



## 鉛、汞、對苯二酚與維他命 A 酸之健康風險

針對 94 年化粧品品質監測計畫品質不合規定產品，1 件眼影化粧品檢出鉛高達 5,218 ppm，有 4 件面霜檢出對苯二酚(Hydroquinone)，其中 3 件並檢出維他命 A 酸(Tretinoin)，1 件面霜檢出汞，衛生署根據現有之科學資料，向國人介紹重金屬鉛、汞及對苯二酚與維他命 A 酸等成分對於民眾健康之風險。

### 一、鉛、汞

1. 用途：鉛、汞均為重金屬，汞對皮膚具漂白作用。
2. 可能危害：鉛及汞之毒性較強且具蓄積性，易引起細胞病變，免疫系統受損等，有害人體健康，衛生署於 72 年公告化粧品中禁止使用汞；於 74 年公告規定化粧品中鉛含量應在 20 ppm 以下。

### 二、對苯二酚(Hydroquinone)

1. 用途：可干擾黑色素形成，臨床上對雀斑、老人斑、口服避孕藥誘發之肝斑症，有消褪淡化作用。
2. 可能危害：因具刺激性，局部使用會造成皮膚炎、紅斑、灼傷及不規則皮膚去色素化等副作用，衛生署於 79 年公告含 Hydroquinone 成分者，列為藥品管理，化粧品中不准使用。

### 三、維他命 A 酸(Tretinoin)

1. 用途：主要可刺激纖維母細胞合成膠原蛋白及彈力纖維，加速皮膚更新，減少過度角化，以防止毛孔阻塞而致長痘。
2. 可能危害：易造成刺激、過敏、光毒性及造成胚胎基因突變，衛生署於 87 年公告含 Tretinoin 成分者，列為藥品管理，化粧品中不得添加。

### 四、衛生署呼籲與建議：

針對這 6 件不符規定之化粧品，本署已通知地方衛生局依法查處；消費者若有剩餘之產品，則勿再繼續使用。由於該等不符合規定之產品多來自地攤夜市及非主要的通路，建議消費者在選購化粧品時，最好到正常通路購買有品牌的產品，切勿購買來路不明，標示不清的產

品，並注意產品的製造廠名、廠址、輸入商名稱、地址、批號或出廠日期、全成分、用途、用法等項目標示，以保障自身的消費權益。

### 衛生署檢驗化粧品，發現 6 件不合格

衛生署藥物食品檢驗局今日公布其 94 年化粧品品質監測計畫的執行成果，在所檢驗的 438 件化粧品中，共發現 6 件不合格，其中最令人注意的是一件疑似自韓國進口的眼影膏「四色幻彩眼影」，竟被檢出含有 5,218 ppm 的鉛，比起衛生署公告化粧品中鉛含量應在 20 ppm 以下的規定超過了 260 倍。這 6 件不符規定的化粧品（如附件），已通知地方衛生局依法查處，而所有檢測結果已刊登於藥檢局網站<http://www.nlfd.gov.tw/>。

本項年度監測計畫，係由衛生署藥物食品檢驗局委請各縣市衛生局以稽查方式至其轄區內的美容美髮行、藥粧店、藥局、地攤及夜市等處，抽樣口紅與眼部用化粧品類 191 件及面霜乳液類 247 件，共取得 438 件檢體。檢驗結果共有 6 件不符規定，分別是口紅與眼部用化粧品類中的 1 件眼影膏「四色幻彩眼影」檢出鉛含量 5,218 ppm；面霜乳液類中的「新三合一回復霜」、「天然植物去斑霜」及「Thiar Tzy 晚用」3 件同時檢出 Hydroquinone（對苯二酚）及 Tretinoin（維他命 A 酸），1 件「貝勒詩亮采美膚霜」單檢出 Hydroquinone；另有 1 件面霜「雪美 e 皇珠」檢出含有汞鹽。

由於重金屬鉛及汞的毒性較強且具蓄積性，易引起細胞病變，免疫系統受損等，有害人體健康。因此，衛生署早已公告規定，汞鹽為化粧品禁用成分，而鉛的含量也有限制。至於 Hydroquinone 及 Tretinoin 則屬藥品成分，化粧品中不准使用。

由本次調查檢驗發現，該等不符合規定產品多來自地攤夜市及非主要的通路，故衛生署建議消費者在選購化粧品時，最好到正常通路購買有品牌的產品，切勿購買來路不明，標示不清的產品，並注意產品的製造廠名、廠址、輸入商名稱、地址、批號或出廠日期、全成分、用途、用法等項目標示，以保障自身的消費權益。

### 「小型注射液產品之發熱性物質檢驗」新聞報導

為瞭解市售小型注射液等產品是否污染有發熱性物質，本局協調各縣市衛生局至轄區醫院、診所、藥局或製造廠，共抽取檢體 324 件，包括國產 290 件佔 89.5%，輸入 34 件佔 10.5%，檢驗結果皆符合藥典試

