

藥物食品簡訊 月刊
第 338 期
日期：民國 98 年 2 月 20 日
王金茂 題

發行人：曾千芳 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



此次奉派自 97 年 8 月 23 至 9 月 2 日前往荷蘭 RIKILT 食品安全研究所研習「食品中污染物檢驗分析之新發展及食品相關法規之擬定與執行」，在戴奧辛研究專家 Hoogenboom 博士協助下，參觀該所並與各領域學者討論食品安全相關課題，獲益良多。三年前(2005 年) 本局因為辦理戴奧辛國際研討會，曾經邀請荷蘭的戴奧辛毒理學專家 Hoogenboom 博士來台分享經驗，彼此留下良好的互動關係，本次遂能在 Hoogenboom 博士協助下，前往荷蘭研習，並與該所各領域學者進行專題討論，內容涵蓋國家參考實驗室之建立、參考物質之製備、資料庫之建立與暴露評估、食品污染物分析新技術、緊急事件處理流程及食品安全法規等議題，以下將心得分別說明：

一、RIKILT 食品安全研究所簡介

RIKILT 食品安全研究所係由荷蘭政府單位 (農業部) 所捐助設立的獨立研究機構，約有 180 名員工，為荷蘭瓦赫尼根大學

(Wageningen University) 聯盟研究中心 (簡稱 UR) 的一部份，該中心由植物科學、社會科學、環境科學、動物科學等五組專家團隊及其他研究組織所組成，為歐洲重要的生命科學研究中心。

RIKILT 食品安全研究所除行政組織外，主要有兩大科學部門，分別為「分析服務與研發部門」及「安全與健康部門」，前者設有動物用藥、農藥與污染物、正確性與一致性等三個分組；後者設有毒理學與作用監測、微生物學與新穎食品、資料庫/風險評估/供應鏈管理、食品生物活性、分子生物偵測等五個分組。RIKILT 食品安全研究所的主要工作：(1) 各類農產品及食品的檢驗分析，包括動物用藥、農藥、戴奧辛與多氯聯苯等環境污染物及重金屬等。(2) 開發分析方法，包括荷爾蒙/抗生素/已知或未知污染物的分析方法、禁用荷爾蒙的生物鑑定法、基因改造食品分析方法、食品中過敏原及不純物的分析與鑑定等。(3) 食品中有效物質的研究、暴露評估與風險評估。(4) 執行荷蘭農業部等政府部門委託之工作或研究，例如分析方法的開發與確效、食品供應鏈中農產品品質研究及新穎食品風險評估研究等。

二、國家參考實驗室之建立及經驗

本局為國家參考實驗室 (National Reference Laboratory, NRL)，因此藉本次研習的機會，針對荷蘭 NRLs 之建立及其運作情形亦進行了了解，並與 Hoogenboom 博士討論有關 NRLs 的定義、NRLs 的運作情形及經驗。

Hoogenboom 博士指出成為 NRLs 有其必要的條件，以檢驗項目為分類，該檢驗項目必須要有法規的規範，也就是要有限量標準，例如歐盟對於食品中戴奧辛的含量設有限量標準，而針對該檢驗項目必須有一個公定或經認可為有效的方法，該方法須經過確效試驗。NRLs 必須對於該項檢驗具有專精及經驗，能居於領導的地位，當其他實驗室對於該方法之執行有所疑慮時，可以提供必要的協助。

