採樣及品質保證

依據 ISO 17025，採樣計畫必須以文字書寫、經由通力合作完成及經過詳細而全盤考慮等條件下，來完成採樣計畫。採樣所需注意的事項如下：

- (一) 採樣計畫：採樣計畫必須經過深思熟慮撰寫；對所欲採集之樣品及分析的項目充分了解，避免誤解或不正確的解讀；提供採樣員採樣指引以及 SOPs，以採集正確且具代表性的樣品；最後必須將所有的過程予以文件化以達到品保之目的。
- (二) 採樣計畫影響因子：草擬採樣計畫時，須考慮採樣及分析的目的為何、基質或受質的特性、所需樣品的種類、融入統計的概念、採樣技術、樣品的保存、樣品的處理與運輸以及文件化。
 1. 基質特性：須考慮樣品為靜態的、動態的、均勻的或非均勻的以及單相或多相的基質。
 2. 樣品種類：樣品種類包括具代表性、具特殊性以及依法規或合約所規定所需採集的樣品。
 3. 樣品的條件：採樣前，須了解樣品是否可以取得，採樣的方式是否能夠達到隨機的目的、所針對的母群體是否定義清楚、所要分析量測的項目以及其他所需的資訊。
 4. 統計考量：為使採樣及分析結果具有代表性，採樣計畫必須融入統計概念，例如須考慮基質的均勻性；由於分析結果的總變異來自於採樣變異與量測變異的總和，因此隨機取樣顯得格外重要，另外一方面，量測變異與樣品數目的平方根成反比，因此樣品數目也必須列入考量。
 5. 採樣技術：樣品的形態可能為固態、液態或氣態，也可能為一般傳統的基質或複雜性高的基質，必要時，以經過訓練的採樣員來執行採樣動作，採

- 樣後並貼以標籤註記。
6. 樣品保存：了解所採樣品或分析項目的物理及化學安定性，決定該樣品之保存期限及保存方法，並訂定標準貯存程序，避免二次污染。
 7. 實驗室樣品處理原則：樣品進入實驗室進行分析時，要注意樣品取出程序（Log-In Procedures），如何分裝以達到均勻性，例如研磨、四等分或混合。其次，樣品的貯藏、監管的流程、丟棄的原則也必須詳述，最後的結果報告則必須包括日期、時間、採樣員及取樣步驟等資料。
 8. 採樣文件：採樣應具備的文件包括採樣計畫、採樣程序、採樣稽核以及樣品的處理方式。

六、分析方法

(一) 分析方法管理的基本原則：分析方法是實驗室人員的管理指引，用以說明詳細操作步驟及注意事項。

1. 分析方法的管理：所有的分析方法必須以文字書寫；內容須與實驗室的操作步驟相同，僅有授權的方法可以使用。
2. 分析方法手冊：手冊必須以活頁方式裝訂，以方便更新、增加或移除該分析方法；手冊必須放置於實驗室，使分析人員容易取得；手冊內僅存放目前使用的方法；過時的方法必須予以保存作為追蹤之用。
3. 分析方法撰寫格式：分析方法撰寫的格式須包括編號、資料的授權、標題、參考文獻、範圍、儀器、試藥、基本原理、安全性、實驗步驟、計算、品管及品保與註解。
4. 分析方法的費用：費用為管理階層所考量的重要因子之一，包括標準品、試劑、取樣、儀器、複雜度、批次的數目、體積、品保及品管等，都會影響費用之多寡。
5. 分析方法的屬性：分析方法必須包括可操作性、可應用性、使用範圍、偵測極限、定量極限、準確度、精確度（包括重複性（Repeatability）及再現性（Reproducibility））、特異性（選擇性）及方法適用性（Robustness）。

(二) 方法確效：依據 ISO 17025，實驗室必須對於非標準的方法進行確效，以確定該方法的適用性；同時實驗室必須減少可能的不確定性。

1. 分析方法的確效：分析方法是否需要進行確效，所需評估的程度是依該分析方法的開發的情形而定，如下表所示：

方法來源 (Origin of method)	確效需求 (Need for validation)
公定方法 (Official methods)	需求少 (Little need)
標準方法 (Standard methods)	部分需求 (Some need)
文獻方法 (Literature methods)	需求多 (Heavy need)
單一實驗室開發方法或非標準方法 (Single lab developed methods or non-standard methods)	需求多 (Heavy need)