驗方法中發熱性物質檢查之規定。

注射污染有發熱性物質之產品，會引發一連串生理反應，如發燒、畏寒、低血壓、休克及器官代謝異常，嚴重時甚至可造成病患之死亡。而發熱性物質主要成分為內毒素，約 90%以上由受污染水質中革蘭氏陰性菌細胞壁內之脂多醣體而來，因此，藥廠製造注射液產品之品質，須達到無菌及無發熱性物質之標準，故其製造過程均需要較其他劑型之藥品，有更高標準之環境、技術與品質管制，而該類產品之抽樣檢驗，亦為確保品質安全之重要手段。

本計畫發熱性物質檢驗方法，係依據中華藥典第五版及抽驗產品之檢驗規格，分別選用體內試驗方法，即「熱原試驗方法」，使用兔子經耳靜脈注射檢體測量肛溫之方式進行檢驗；或體外試驗方法，即「細菌內毒素試驗方法」，以內毒素凝膠方式，進行檢體內毒素含量之檢驗。

醫療院所在選購小型注射液為病患注射時，除了應該要注意產品之品名、有效期限、外盒包裝是否完整外，另須特別注意注射產品標示之「配伍禁忌、無菌配製方式及非澄清時勿使用」等注意事項或警語；而製造廠商更應完全遵照 GMP 規範，才能確保產品之品質及安全。

## 參加 2004 年國際輸血協會研討會記要

何明純

### 前 言

為因應行政院為「發展生物科技產業」所制定「國血國用」政策中血液製劑之推動實施與本局血液製劑之品質管理，以貫徹有效管理血液製劑，避免經由血液製劑之使用而感染愛滋病、傳染性肝炎或其它經血傳染病毒等疾病，奉派參加國際輸血協會 2004 年會 ( XXVIIIth Congress of the International Society of Blood Transfusion )，以獲取有關血液病毒與細菌感染、輸血品質之安全管理和病毒核酸擴增技術檢測等之新知與最新科技發展、各國對血液病毒檢測之現況相關議題。「國際輸血協會(International Society of Blood Transfusion, 簡稱 ISBT)」由歐洲英、法等國發起，每隔二年輪流在世界各國召開年會，本次為第二十八屆年會，會期為 93 年 7 月 11 日至 15 日，議題為研討避免輸血傳染疾病及相關疾病篩檢技術等。由英國輸血協會主辦，於英國蘇格蘭愛丁堡舉行。本局為首次派代表參加，希望從參加會議了解國際間對於輸血感染之管制措施，期與各國管理單位中該領域專家保持長久深遠之關係，俾能隨時了解各國該領域管理現況，以作為我國之血液管理政策之參考，並能隨時邀請或參與相互間所舉辦之活動。

由於我國血漿曾委由蘇格蘭國家輸血服務中心血液製造廠代工生產包括血清白

蛋白、靜脈注射免疫球蛋白及高純度第八凝血因子製劑。該廠另有高純度第九凝血因子製劑，刻正申請英國 MCA 之製造許可。因而藉此次赴英機會於會後順道赴該廠，考察各類凝血因子之最新製造、品質管制、確效分析與管理技術，並赴蘇格蘭國家輸血服務中心血液篩檢與 PCR 實驗室，與相關專家探討各類血液中病毒篩檢（包括 HIV、HCV、HBV、HAV、B19 等）之病毒核酸擴增技術檢測之現況並比較彼此相關檢測技術之差異，以供日後技術精進之參考。

目前國內捐血中心使用亞培公司 Murex 製造廠所生產之診斷試劑篩檢血液中之 HIV、HCV 及 HBV 等病毒，其中部分產自倫敦近郊之亞培公司 Murex 工廠。故亦順道赴該廠參觀，交換有關體外診斷試劑之製造管理與品質評估經驗，作為管理國內相關產業之借鏡。

臨出發前，接獲中華血液基金會執行長張英二先生電話，發現原來中華血液基金會一行人，也將參加國際輸血協會 2004 年會，因而合併雙方行程，共同參與。

### 起程

一行人的行程自 93 年 7 月 9 日下午開始，於桃園中正國際機場搭乘國泰航空 CX 531 班機前往香港，轉搭國泰航空 CX 255 班機橫越歐亞大陸前往英國倫敦，隔日抵達倫敦希斯洛國際機場後再轉搭英國航空 BA 1442 班機前往蘇格蘭愛丁堡，於當日下午 2:30 抵達蘇格蘭愛丁堡。匆匆放下行囊，馬上參加由亞培公司舉辦之研討會，了解該公司於輸血篩檢用體外診斷試劑產品之最新發展動態和研究發表，直至夜幕低垂，才返回旅館。

第二天(7月11日)早上前往會場愛丁堡國際會議中心(Edinburgh International Conference Centre, EICC)報到，參加「2004 年國際輸血協會研討會」所舉辦的教育課程，學習本次研討會所涵括之基本學科和最新的演進，作為會中研習課程之基礎。