RIKILT 食品安全研究所在食品與飼料兩個領域共有將近 20 項目列為 NRLs 檢驗項目，包括乳製品、有機氯劑、有機磷劑、抗

生素、農藥、戴奧辛、重金屬、黴菌毒素、多元芳香族等。其中每個檢驗項目均由一名專家負責，以食品中戴奧辛含量的檢驗為例，係由 Hoogenboom 博士所領導的檢驗團隊，具有 NRLs 的水準，所使用的方法係經驗證，並且在此領域具有領先的地位，該實驗室並有能力執行精準度測試，以測試其國內其他實驗室該項目之檢測能力。此外，歐盟會員國內的 NRLs 必須參加歐盟參考實驗室 (Community Reference Laboratory, CRL) 所召開的討論會，透過會員國間的經驗分享、技術討論及心得交換，以提升各會員國在該項檢驗的能力。其中 CRL 係由歐洲會員國之一所擔任，例如有關食品及飼料中戴奧辛的歐盟參考實驗室係由德國一所經過 ISO 17025 認證的實驗室 [State Institute for Chemical and Veterinary Analysis of Food (Chemisches und Veterinäruntersuchungs-amt, CVUA)] 所擔任，其服務對象係歐盟會員國內的 NRLs 以及欲將動物類食品輸入歐盟的其他國家，功能包括 (1) 提供 NRLs 詳細的分析方法及參考方法 (2) 辦理會員國 NRLs 間的精準度測試 (3) 事先告知 NRLs 經過統合的分析方法 (4) 辦理會員國 NRLs 間的訓練 (5) 針對會員國間的疑慮進行分析測試 (6) 協助第三國家成立 NRLs (7) 提供歐盟委員會 (Commission) 相關的技術與科技建言 (8) 提供歐盟委員會年度活動報告。由此可知，歐盟國家除了於各國成立 NRLs 之外，也透過 CRL 的成立，將歐盟各個 NRLs 聯繫起來，並透過專家們的相互切磋及討論，維持並不斷的提升 NRLs 的檢驗能力，此機制不僅能夠促使各國 NRLs 的成立，也能使各國的檢驗水準相當，減少實驗室間的差異。

三、參考物質之製備

國家參考實驗室其中一項重要的任務是確保檢驗分析結果的品質及參考物質之製備。RIKILT 食品安全研究所也進行各類參考物質之製備及精準度試驗，並依照歐盟法規來評估精準度試驗的結果，RIKILT 食品安全研究所自 2002 年起便開始主辦一系列有關鮭魚、豬肉、禽肉等組織中動物用藥含量的精準度測試。此行拜訪 Berendsen 博士，討論檢驗分析的品質管制及參考物質製備，在檢驗

分析的品質管制部份，Berendsen 博士指出，實驗室中係由三條防線來確保檢驗分析的品質管制，第一條防線 (1st line QC) 由分析員自行製備的品管樣品及試驗控管，例如回收率試驗、重複性試驗、再現性試驗等；第二線品質管制 (2nd line QC) 係指參考物質 (reference material) 的分析，該參考物質由熟悉參考物質製備流程的專門人員所製備或自廠商購入，均勻性與安定性都有一定的品質保障，在能力範圍內，分析員應該在每批次的分析將參考物質納入分析項目，且分析員不能事先知道該參考物質中分析物的含量，分析結果並由專家來評估 (例如品質管制圖)，負責評估之專家不能由分析員同時擔任，以確保結果評估的正確性與客觀性。其次，是參與精準度試驗 (proficiency testing)，精準度試驗與上述最大的不同是樣品係由外部實驗室所製備，該樣品所含的化合物種類及含量未知，這是第三條防線 (3rd line QC)，除了品質管制之外，也具有評估或證明相關人員或單位在該領域的專業技術，透過精準度試驗，可以使分析方法達到確效 (validation) 或認證 (accreditation) 的正面意義。

不過，Berendsen 博士指出，參考物質並不容易購得或取得，因此許多實驗室都會自行製備，RIKILT 食品安全研究所對於參考物質的製備有一套執行的指引，包括計畫、製備、均質、分樣、均勻性測試及安定性測試等步驟，以下分別簡述：

- (一) 計畫：在開始製備參考物質之前，須先提出完整的計畫，對基質種類、分析化合物、含量、分樣等進行了解。以製備動物組織中動物用藥含量之參考物質為例，須先考慮基質是雞蛋、牛奶、魚肉、牛肉、禽肉或者是內臟；其次考慮分析物種類；再者決定參考物質中該分析化合物的含量，包括空白組、高含量組及低含量組；最後估計分樣的數目、分樣的樣品量、分析物外添加的方法、均勻性試驗及貯藏安定性試驗等。
- (二) 製備：製備大量樣品有兩種方式，第一種製備方式係將空白樣品與已知分析物含量的樣品混合，經均質後稱為 incurred