2. 方法確效技術：確效的技術包括外添加或回收率試驗、方法比對、線性、參考標準品、確認的參考標準物質、二重複或重複性試驗、空白試驗、共同實驗研究或由其他實驗室來進行確效。
3. 方法確效的程度：可以進行共同實驗研究、由實驗室外的一個或多個實驗室來評估所開發的方法或由該實驗室進行確效試驗。

4. AOAC e-CAM 確效等級：可分為協同共同實驗室確效方法 (Harmonized Collaboratively Validated Methods, HCV)、參考/法規方法 (Reference/Regulatory Methods, RRM)、多重實驗室確效方法 (Multiple-Laboratory Validated Methods, MLV)、單一實驗室確效方法 (Single-Laboratory Validated Method, SLV) 以及已開發非確校方法 (Developmental-Validated Methods, DNV)。
5. 分析的變異：量測的結果一般遵循正常分布，因此有 2/3 的分析結果會落在正負一個標準差範圍內 ($\pm SD$)，而會有大約 5%，也就是 1/20 的結果會落在正負兩個標準差外 ($\pm 2 SD$)。
6. 分析的誤差：量測上的兩個重要的分析特性為標準誤 (Bias) 及精準度 (Precision)，這兩個概念所帶出的是所謂的準確度 (Accuracy)。總分析誤差 (Total analytical error) 由方法偏差 (Method bias)、實驗室偏差 (Laboratory bias) 及隨機誤差 (Random error) 所組成。
 - (1) 系統誤差 (systematic error)：由於儀器本身規格和精確度的關係，使得測量的結果存有先天性的誤差，此種誤差乃是因為所採用的量測系統而產生，此種誤差稱為系統誤差。系統誤差的來源包括分析方法、實驗室、分析者、分析時間、重複性、儀器等。控制系統誤差的方法包括使用已知濃度的物質作為分析物 (Formulated Materials/ House Standards)、使用標準品參考物質 (Standard Reference Materials) 以及參與精準度測試。
 - (2) 隨機誤差：檢測一批性質相同的物品時，即使儀器相同，同一人同一時間測量，結果各測量數據確不盡相同，此表示實驗數據有誤差，這種誤差完全不知道什麼原因所造成的，是偶然發生的，稱之為隨機誤差。隨機誤差有正值也有負值。隨機誤差可以透過製作管制圖來控制，利用平常分析的 30 個數據或更多的數據就可以製作管制圖。
7. 偵測極限：在某一個可以接受的精準度下所量測到的最低濃度，即為偵測極限，該精準度可以利用變異係數或信賴水準來表示；然而在此偵測極限下，則不存在精準度，結果的表示不能附以變異係數，而必須以偽陽性 (False Positive) 或偽陰性 (False Negatives) 來表示。

七、精準度測試 (Proficiency Testing, PT)

- (一) 目的：精準度試驗是評估實驗室分析數據可信度客觀的方法。
- (二) 前提假設：精準度測試的前提包括該分析方法經由共同實驗研究後確效；分析方法文件化；由經過訓練的實驗室人員使用該分析方法進行測試；使用管制圖，確定所有步驟在統計的控制範圍內；理想狀況下，使用確認參考物質 (CRMs) 或參考物質 (RMs) 作為分析材料。
- (三) 測試物質：必須與例行性分析之物質種類相似；測試物質須具有均勻及安定的特性；考慮貯藏及運輸的環境；測試物質的數量依分析物的濃度而定。
- (四) 測試頻率：一般而言，以每兩週一次或每年一次或兩次為標準；測試的頻率不能太高，否則參與測試的實驗室無法依據結果進行分析方法的重新評估或修正；頻率太少，則會因拖延而無法確定或校正分析上的問題。
- (五) 考量因子：該精準度試驗須考量是否能有效的執行品質管制；實驗室的工