### 大會記要

開幕式於七月十二日在 Usher Hall 舉行，由本次年會主席 Dr. Judith Chapman 主持。由於蘇格蘭以其傳統自豪，因此由蘇格蘭高地軍樂團以雄壯之風笛及軍樂隆重開場，揭開序幕。接著由主席致歡迎詞，歡迎與會之各國代表，計有二千多人參加，堪稱盛況。再由著名演員 James Blundell 以蘇格蘭方言誦讀傳統韻文「Tam O' Shanter」及「Warlocks and witches in a dance」，穿插民歌手 Susan Brown 演唱之「Loch Lomond Beach」，續由美國 Dr. Kathleen Sazama 演說「Patient safety in Transfusion Medicine」壓軸，強調輸血時病人之安全問題，避免輸血感染。最後於十時準時結束，開始大會所安排各項議程。

本次年會分學術研討會、學術論文壁報競賽及商品展覽會三部分同時進行，會期自七月十一日起至七月十五日結束。大會主要會場位於愛丁堡國際會議中心舉行，由於本次年會所安排之議題內容非常豐富，遠遠超過愛丁堡國際會議中心所能容納的範圍，因此部份議題改於 Sheraton Hotel 進行。茲將各部分陳述如下：

#### 一、學術研討會

本次年會以輸血感染相關議題為主軸，其下分七大項同時進行。計有 Pathogens、Clinicals、Immunohaematology、Supply Chain、Components、Old and New、Limited Resources 等，為方便陳述，茲將會中所進行的各項主題整理成如下：

### (一) 病原類(Pathogens)

對於狂牛症，即傳染性牛腦海綿狀病變(Transmissible Spongiform Encephalopathies, TSE)，以及在人體所引發之 vCJD 疾病(variant Creutzfeldt-Jakob Disease) 仍然是討論重點之一。內容包括此疾病之篩檢方法，如何避免經輸血傳染，如何去除暗藏於血液製劑中之潛在 Prion，以及所牽涉捐血者與受血者所應注意的問題，和衛生單位所採行之管制措施等。West Nile Virus 則是最近的討論焦點，對於此病毒如何檢測，如何避免經輸血傳染，以及如何去除血品中之潛藏病毒，都有精彩的研究內容發表。West Nile Virus 在美國迅速傳播所引起禽鳥和人類死亡的病例更令人不得不正視問題的嚴重性。由於國際交通工具的發達與旅行者之來往頻繁，目前西歐的德、英、法等國皆有少數病例報告。至於 West Nile Virus 是否會繼續蔓延至全世界，以及所造成對生物和人類的影響，成為眾人關注的焦點。而瘧原蟲(Malaria species) 與其他寄生蟲感染仍然威脅非洲及中南美洲人民健康，大會對這些區域之血源篩檢與管制措施有精闢的討論。同時，HIV 和 Parvovirus B19 對輸血體系的威脅，以及 HBV DNA、West Nile Virus RNA、SARS-CoV 之 NAT 篩檢，都有涉及。

### (二) 臨床方面 (Clinicals)

臨床治療方面強調血液產品對治療疾病之推展以及可能引起的併發症。目前紅血球產品對缺血疾病之治療有新的技術和療程，而輸血替代性產品的發展和其成效評估，更引起眾人的興趣。其他如輸血引起排斥作用所產生之副作用，例如急性肺損傷、溶血現象、皮膚點狀淤斑等，以及如何預防與治療方式，也多有涉獵。

### (三) 血液免疫學 (Immunohaematology)

本議題著重於血液免疫學新知的報導和血球細胞基因間之變異與排斥現象。會中並嘗試以血球基因型態之種類為基礎推演輸血和細胞移植時所牽涉的基因群(或種類)，以及可能引起排斥現象的基因群，以及各基因群間之相容性等，以減少排斥現象產生。

### (四) 支援體系 (Supply Chain)

主題係指與捐血與輸血時之所有相關活動。會中介紹與捐血者健康狀況相關的貧血問題、病毒篩檢、面談技巧、教育訓練等，捐血時之副作用、危機處理，或是特殊血型捐血者之建檔與管理，以及相關機械設備與資訊傳輸之管理等，讓眾人了解運作輸血系統所應注意的問題和管理要領。

### (五) 血液成分 (Components)

本議題偏重於血液成分中特殊因子之使用與限制。對血小板(Platelet)、凝血因子(Coagulatory Factor)、纖維蛋白(Fibrin)、白蛋白(Albumin)、顆粒性白血球(Granulocyte)和免疫球蛋白(Immunoglobulin)等，其生理特性、使用時所應採取之預防措施、治療技巧，以及可能產生的副作用和醫療處理方式、效果評估等，皆逐一提出討論。