materials；第二種係於空白樣品中添加一定濃度的分析物，再經均質混合而成，稱為 spiked materials。

- (三) 均質：均質是製備參考物質非常重要的步驟，主要分為液態樣品及非液態樣品兩類，前者如牛奶、雞蛋等，以振搖的方式達到均質的目的。非液態的樣品，如肌肉、脂肪等，則須經由低溫冷凍混合的方式達到均質的目的，詳細步驟包括切碎、液態氮冷凍、粉碎、過篩、液態氮處理、混合及均勻攪拌。
- (四) 分樣：均質後的參考物質要進行分樣，分樣後需要隨機編碼，分析員不得知道編碼原則。
- (五) 均勻性測試：均勻度測試係自分樣樣品中隨機選取 10 個樣品進行分析，每個樣品進行二重複試驗，分析結果參考 ISO 13528 以統計方法評估均勻度。
- (六) 安定性測試：參考物質經由製備、均質及分樣後，需要進行貯藏安定性試驗，有兩種方式，其中之一係將分樣樣品貯藏於不同的溫度環境下（如 4°C 及 -70°C），每隔一段時間取出部分樣品進行分析，以了解貯藏溫度的影響。其二係將分樣樣品貯藏於 -70°C 或其他適合的溫度環境下，每隔一段時間取出部分樣品進行分析，持續進行一段時間（例如 12 個月）。

四、突發事件處理機制

RIKILT 食品安全研究所係荷蘭政府唯一具有分析戴奧辛能力的單位，過去曾經多次參與分析戴奧辛重大案件，包括比利時戴奧辛事件以及烏克蘭總統尤申科戴奧辛下毒案等。由於食品污染的影響層面廣泛且深遠，基於對於消費者健康的照護及政府維護公權力的決心，為達到突發案件的快速處理原則，RIKILT 食品安全研究所已建立一套快速應變流程，對於突發案件的處理並不侷限於戴奧辛污染的

分析，其他包括動物用藥、農藥、黴菌毒素、重金屬、基因改造食品等項目也都涵蓋在內。

應變流程中為了能夠及時處理突發案件，因此擔任負責窗口的人員必須能夠隨時接受電話聯繫（每週 7 天，24 小時），再透過整合瓦赫寧根大學及其他政府相關實驗室，例如荷蘭食品及消費產品安全局 (Food and Consumer Product Safety Authority, VWA) 之可用資源（包括員工及實驗室設備），來達到迅速處理緊急案件，相關人員的訓練則於平時進行，並經由分析方法的應用及精準度測試來達成對分析人員的訓練。

RIKILT 食品研究所的緊急事件處理流程共分為 3 個層級，分別為第一層 (level 1)、第二層 (level 2) 和第三層 (level 3)，以戴奧辛及多氯聯苯突發案件為例，其中第一層由該領域主要負責人作為與荷蘭政府單位的聯繫窗口，當政府單位如荷蘭農業自然及食品品質部 (The Ministry of Agriculture, Nature and Food Quality (LNV) of the Netherlands) 或荷蘭食品及消費產品安全局遇有緊急事件發生時，政府相關單位會立即與該窗口聯繫，聯繫時間不限（每週 7 天，24 小時）。緊接著第一層負責人會與第二層實驗室專家 (laboratory-specialists) 聯繫，聯繫時間不限（每週 7 天，24 小時），以迅速安排第三層技術人員 (technicians) 進行分析，聯繫的時間限於工作時間（平日 7:00~19:00; 假日 10:00~15:00）。而依據案件分析之難易，第三層可視需要再細分為 A1 及 A2，分別進行篩選試驗、淨化處理及儀器分析，另外緊急處理流程時程表的安排係以 5 週為一循環單位，重複進行，使人力達到最有效的運用。

本局經常面對各種突發案件，例如近日發生的三聚氰胺案，面對突如其來大量的檢體以及民眾的期望，更凸顯緊急處理流程的重要性，除了建立確實可以執行的流程之外，平時則需要透過軟硬體的準備、演練、檢討、改善以及重新調整，建立隨時應變的能力，才足以解決隨時而來的危機。