作負荷量；結果的一致性 (Consistency)；精準度試驗的費用與益處；是否有合適的測試物質；是否有參考標準物質。

- (六) 分析方法的選擇：分析方法之選擇為多方向的，可由參與測試的實驗室選擇所用的方法、由精準度試驗主辦單位指定分析方法或使用法定方法 (Official Method)；而所使用的分析方法必須經過確效試驗。
- (七) 對分析物建立比對值：比對值之決定方式可經由專家實驗室決定、參與試驗實驗室其分析結果之平均值、標準添加方法之外添加值或直接與確認參考物質比較。
- (八) 評估測試結果：評估的方式包括計算各實驗室分析結果的差異以及比對值的差異；計算各實驗室之操作分數 (Performance Score)。
- (九) 統計分析：執行評估測試結果時，須使用到的統計為標準誤、標準偏差及 z-分數 (z-score, Z)。
1. 標準誤：單一結果與平均值 (比對值或真值之平均值) 之差異

$$\text{Bias} = x - \bar{X} \text{ (the assigned or true value)}$$
 2. z-分數：標準誤除以標準偏差。各 Z 值所代表的意義如表所示：

$Z = \text{bias} / \sigma \text{ (or } s)$	結果
$ Z < 2.0$	滿意的
$2.0 < Z < 3.0$	不可靠的
$ Z \geq 2.0$	不滿意的

八、品質保證記錄及報告

- (一) 品質保證的目的在記錄及其保存
1. 樣品接收文件化。
 2. 品質管制文件化。
 3. 原始數據到結果、分析員、分析日期、方法及設備都要具可追朔性。
- (二) 記錄及保留技術資訊原則
1. 永久性：記錄要能永久保存，而不容易被損壞。
 2. 安全性：不容易遺失、破壞或擅改。
 3. 象徵性：所有值得保留的資料必須經過簽章及註明日期。
- (三) 數據擷取的方法
1. 手動：記錄在筆記本或活頁本，必須在本子上標以連續的頁碼，並嚴格控制其分布及貯存。記錄數據時，必須使用不可擦拭的墨汁，記錄時間、簽名、錯誤畫以一橫線標記、刪除空白頁或多餘的空間以及定時送交主管審閱簽章。
 2. 電子式：電子式的數據擷取可以收集層析圖譜、光譜，然後直接由電腦印出，使用此類擷取系統譜，要記錄日期、簽名、樣品的編號、分析物的波峰、儲存於安全的位置且容易取得的地方。
 3. 電腦擷取數據：以此方式擷取數據可以實際的減少電腦列印，但是需要經常性的備份，不應作為資料長期貯存之依賴工具。
- (四) 與品質保證有關的記錄
1. 一級數據 (原始數據)。
 2. 二級數據 (運算後數據)，作為分析的結果及報告的依據。

3. 品質管制數據：包括管制圖、校正結果、精準度試驗結果以及標準品試驗結果。
4. 分析方法及方法確效數據。
5. 內部稽核記錄。
6. 品質保證缺失記錄。
7. 矯正措施。
8. 施政措施理由。
9. 設備購買資料及維護資料。
10. 樣品接收及存取記錄。
11. 人員訓練記錄。
12. 管理審查記錄。

(五) 結果報告

分析的結果報告必須包含：

1. 標題及日期。
2. 實驗室名稱及住址。
3. 客戶姓名。
4. 敘述客戶送驗樣品數目、樣品的狀況、受驗日期以及實驗室樣品編號。
5. 分析結果。
6. 註明分析結果僅對該送驗檢體負責。
7. 實驗室主管簽章或由指定代理人簽章。

以下項目則為必要時記載：

1. 分析方法證明或簡要描述。
2. 因方法或環境因素所產生的變異。
3. 標準品或與該試驗有關的詳細描述。
4. 採樣日期及採樣的計畫。
5. 其他有助於解釋結果的資訊。
6. 量測不確度。

九、電腦之於品保

文書處理有許多的限制，例如工作量無法負荷、資料存取困難度高、品保文件處理需耗費大量的人力及時間，因此目前多以電腦（包括自動化系統與資料處理系統）輔助分析及處理分析數據。其具有自動化、標準格式化、使用者需求化、書寫格式一致化及圖表製作容易等特點。資料處理系統的選擇必須考慮到該系統的容量、外部支援、訓練難易、資料的輸出及輸入、資料的完整性、品保及品管、系統的更新與擴充、價格及優缺點等。