## (六) 新舊訊息 (Old and New)

本主題所涵蓋的內容為目前最新的生物科技發展動向，包括幹細胞 (Stem Cell) 的研究進展與法規限制、利用 T-cell、Dendritic cell、Killer cell 在免疫治療學 (Immunotherapy) 上的應用發展、組織工程之發展現況 (Tissue Engineering) 等等，引起與會人士熱烈參與討論。

另外也回溯各地捐血中心對特殊議題之貢獻，例如潛在 vCJD 病人之篩選、血型分子細胞型態分群、早期輸血工作系統性調查等所作的努力，並總結為成果發表，同時獎勵工作人員的辛勞。

## (七) 特殊血源 (Limited Resources)

本議題涵蓋前述各主議題中所提及之問題，但針對特殊血源做更深入的探討。內容包括貧血病人之監測與治療、血液篩選潛藏瘧原蟲及其他寄生蟲之處理措施與檢測方法、血液傳染性病毒之監測與預防、日常血液需求之推估與用血量安排，以及所有相關問題等。

## 二、學術論文壁報競賽

本次學術論文壁報共分二十八個展示主題，基本上係依照學術研討會的七大議題再予以細分，內容相當豐富，涵蓋了與輸血相關之各種重要問題。此次參加競賽的論文眾多，依形式分計有學術論文六十篇，口頭報告七十六篇，壁報三百七十五篇，以及摘要二百七十二篇，由英國著名的學術期刊 Vox Sanguinis 協助刊載於七月份出版刊物中 (Supplement 1-3, Volume 87, July 2004)。對於學術論文及口頭報告部分，則安排於會期間的各項議程間舉行，由與會者依個人興趣自由前往聆聽討論。壁報則分二批次於七月十二日和七月十四日於愛丁堡國際會議中心大廳與室外大帳篷公開展示，並由專人評比其優劣。

## 三、商品展覽會。

商品展覽會場於愛丁堡國際會議中心大廳、地下二樓及戶外大帳篷舉行。此次參展的廠商礙於場地限制，選擇由六十家知名廠商參加。依製造之產品別，這些廠商概略分為三大類：(1) 採血與輸血相關機器設備耗材，如 Terumo Europe N.V.、Haemonetics Corporation、Hamilton Bonaduz AG、HemoCue AB、Astra Tech Ltd、Asahi Medical Co., Ltd 等。(2) 血液篩檢用診斷試劑，如 Roche Molecular Systems Inc、Chiron Corporation、bioMérieux sa、Dade Behring marburg GmbH、Bio-Rad Laboratories Limited、ImmucorGamma 等。(3) 血液製劑，如 Baxter International Inc、Fresenius Biotech GmbH、Octapharma 等，這些都是眾人耳熟能詳之國際知名大廠。在展覽會場上，除了欣賞這些廠商所陳列出各具特色的新展品外，觀察相關產品未來的開發趨勢外，也成了廠商彼此互相觀摩比較的競技場。

### 訪問蘇格蘭國家輸血服務中心附屬機構

蘇格蘭國家輸血服務中心 (Scottish National Blood Transfusion Service, SNBTS) 係公營機構，屬於 National Services Scotland 中健康體系 (National Health Systems) 之一環。我們所訪問的單位有隸屬蘇格蘭國家輸血服務中心旗下的血液製劑製造廠、血液篩檢實驗室及 PCR 實驗室。

## 一、蘇格蘭國家輸血服務中心血液製劑製造廠

蘇格蘭國家輸血服務中心血液製劑製造廠 (Protein Fraction Centre of SNBTS) 位於愛丁堡市南郊之 Ellen' s Glen Road, 創建於 1970' s 年代, 占地約三英畝, 現有員工約三百人。該廠的運作分成二部分: 一為先導工廠 (Pilot Plan), 製造研發階段及供臨床試驗用的小批量產品, 每批大約十至一百瓶左右; 另一為工廠主體 (Main Manufacturing Facility), 負責工廠主要製造作業, 製造由人血漿分離之各種血液製劑產品, 也是我們此次參觀的重點。