五、食品污染物之資料處理及其風險評估

RIKILT 食品安全中心另外一個重要的單位是有關資料庫、風險評估及供應鏈管理 (databases, risk assessment and supply chain management)，此次拜訪該領域的專家 van Klaveren 博士，並就食品污染物之資料處理及其風險評估討論。van Klaveren 博士介紹以機率分布為基礎的蒙地卡羅風險評估方法 (Monte Carlo Risk Assessment, MCRA) 在食品污染物風險評估的應用。簡而言之，將食品中污染物之分析結果資料 (chemical concentration data) 與消費者的攝食資料 (consumption data) 輸入電腦，透過統計應用軟體的處理，進行 10,000 次以上的資料交叉比對及計算，求出急性毒性資料、慢性毒性資料、暴露量等結果，並可依據輸入參數，進行敏感度分析，了解影響風險大小的因子，提供相關單位政策擬定及管理的參考。以平日的檢驗分析資料所累積的龐大資料庫，配合膳食攝取資料，利用統計的方式，將檢驗分析資料充分的運用，檢驗結果一方面作為監測及行政處理之用，另外一方面可以用以評估健康風險，使研究能夠從不同的角度提供各種訊息。RIKILT 食品研究中心已經利用該方法分析各種食品污染物與膳食攝取量的關係，例如蔬菜水果中的農藥、油炸食品中的丙烯醯胺、食品中多溴聯苯醚類化合物等，詳細資料可查下列網址：<https://mcra.rikilt.wur.nl/>。

本局歷年進行各項分析檢驗，同樣累積相當多的資料，為國內在食品安全重要資料庫，但是在資料的應用上仍然侷限於監測資料，缺乏有效的資料整理與應用。此外，目前衛生署所公佈的國民營養調查資料，並未提供各種食物詳細的消費資料，造成在統計分析上的困擾，有待相關單位提供更完整的資訊，互相整合，如此才能使研究成果更廣泛的應用於國民健康評估上面。此外，RIKILT 食品安全研究所人才濟濟，除了從事化學分析及生物分析人員外，另外延攬毒理專家及風險評估專家，涵蓋食品安全所有範圍，因此在檢驗分析能力及資料解析上，除了分別具有其功能之外，更能透過彼此間的合作及分享，充分運用分析數據，達事半功倍之效。食品安全已成為國人重

視的重要課題之一，在面對眾多的食品安全議題，需要更多領域的人才一起效力，才能勾勒正確的方向及提供民眾客觀的訊息，如何將毒理方面及風險評估、風險管理及溝通等專業人士統合於我國之食品全管理系統上，將是未來努力的方向之一。

六、食品污染物分析新技術

在食品污染物分析技術方面，RIKILT 食品安全研究所進行的研究範圍廣泛，其中令人印象深刻的是有關內分泌干擾物質的研究，內分泌干擾物質係指外來或人工合成化學物質，進入生物體內產生類似荷爾蒙的作用，可能會破壞或干擾動物體內原有之內分泌系統的平衡及正常功能，進而對動物及其後代的生長、發育或生殖產生不良的影響。隨著人類對於健康的日益重視，近年來，內分泌干擾物質，逐漸受到學界及各國政府的重視，例如應用於電器、家具等用品之溴化耐燃劑（甲狀腺荷爾蒙及雌激素干擾物質）、塑膠類食品器具、容器及包裝之抗氧化劑壬基苯酚（雌激素干擾物質）以及食品加熱過程中所產生之多環芳香族碳氫化合物（致癌性物質）等。

由於人類所合成的化學物質繁多，這些物質被使用後，多數被釋放在動物體生存的環境中，許多化學物質具生物活性或內分泌干擾的特性，因此特別受到重視。RIKILT 食品安全研究所安全與健康部門建立一套用來分析並鑑定內分泌干擾物質的方法，以生物篩檢法搭配質譜法同時進行快速篩檢與確認分析，並可鑑定出未知的內分泌干擾物質。該系統由 Bovee 博士所建立，其原理係將飼料或食品，例如膳食補充品樣品進行前處理及淨化後，以液相層析分段收集（fraction）檢液，經檢液分流器（flow split）分別收集於兩個 96 孔培養盤中，其中一個培養盤以酵母菌雌激素生物篩檢法（yeast estrogen bioassay）進行篩檢分析，如果篩檢出可疑位置，則可將另外一個培養皿中相對位置的收集液以液相層析四極柱飛行式串聯質譜儀（LC/QTOF-MS/MS）或氣相層析高解析串聯質譜儀（GCHR-MS/MS）進行質量分析，如此可判斷該可疑化合物是否為內分泌干擾物質。