至於作業平台的選擇有個人電腦、工作站、個人電腦網路、多人使用系統等等。安全考量方面，需要有密碼及自動建立資料存取的詳細資料等。

十、撰寫品質保證手冊

依據 ISO 17025，實驗室需要品保手冊。品質保證手冊目的在提供實驗室工作的信心，品質保證手冊包含實驗室使用者達到品質目的的方法及程序。品保手冊亦包含其他與實驗室有關的資訊及操作程序。

品質保證手冊是提供操作人員及外部審查人員的參考資料，手冊中詳載品質系統所要達到的目的。一份有效且有用的手冊，可以減少實驗室人員對該手冊解

讀或辨讀的時間。品質保證手冊的內容必須將品保政策、組織、目的、活動以及特殊的品保活動等予以文件化。

一般而言，品質保證手冊的內容包括品質系統的行政組織、實驗室、品保計畫、實驗室工作人員、實驗室環境、實驗室設備及供應品、實驗室程序、稽核與審查、轉包（Subcontracting）及附錄。

十一、品質保證稽核

- (一) 操作稽核 (Performance Audits)：由實驗室的管理階層指定專人進行獨立的檢查稱之為操作稽核，一般將此歸類為品質的定量評價 (Quantitative Appraisal of Quality)。
- (二) 系統稽核 (System Audits)：系統稽核是一種現場檢查 (on-site inspection) 以及回顧實驗室的品質管制系統，一般歸類為品質的定性評價 (qualitative appraisal of quality)。系統稽核包括品質保證系統的可執行的品質管制元素：
 1. 樣品處理。
 2. 樣品分析。
 3. 記錄管制：可追溯性。
 4. 預防性的維護措施。
 5. 精準度試驗。
 6. 人員的練習。
 7. 訓練。
 8. 工作量。
 9. 人力需求等。
- (三) 稽核目的：判斷是否符合標準、品質系統是否有效、提供品質系統改進的機會以及符合法規的要求。
- (四) 內部稽核：由品保人員主導，每年至少執行一次。
- (五) 管理審查：由資深的實驗室管理員所進行的內部稽核，每年至少執行一次。必須全面性的審查品質系統。
- (六) 稽核關係：可分為一級團體 (First Party) 的內部稽核、二級團體 (Second Party)，由供應商執行的外部稽核以及三級團體 (Third Party)，由獨立團體所執行的外部稽核。
- (七) 稽核程序
 1. 開場白：與品保團隊及實驗室經營管理進行會議，確定稽核的目的及稽核的過程，並說明主導稽核員 (Lead Auditor) 及技術稽核員 (Technical Auditors) 的角色。
 2. 進行稽核：依據稽核計畫，使用清單逐項進行稽核、收集資料、與實驗室工作人員面談、檢閱文件及觀察品管活動之執行情況。
 3. 會議結束：提出稽核的觀察、品質保證稽核報告的草稿、回顧不符合品保的活動、建議的活動及確定所需要的活動日期。
- (八) 稽核清單的項目：包括人員記錄、實驗室環境、方法、設備、確效結果及報告、SOPs 等等。
- (九) 稽核員的資格

1. 技術上能勝任。
2. 有實驗室操作經驗。
3. 具有自信心。
4. 經過訓練。
5. 客觀的。
6. 公平的。
7. 熟練周到的。
8. 具溝通能力。
9. 文筆佳。

(十) 稽核的準備

1. 回顧之前的稽核報告。
2. 回顧品質系統手冊及實驗室品質保證程序。
3. 確定稽核範圍。
4. 回顧組織架構及工作人員的責任歸屬。
5. 回顧方法手冊。
6. 回顧 SOPs。
7. 回顧工作量，包括商品的種類、每年檢查的樣品數量等。
8. 檢查精準度試驗的表現情形。
9. 決定是否有問題產生。

(十一) 稽核者的責任

1. 完整的回顧可收集到的資料。
2. 客觀、公平的評估是與標準符合，而不是主觀的經驗判斷。
3. 謙恭有禮貌的提供有建設性的建議。
4. 針對所觀察到之不良操作，進行有建設性的討論。
5. 不要具有破壞性。
6. 接受詢問時要簡明，不要任意批評。
7. 迅速的提供稽核報告的初稿。