一行人由廠長 Dr. Katherine G. Reid 接待, 經過簡短的工廠概況介紹後, 由參觀步道進入作業區。血漿經分離術或回收血漿收集冷凍後送至工廠, 暫存於冷凍倉庫; 當製造指令由廠長經電腦下達後, 由製造人員領取, 置於解凍室, 待血漿溶解 (約 4~20°C 左右), 匯集在製造桶中, 加入不同濃度酒精沈澱後予以高速離心分離。取出不同步驟所得之各澄清液, 分別經柱狀層析分離處理後, 加入界面活性劑 (Surfactants) 及消毒劑 (Detergents) 以便去除 (或不活化) 血液可能夾雜之病毒之後, 經過加熱處理 (Pasteurization), 再加壓通過 0.22 $\mu$ m 濾膜除菌後, 就成為產品原液 (Bulk Products)。將產品原液經無菌充填 (Aseptic Filling) 或進一步冷凍乾燥 (Lyophilization) 處理之後, 成為最終產品 (Finished Products), 貼上標籤即可入庫。由於英國自 1990' s 年代出現 vCJD 後, 為了阻絕此症經輸血傳染, 全英國境內不再使用由本國血源製造之產品 (除了部分需使用之短效期血液成分物質之外, 例如血小板、紅血球濃厚液等, 但也經層層管控以策安全), 改由美國或歐陸安全地區 (例如德國) 進口之血漿製造血液製劑。為了血品之使用安全, 從每一個捐血者 (Donor) 開始, 經過血中病毒篩檢 (如 HIV、HCV、HTLV), 並於少量匯集 (Small Pooling) 檢體中以 NAT (Nucleic Amplification Technique) 檢測 HIV、HBV、HCV、B19 等病毒, 確定安全無虞後, 才開始血液製劑的製造。在參觀過程中最令人印象深刻的是, 全廠以藥品現行優良製造規範 (cGMP) 進行工廠的運作。從進料開始到製造完畢以至產品之運銷, 層層關卡皆以電腦作業系統控制, 由各級主管分層簽核管控。當然電腦也經過確效 (Validation), 確定安全無虞且適用後, 才能進行管理的工作。

另外, 亦由該廠查驗登記部門 (Regulation Affairs) 經理 Dr. Jacqueline Barry 陪同解說, 讓我們深入了解該廠第八、第九凝血因子製劑之製造及品質管制重點。並以第八凝血因子製劑 (Fac VIII Product) 為例, 實地研究其製造流程之重點步驟—病毒之去除/不活化步驟之效果, 並查閱相關之研究資料、製造批次及產品安定性數據 (Stability Profile) 等, 了解工廠對該產品之品質監控情形。最後並互相交換進行品質管制時之各種檢驗技術及數據差異等心得。

## 二、蘇格蘭國家輸血服務中心血液篩檢實驗室

為了了解英國對捐血者血液安全之監控情形, 我們到蘇格蘭國家輸血服務中心血液篩檢實驗室參觀訪問。該實驗室位於愛丁堡大學附設醫院旁之蘇格蘭國家輸血服務中心辦公室一角, 旁即為愛丁堡市最大的捐血站。我們由實驗室負責人 Dr. Tony Jordan 接待解說。據了解, 全蘇格蘭及北愛爾蘭經捐血站所匯集之鮮血, 每天定時運送至本站, 無一日例外。同時各捐血人抽血時附帶採集之血樣, 則由本實驗室進行各種細菌或病毒篩檢工作, 待檢測結果證明無相關疾病感染後, 所採集之鮮血才會進行處理純化, 再配送英國各地供作醫療用

途。為了避免在檢測過程中所產生之人為疏失及檢測錯誤，整個實驗室除依 GLP (Good Laboratory Practice) 運作外，人員及檢測的每一步驟完全依照自定的標準操作程序 (Standard Operation Procedure, SOP) 進行，而所有指令之下達與監督，同樣經電腦管制。

### 三、蘇格蘭國家輸血服務中心 PCR 實驗室

為了了解 SNBTS 對血液之 NAT 檢測運作狀況，我們又訪問了蘇格蘭國家輸血服務中心 PCR 實驗室。實驗室位於愛丁堡大學皇家獸醫學院 (Royal Veterinary College)，由實驗室負責人 Dr. Lisa Jarvis 陪同，介紹實驗室之運作。一般而言，該實驗室與前述之血液篩檢實驗室同步進行捐血人血樣之檢測，所進行之項目為 HIV、HCV 病毒核酸之 NAT 測試。將單一血樣經小型匯集 (一般為 24 個血樣) 後，經檢體前處理步驟取出 DNA 後，再依檢測各病毒之操作步驟進行，約莫經 36 小時即可獲得結果，經電腦連線傳輸至蘇格蘭國家輸血服務中心血液篩檢實驗室，做最後之判讀。若捐血者之血樣經各種血液篩檢均合格，與血樣隨同採集之血袋即可釋出，若否，不僅血袋被挑出隔離 (Deferral)，同時也追溯該捐血者以往之血袋加工產品之使用情形，作進一步追蹤處理。PCR 實驗室本身除了日常之 NAT 檢測外，由於隸屬 Transfusion Transmitted Infection Group，對於輸血傳染病之檢測技術開發與研究，以及國際相關病原體 NAT 共同標定工作，也由此實驗室負責。

### 訪問亞培公司 Murex 工廠

亞培公司 Murex 工廠位於倫敦東南郊 Dartford 小鎮，主要產品為血液篩檢用體外診斷試劑。該工廠於 1960's 年代由個人實驗室發展成 Murex 工廠，生產 Biological products。其前身為 Murex Biotech Inc.。該廠於 1998 年為美商亞培股份有限公司所併購，目前的主力產品為 Anti-HCV、Anti-HIV 之酵素免疫法體外診斷試劑 (Enzymatic Immuno Assay In Vitro Diagnostics, EIA IVD)。