以化學法分析時，實驗室操作大部分針對已知的內分泌干擾物質分析，並未對其他不明的化學物質進一步的鑑定，搭配生物篩檢法時，由於生物篩檢法可以大量篩檢已知或未知的內分泌干擾物質，如果搭配高解析度質譜分析，則能鑑定該可疑物質的化學結構，具有簡單、快速、鑑別度高的優點，本局目前對於相關的內分泌干擾物質仍以化學分析為主，尚未引進生物篩檢法，未來可以參考類似的實驗系統，以主動的方式鑑定出更多的內分泌干擾物質。

其次在儀器分析部分，RIKILT 食品安全研究所分析服務與研發部門的 Martijn van der Lee 博士指出，由於污染物的種類繁多，傳統上的質譜儀或串聯質譜儀不足以應付多重分析，因此採用二維分析模式，將兩支極性不同的分析管柱串聯搭配飛行式質譜儀 (GC×GC-TOF-MS)，可以進行更完整的多重分析 (例如同時分析 106 種農藥及多氯聯苯等環境污染物) 及去除基質的影響，偵測極限可達 ppb 等級。不過 van der Lee 博士也強調前處理的重要性，亦即樣品的淨化，針對油脂含量高的檢體，以膠過濾 (gel permeation chromatography, GPC) 去除油脂仍然不夠，若再採用分散性的吸附劑處理，例如 primary/secondary amine phase (PSA)，則可去除檢體中大量的脂肪酸共萃物 (co-extractants)，降低背景值，也可減輕層析管柱的負擔，延長使用壽命。

七、食品法規之擬定與執行

有關食品法規部份，與 RIKILT 食品安全研究所 Stolker 博士討論歐盟有關動物用藥殘留法規的執行現況及檢討案。Stolker 博士指出歐盟為監控第三國進口產品是否符合規範，於 1990 年 6 月通過 2377/90 號規章 (Council Regulation (EEC) No 2377/90)，規範動物用藥最低殘留限量 (minimum residues limits, MRLs)；由於各國的檢測能力不同，影響到第三國家是否可以進口到歐盟各會員國，因此在 2002 年，第三國家對此向歐盟表達關注之意，歐盟遂於 2002 年 8 月依據執委會 2002/657/EC 號決議 (Commission Decision 2002/657/EC) 實施最低檢測能力要求 (minimum required

performance limits, MRPLs)，實施對象為被歐盟禁止使用的動物用藥（例如氯黴素、硝基呋喃）或未經批准使用的動物用藥（例如孔雀綠），對此，歐盟參考實驗室（Community Reference Laboratory, CRL）認為 MRPLs 應該是所有的實驗室可以達到的一個檢測能力。隨後歐盟又分別 2003 年及 2004 年依據執委會 2003/181/EC 號決議（Commission Decision 2003/181/EC）及 2004/25/EC 號決議（Commission Decision 2004/25/EC）修正 2002/657/EC 號決議，增列其他禁用藥物的 MRPLs。

雖然歐盟已就第三國家所提出的關注及會員國間的檢測能力提出規範，仍有一些疑問發生，例如有些自第三國進口的食品中含有未經歐盟批准的動物用藥殘留，仍會因檢測能力的不同，對於該動物用藥殘留，有些會員國可以檢出，有些卻未檢出，因此，對於該項食品，部份會員國就允許進口，部份會員國會禁止進口，造成在貿易上的困擾。另外，有些第三國誤將 MRPLs 視為 MRL，以為某些禁用的動物用藥只要殘留量低於 MRPLs 即可使用，而存有僥倖的心裡，對於民眾的健康造成威脅。對此，歐盟依據 18/12/2003 歐盟執委會的「動物類食品殘留量意見報告（Reflection paper on residues in foodstuffs of animal origin）」，重新檢討 1990 年 6 月通過的 2377/90 號規章，並於 2007 年 4 月提出建議書（Commission proposal 17/04/2007），2007 年 11 月提出 2377/90 號規章的更新草案，修改內容主要包括下列四項：