(十二) 稽核評估

稽核結束後，會審人員可拿到以下資料：

1. 完整的稽核清單。
2. 註明人員的觀察與印象。
3. 註明重大缺失及小缺失。
4. 註明實驗室主管及工作人員的態度及能力。

(十三) 稽核報告

1. 稽核報告要確實。
2. 缺失或優點要明白而簡潔的陳述。
3. 必要時，根據所觀察給與主觀的建議。
4. 列出所需改進的活動及完成的日期。
5. 列出建議執行的活動及完成的日期。
6. 給與肯定與讚美。

食品中殘留農藥—— 燻蒸劑溴化甲烷之檢驗

林育如 曾素香

溴化甲烷 (methyl bromide, bromomethane)，是一種毒性相當高之氣體，應用於食品原物料之海運或貯藏期間之燻蒸⁽¹⁾，殺蟲及殺菌效果良好。1932 年法人 Le Goupil 首度用於蟲媒防治。溴化甲烷之分子式為 CH_3Br ，分子量為 94.94，常溫常壓下為無色氣體（沸點為 3.56°C ），於水之溶解度為 13.4 g/L (25°C)，易溶於一般有機溶劑，如低分子醇類、醚類及酯類等。溴化甲烷為一種甲基化助劑 (methylating agent)，可令酵素或蛋白質硫氫鍵甲基化，使蛋白質與酵素失去功能而令細胞壞死，對人畜之毒性極強，空氣中溴化甲烷濃度為 12850 ppm 下，大白鼠在 6 分鐘內死亡，人類之立即生命健康危害 (Immediately Dangerous to Life and Health, IDLH) 濃度為 2000 ppm ，中毒時對中樞神經、肺、腎臟及皮膚都有損傷。原行政院衛生署公告溴化甲烷可作為燻蒸劑使用於米類，殘留容許量為 1 ppm ，但鑑於其高毒性，業已於九十二年四月一日公告禁用溴化甲烷，禁止販賣與使用於農業用途。由於溴化甲烷原公告可使用於米類作物，而米又為我國人之主食，市面上是否流通有殘留溴化甲烷之米，成為值得關注之課題。溴化甲烷室溫下為氣體，施用於檢體後極易揮散，故分析時必須相當小心而仔細。檢體中溴化甲烷殘留量之檢測，早期學者以測定溴含量代表溴化甲烷、二溴乙烷 (ethylene dibromide) 及 1,2-dibromo-3-chloropropane 等含溴燻蒸劑之殘留量，後來則開發以氣相層析儀附電子捕獲檢測器 (gas chromatography-electron capture detector, GC-ECD)^(1,3)、HECD (Hall electrolytic conductivity detector)^(1,2) 或質譜檢測器⁽³⁾ 進行偵測。檢體前處理之萃取部分，可採均質萃取^(1,2) 或採不均質、浸漬方式萃取。進樣方式可採液體進樣或頂空進樣^(1,3)，液體進樣之基質干擾大，檢體前處理較複雜，頂空進樣則非常快速而簡便。本研究建立頂空進樣之 GC-ECD 法。茲就研究成果，整理如下：

1. 適用範圍：本檢驗方法適用於米類等穀物中溴化甲烷 (methyl bromide) 之檢驗。
2. 檢驗方法：氣相層析法 (gas chromatography, GC)。
 - 2.1. 裝置：
 - 2.1.1. 氣相層析儀：
 - 2.1.1.1. 檢出器：電子捕獲檢出器 (electron capture detector, ECD)。
 - 2.1.1.2. 層析管：GS-Q 毛細管，內徑 $0.53 \text{ mm} \times 30 \text{ m}$ ，或同級品。
 - 2.1.2. 往復式振盪循環水槽 (Reciprocal shaking bath)：振盪速度可達 150 rpm 。
 - 2.2. 試藥：溴化甲烷對照用標準品 ($200 \text{ }\mu\text{g/mL}$ ，溶於甲醇中)。
 - 2.3. 器具及材料：
 - 2.3.1. 樣品瓶： 20 mL ，中孔螺旋蓋附鐵氟龍/矽膠 (teflon/silicone) 雙層墊片。

2.3.2. 氣針：2.5 mL，針頭為 KF726 (Hamilton)或同級品。

2.4. 標準溶液之配製：

精確量取對照用標準品，以水稀釋至 1.0~10.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，供作標準溶液，使用時配製。