我們由該廠廠長 Dr. Peter Silveston 接待，簡介工廠的現況。為了因應生物科技產業之發展趨勢，Dartford 工廠除了精進現有產品製程與品質管理技術以維持產品之品質外，2003 年開始於工廠旁另設新廠區 (Atlas Field)，製造基因重組蛋白 (Recombinant Protein) 和罕見試劑 (Rare Reagent) 等高價生物科技產品；同時開發南非廠區，生產 HCV 診斷試劑套組原料。產品研發部經理 Dr. Brian Rodger 就該廠對 HBV、HCV 與 HIV 分子診斷試劑之開發做詳盡的介紹，內容包括基因重組之 HBsAg 設計、HBV 新變異種之偵測、HIV 新一代診斷試劑之開發、HCV 新產品之設計構想，以及上述新產品臨床試驗結果等。其次由品保 (Quality Assurance) 經理 Dr. Ann Goodall 則說明整廠之管理運作情形。該廠遵行英國政府 MCA (Medicines Control Agency) 對工廠製造管理之稽查，由於產品主要行銷於歐洲及亞洲地區，因此亦依歐盟對體外診斷試劑之規定，除了通過 ISO 9001 及 CE mark 認證外，並經南德集團 TÜV 公司定期稽核合格，是國際知名的大型醫療器材第三等級診斷試劑製造工廠。又因該廠隸屬美商亞培公司旗下，故亦依循美國 FDA Quality Systems Regulations 的要求，於品質管制上比照 GMP 標準執行，對產品品質上的要求，比一般歐盟規範更為嚴謹。

我們於廠房入口換裝參觀便袍並經簡單的酒精消毒後，在隨同人員的前導下進入廠內。首先來到 Microplate 製造區 (即所謂的鍍盤區)，在進入此區前我們再度換裝，加戴口罩、頭套及手套，隔絕傳染性物質之污染機會。廠內以大型機器全自動化進行 Microplate 之鍍盤、晾乾與重鍍動作，操作人員僅做蒐集鍍盤及監督機器運作工作，

不僅增加工作效率，也減少工作人員操作傳染性物質的時間與接觸此類物質的機會。待 Microplate 鍍盤晾乾之後，於製造線上以機器手臂自動取樣並進行效價檢測試驗，隨即連線將結果傳輸給品管主管判讀，核可後立時進行下一步驟，大幅度減少製程中品質監測所耗損的時間，而提高了生產效率。

接著進入試劑分裝區。為了控制人員進出所造成的污染，一行人僅由分裝區外之觀察窗口了解各種試劑的分裝工作。原液貯存桶先通過 0.22 $\mu$ m 濾膜除菌，再於層流裝置 (Laminar Flow) 下於空氣清靜度等級為 Class 100 之環境中進行自動化無菌充填，並隨時以機器監測分裝量及環境之變化，此部分與一般診斷試劑製造廠的操作明顯不同。

隨後到倉儲區。這些產品，無論是原液、半成品或是包裝完成的產品，全置於 2~8 $^{\circ}$ C 的保存條件下貯藏。只見各種產品和半成品分門別類層層陳列於貨架上，貼上條碼，以電腦管理所有進出動作，利用條碼測讀方式完成所有登記程序，大幅度減少人為疏失機會。倉庫內並設有全天候的溫度監視器和警報系統，隨時監控溫度變化。

接著我們來到包裝區。工廠接獲訂單後，製造主管即根據現有各種組裝成分的數量及有效期限長短，依據產品之製造管制書 (Master File) 所規定之各種成分列表，下達組裝指令，進行包裝。工人在貼標籤完成組裝前，由專人以目視檢查方式確認產品的標籤及外觀是否適當，完成包裝動作，最後由包裝主管簽核負責，即可移入倉庫待售。

另外我們也拜訪工廠的品管部門和研發部門。基本上，該廠的品管部門僅進行常態性的檢驗工作，而研發部門完成所有的產品開發，製程設計，檢驗項目之分析方法與相關確效工作之後，再將文件與技術移轉給相關部門。

在參觀完亞培公司 Murex 工廠後，我們隨即收拾行李，匆匆搭國泰航空 CX250 班機前往香港，再轉搭國泰航空 CX 510 班機於七月二十一日下午返抵國門，結束整個行程。

### 出國感言與建議

此次出國，除了參加國際會議，實際了解世界各國對輸血工作之努力和相關的科技新知外，還參訪蘇格蘭國家輸血服務中心血液製劑製造廠、血液篩檢實驗室、PCR 實驗室和製造體外診斷試劑之 Murex 工廠等地，獲益良多，除了深覺個人亟需持續接受教育補充科技新知外，想提出幾點建議以供參考：