- (一) 允許歐盟採用食品法典委員會（Codex Alimentarius）所訂定的 MRL。因為食品法典委員會係由世界衛生組織及農糧組織所共同管理，負責訂定食品中各項標準的國際組織，故無須進一步的風險評估。
- (二) 針對傾向不批准而具有藥物學活性的物質，建立一套法定的架構，訂定該物質之 MRLs。
- (三) 在科學的基礎下，對某些特定的物種或未經批准的產品，允許

以物種間的外差 (inter-species extrapolation) 方式來建立該物種或產品的 MRL。

(四) 對於沒有訂定 MRL 之物質，訂定行動參考點 (Reference Points for Action, RPAs)，以協助動物類食品的國際間貿易。

其中 RPAs 是草案中特別提出來的 (草案中第 17~19 條)，對於已經訂有 MRL 的物質，會員國間會有明確的管制點，管理上比較容易，然而，許多禁止使用的物質並沒有被明定其 MRL，甚至也沒有經過安全性評估，該禁用物質可能對消費者健康有害，也可能無害，因此，當該項食品欲進口至歐盟會員國時，就會衍生各種問題。先前歐盟對於這類物質的殘留係採取零耐受 (zero tolerance) 的態度，但是隨著檢測技術的精進及分析感度的增加，零耐受的處理方式的確會造成困擾，因為分析的檢測限量愈低時，反而造成分析費用昂貴而導致樣品送驗的數目變少，間接的危害了消費者的健康。此外，許多會員國也針對這些物質自行訂定非正式的行動限值 (action limits)，又因為會員國間自定管制標準不同，而造成第三國貿易上的困難。因此針對這類物質訂定 RPAs，似乎是一個解決的方法。不過在草案中除了將 RPAs 應用於廣泛的物質之外，也說明可以將該類 RPAs 管制物質送交歐洲食品安全局 (European Food Safety Authority, EFSA) 進行風險評估，以確定該 RPAs 是否足以保護消費者的健康，這是新法中一項重大改善，因為在 2002/657/EC 號決議 (Commission Decision 2002/657/EC) 所制定的 MRPLs 是完全從會員國的檢測能力考量，而非從保護消費者的健康考量。

從歐盟有關動物用藥法規的擬定與修正的歷程，法規的訂定有其不完整性的風險，因此隨著科技的發展、貿易的形式以及消費者健康意識，的確有必要不斷的進行補增及修正，以確保法規的有效性及其可行性。

八、建議事項

本次研習收穫匪淺，不論在分析技術或食品安全管理觀念上均有

值得學習及效法的方向，因此藉由此次研習提出以下建議：

- 以 RIKILT 食品安全研究所國家參考實驗室之經驗，規劃並培養各類領域專家並提供寬廣自由的研究空間。
- 將參考物質的分析納入常態性的試驗項目，並建立參考物質製備的標準作業程序及評估方法。
- 針對突發案件之處理機制，建立確實可行的標準作業流程，平時並透過軟硬體的準備、演練、檢討、改善以及重新調整，強化因應能力。
- 引進蒙地卡羅風險評估方法，充分運用本局之檢驗分析數據，並延攬毒理學領域專家及風險評估專家，提供國民健康風險訊息。
- 持續引進新技術（包括生物技術）及分析儀器，以提升檢驗分析量能及分析精準度。
- 針對不同主題，研究國外食品法規沿革，從中學習食品安全管理觀念及預防機制。



藥物食品檢驗局 98 年 1 月份大事記

1 月 9 日

舉辦「98 年度農產品中殘留農藥分析訓練」。

1 月 15 日

專題演講：「Mesenchymal Stem Cells: Plasticity and Application」。

1 月 21-22 日

舉辦「98 年度禽畜產品中殘留動物用藥分析訓練」。

1 月 25-30 日

派員赴美國，參加「2009 年第 5 屆細胞與基因治療國際論壇研習」。



健康的肺 健康起飛

著作財產人：行政院衛生署藥物食品檢驗局

本局保留所有權利，如有需要，請洽詢行政院衛生署藥物食品檢驗局