2.5. 檢體之製備：

取檢體約 4 g，精確稱定，置於樣品瓶中，加入水 10 mL，立刻將瓶蓋旋緊，置於 45°C 水浴，以 150 rpm 振搖 15 分鐘，靜置 90 分鐘。

2.6. 檢量線之製作：

取空白檢體 4 g 置於樣品瓶中，加入水 9 mL 及標準溶液 1 mL，按照 2.5 節檢體之製備同樣操作。以氣針精確抽取上部空間氣體 0.5 mL，分別注入氣相層析儀中，參照下列條件進行氣相層析，就波峰面積與對應之溴化甲烷含量 (μg) 製作檢量線。

氣相層析測定條件：

層析管溫度：初溫：100°C，3 min
 升溫速率：10°C/min
 中溫：150°C
 升溫速率：30°C/min
 終溫：220°C，1 min

檢出器溫度：300°C

注入器溫度：250°C

移動相氣體氮氣流速：10 mL/min

輔助氣體氮氣流速：50 mL/min

2.7. 鑑別試驗及含量測定：

以氣針精確抽取檢體及添加分析檢體之上部空間氣體各 0.5 mL (註)，分別注入氣相層析儀中，參照 2.6 節層析條件進行氣相層析，就檢體與添加分析檢體所得波峰之滯留時間比較鑑別之，並依檢量線求出檢體中溴化甲烷之含量(ppm)：

$$\text{檢體中溴化甲烷含量(ppm)} = \frac{C}{M}$$

C：由檢量線求得樣品瓶中溴化甲烷之含量 (μg)

M：取樣分析檢體之重量 (g)

註：每一樣品瓶僅供抽取分析一次。

附註：

1. 為減少溴化甲烷之揮散，樣品瓶及水於使用前均應置於 4°C 冷藏庫預冷 1 小時。
2. 本檢驗方法之最低檢出限量為 0.05 ppm。
3. 食品中若有影響檢驗結果之物質，應自行探討。
4. 以本方法檢出農藥時，應以 GC/MS 確認。

參考文獻：

1. Daft, J. L. 1993. Methyl bromide determination in selected foods by headspace technique. J. AOAC Int. 76 (5): 1083-1091.

2. Daft, J. L. 1988. Rapid determination of fumigant and industrial chemical residues in food. J. Assoc. Off. Anal. Chem. 71 (4): 748-760.
3. Quaglia, M. G., Bossu, E., Melchiorre, P., Maggio, A., Milana, M. R. and Lopez, A. 1990. Determination of methyl bromide traces in some food products by HS-GC/MS. Farmaco. 45 (6 Suppl): 783-790.

藥物食品檢驗局 十一月份大事記

- 11 月 1 日 發布「小型注射液產品之發熱性物質檢驗品質調查結果」。
- 11 月 4 日 組長鄒玫君、科長陳玉盆赴美國，參加「2005 年美國藥劑學家協會年會」。
- 11 月 8 日 舉辦「94 年度國內實驗室操作人體細胞組織優良操作規範 (GTP) 查核作業」說明會。
- 11 月 10 日 台北國際醫療器材、藥品暨生技展，以基因改造食品檢驗研究，食品中毒原因菌之檢驗研究及食品中動物性成分之檢驗研究三主題參展。
- 11 月 14 日 邀請美奧瑞岡州立大會食品科學系蘇意誠博士蒞局，專題演講「Detection of *Vibrio parahaemolyticus* with a chromogenic medium」。
- 11 月 18 日 邀請美國加州環保局 Nu-may Ruby Reed 博士蒞局，專題演講「食品安全之風險評估」。
- 邀請長庚大學施信如教授蒞局，專題演講「Genetic variation of influenza virus and its potential applications for diagnosis and vaccine development」。
- 發布「94 年度抗生素製劑品質調查結果品質調查結果」。
- 11 月 21 日 馬拉威醫學院院長蒞臨參訪。
- 11 月 24 日 召開食品攙偽管理與檢驗說明會。
- 11 月 27 日 技正楊若英赴日，參訪日本北里藥廠有關禽流感疫苗製造。
- 11 月 28 日 舉辦新進非主管人員教育訓練。