#### 一、積極參加國際性相關會議，以促進國際合作與技術交流：

目前科技進步日新月異，只有不斷吸取新知，才能跟上時代的變化。而積極參加國際性會議，藉著與他國交換知識技術與合作的機會，是掌握國際發展動向最有效的方法之一。

#### 二、加強輸血傳染疾病之檢測技術及法規管理等相關研究，發表學術論文：

血液製劑之品質監測與管理是本局業務之一。身為國家級檢驗單位，對於輸血傳染疾病之檢測技術開發與相關法規之研究責無旁貸。而持續發表相關學術論文，表達自有的研究成果，建立本研究領域之國際知名度，方能贏取國際尊重，獲得應有的國際地位。

#### 三、監督新興輸血傳染疾病之蔓延趨勢，及早作好預防配套措施：

隨著國際間貨物與旅客來往頻繁的契機，傳染病的傳播也越過了天然的地理限制，而加快蔓延的腳步。例如九十二年發生之 SARS 疫情大流行，九十三年東南亞發生之禽流感，皆提醒人們注意新傳染病之興起與預防。而新興輸血傳染疾病的發生，例如 West Nile Virus 等，為避免蔓延至我國時產生重大災情，吾人應持續監督其亦情發展與治療訊息，並及早訂定預防及處理措施。

#### 四、加強了解國際間相關產業之製造、產品品質管理規範與政策：

目前國際間對血液篩檢用體外診斷試劑之管理政策已大幅轉變，例如歐盟體系國家，已由一般之藥品管理放鬆成統合於 ISO 9001 及歐系 CE mark 之相關規定，並通過認證機構之持續稽查以維持其品質。為保護國內相關製造產業，及管理國內外體外診斷製劑產品，政府宜針對血液篩檢用體外診斷試劑之發展趨勢，加強了解並參考國際間相關產業之製造、品質管理規範與各國法規，制定我國本身因應的管理政策，並據此嚴格管制國內相關產品之製造與品質，期與國際接軌，符合國際相關規定，拓展國外市場。

### 食品中殘留農藥—殺草劑比達寧之檢驗

林育如 曾素香

比達寧 (butralin) 屬殺草劑，分子量為 295.3，外觀為橘黃色結晶體，對光穩定，但在 265°C 時會分解。溶解度方面，24-26°C 下，於水之溶解度為 1 mg/L，於丙酮、苯、二甲苯之溶解度分別為 4.48、2.7、3.88 kg/kg；毒性方面，對大鼠及兔之急性口服 LD<sub>50</sub> 分為 12600 及 10200 mg/kg，對皮膚及眼睛有刺激性。依據行政院衛生署公告的殘留農藥安全容許量標準，比達寧可使用於乾豆類及瓜果類，殘留容許量為 0.1 ppm。文獻中有關比達寧之殘留分析，有氣相層析-電子捕獲檢測器 (gas chromatography-electron capture detector, GC-ECD) 分析法<sup>(1,2)</sup>。Newson 及 Mitchell (1972) 研發之分析方法，係以甲醇為抽取溶媒，經二氯甲烷液/液萃取及充填式矽酸鎂管柱淨化，最後溶解於苯以 GC-ECD 測定，此分析方法使用了大量有機溶媒及具致癌性之苯溶媒，有必要加以探討及改進。本研究以比達寧公告適用之作物乾豆類及瓜果類為測試檢體，進行檢驗方法之探討及開發，利用多孔性矽藻土管柱 (Varian Chem Elut cartridge) 進行液/液分配萃取，萃取液經矽酸鎂固相萃取匣淨化，即可以 GC-ECD 進行分析，為快速、回收率高、再現性良好及靈敏度高之檢驗方法。茲就研究成果，整理如下：

1. 適用範圍：本檢驗方法適用於乾豆類及瓜果類中比達寧 (butralin; *N*-*sec*-butyl-4-*tert*-butyl-2,6-dinitroaniline) 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：DB-608 毛細管，內膜厚度 0.83  $\mu\text{m}$ ，內徑 0.53 mm  $\times$  30 m，或同級品。
- 2.1.2. 粉碎機 (Grinder)。
- 2.1.3. 攪拌均質器 (Blender)。
- 2.1.4. 振盪器 (Shaker)。
- 2.1.5. 減壓濃縮裝置 (Rotary evaporator)。
- 2.2. 試藥：丙酮採用殘量級；正己烷、乙腈及乙酸乙酯採用液相層析級；比達寧對照用標準品。
- 2.3. 器具及材料：
  - 2.3.1. 抽氣瓶：500 mL。
  - 2.3.2. 布赫納漏斗 (Buchner funnel)：直徑 11 cm。
  - 2.3.3. 濃縮瓶：150 mL、500 mL。
  - 2.3.4. 液/液萃取匣 (Liquid/liquid extraction cartridge)：多孔性矽藻土，Varian Chem Elut cartridge，檢液負荷量 20 mL，或同級品。
  - 2.3.5. 矽酸鎂固相萃取匣 (Florisil cartridge for solid phase extraction)：1000 mg，6 mL。
- 2.4. 標準溶液之配製：

取對照用標準品約 10 mg，精確稱定，以丙酮溶解並定容至 100 mL，作為標準原液，使用時再以正己烷稀釋至 0.05~2.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，供作標準溶液。
- 2.5. 檢液之調製：
  - 2.5.1. 萃取：
    - 2.5.1.1. 乾豆類：

取粉碎成 420  $\mu\text{m}$  以下之檢體約 5 g，精確稱定，加去離子水 20 mL，靜置 30 分鐘，加入乙腈 80 mL，振搖萃取 3 分鐘，倒入附有濾紙之布赫納漏斗內，抽氣過濾入抽氣瓶，以乙腈 30 mL 洗容器及殘渣，合併濾液，於 35 $^{\circ}\text{C}$  以下水浴減壓濃縮至無有機溶媒。將濃縮液(約 20 mL) 通入液/液萃取匣，靜置 10 分鐘後以正己烷 100 mL 分次溶洗濃縮瓶，洗液注入液/液萃取匣進行沖提，收集沖提液，於 35 $^{\circ}\text{C}$  以下水浴減壓濃縮至 2 mL，供淨化用。
    - 2.5.1.2. 瓜果類：

取均質後之檢體約10 g，精確稱定，加入丙酮80 mL，振搖萃取3分鐘，倒入附有濾紙之布赫納漏斗內，抽氣過濾入抽氣瓶，以丙酮30 mL洗容器及殘渣，合併濾液，於35°C以下水浴減壓濃縮至無有機溶媒。將濃縮液通入液/液萃取匣，靜置10分鐘後以正己烷100 mL分次溶洗濃縮瓶，洗液注入液/液萃取匣進行沖提，收集沖提液，於35°C以下水浴減壓濃縮至2 mL，供淨化用。

#### 2.5.2. 淨化：

取2.5.1.1節或2.5.1.2節供淨化用之溶液，注入預先以正己烷10 mL潤洗之矽酸鎂固相萃取匣，以2%乙酸乙酯之正己烷溶液15 mL沖提，收集沖提液於濃縮瓶中，於35°C以下水浴減壓濃縮至乾，以正己烷溶解並定容至2 mL，供作檢液。

#### 2.6. 鑑別試驗及含量測定：

精確量取檢液及標準溶液各 1  $\mu$ L，分別注入氣相層析儀中，參照下列條件進行氣相層析，就檢液與標準溶液所得波峰之滯留時間比較鑑別之，並依下列計算式求出檢體中比達寧之含量 (ppm)：

$$\text{檢體中比達寧含量 (ppm)} = \frac{C \times V}{M}$$

C：由標準曲線求得檢液中比達寧之濃度 ( $\mu$ g/mL)

V：檢體經淨化後定容之體積 (mL)

M：取樣分析檢體之重量 (g)

氣相層析測定條件：

層析管溫度：初溫：190°C，5 min

升溫速率：15°C/min

終溫：280°C，5 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

附註：1. 本檢驗方法之最低檢出限量為0.02 ppm。

2. 食品中若有影響檢驗結果之物質，應自行探討。

3. 以本方法檢出農藥時，應利用不同極性層析管柱或 GC/MS 確認。

參考文獻：

1. Edgerton, T. R., Scott, W. and Linder, R. E. 1985. Methodology for the determination of dinitroaniline herbicides in tissue and excreta. J. Anal. Toxicol. 9: 15-19.
2. Kennedy, J. M. and Talbert R. E. 1977. Comparative persistence of dinitroaniline type herbicides on the soil surface. Weed Science 25(5):373-381.

### 藥物食品檢驗局十月份大事記

- 10月4日 邀請疾病管制局顏哲傑組長蒞局，專題演講「因應禽流感可能入侵防治對策」。
- 10月6日 舉辦94年度食品衛生檢驗科技研討會。
- 10月8日 科長陳作琳赴加拿大，參加第12屆國際醫藥品稽查協約組織血液及組織專家研討會。  
薦任技正洪志平、王博譽2人赴法國，參加PIC/S舉辦之原料藥第一次專家會議。
- 10月12日 舉辦「體外診斷試劑評估與品質管理研討會」，邀請德國專家 Micha Nübling 博士及 Dieter Schonwald 博士蒞局演講。
- 10月16日 薦任技士陳清美赴美國，研習「食品中抗生素殘留分析方法」。
- 10月22日 薦任技士許家銓赴加拿大，參加「第48屆年度生物安全會議」。
- 10月24日 WTO 食品加工安全研習班 18位外籍學員蒞局參訪。
- 10月25日 舉辦員工教育訓練，邀請陳龍安教授專題演講「創新與服務績效」。
- 10月28日 舉辦員工教育訓練，邀請張維揚臨床心理師專題演講「心理健康及諮商輔導」。