

藥物食品簡訊 月刊
第 327 期
日期：民國 97 年 3 月 20 日
王金茂 題

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

國際 GMP 標準 (PIC/S GMP) 元年 「GMP 電子報」現身！

面對 GMP 規範日新月異，標準不斷提升，衛生署藥物食品檢驗局於 97 年 3 月 12 日起發行「GMP 電子報」，刊載於該局全球資訊網站（網址：<http://www.nlfd.gov.tw>），提供 GMP 相關組織和法規介紹、研討會分享及相關技術資料交流，分別從法規面、制度面及實務面探討 GMP 制度之過去、現在與未來國際新趨勢，並建立溝通平台，達到資訊公開、資源分享及教育的功能。

衛生署自 71 年起推動藥品製造實施 GMP 制度以來，在政府與業界之共同努力下，國內藥廠已從傳統式製藥廠，轉型為 GMP 之專業製藥工廠，並從品質管制的要求進步到 cGMP 確效之實施，國內製藥水準已大幅提升。去年欣逢我國藥品實施 GMP 制度 25 週年，衛生署徵詢各界共識，決定下一階段之努力目標為推動實施國際 GMP 標準（即 PIC/S GMP），以繼續提升我國製藥的水準，邁入世界先進國家之林。

GMP 電子報創刊號包括說明推動我國 GMP 法規標準與國際接軌並介紹國際醫藥品稽查協約組織（PIC/S）、西藥製劑製造工廠實施國際 GMP 標準（PIC/S GMP）法規公告、衛生署藥物食品檢驗局主辦說明會活動記事及「輸入西藥製劑製造工廠實施國際 GMP 標準說明會」Q&A 等內容，冀藉由本期 GMP 電子報，藥廠對我國 GMP 法規標準與國際接軌有初步的了解，繼續提昇國內製藥品質，維護國民用藥安全，並可增加國際競爭力，促成消費者、製藥業者及政府三贏之局面。

97 年度 1 月市售農產品殘留農藥檢驗結果

衛生署藥物食品檢驗局進行 97 年度市售農產品殘留農藥監測，1 月共抽驗蔬果 71 件。結果有 64 件符合規定，有 7 件蔬果與規定不符。分別為 A 菜、油菜及小白菜各 1 件分別檢出達滅芬(dimethomorph) 0.06、0.26 及 0.41 ppm，1 件菠菜檢出達滅芬 0.50 ppm 及氟芬隆(flufenoxuron) 0.23 ppm，1 件高麗菜檢出芬普尼(fipronil) 0.16 ppm (安全容許量 0.03 ppm)，1 件皇宮菜檢出腐絕(thiabendazole) 0.03 ppm，1 件柳丁檢出百利普芬(pyriproxyfen) 0.01 ppm。其中高麗菜檢出芬普尼超過殘留容許量，其餘 6 件則不得檢出。

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 A 菜為栗源開發股份有限公司(新竹市湳雅街 107 號)。油菜及小白菜皆為程昆生(雲林縣西螺鎮詔安里 37-1 號)。菠菜為謝青松(台南市怡安路 2 段 102 號)。高麗菜為萬興合作農場(彰化縣二林鎮振興里民生巷 61-1 號)。皇宮菜為陳昆聰(嘉義縣大林鎮中山路 88 號)。柳丁為香泉青果社(嘉義縣梅山鄉永興村九芎坑 49 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，除殘留芬普尼 0.16 ppm 之高麗菜，其攝入量佔 ADI 之 133%外，其餘農藥攝入量佔 ADI 之 0.02~2%。

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。

參加「2007 CORESTA 會議」紀實

蔡佳芬 施養志

筆者奉派於 96 年 9 月前往韓國濟洲島 (Jeju, Korea) 參加 2007 年 CORESTA (Cooperation Centre for Scientific Research Relative to Tobacco) 聯合研究群組會議 (Joint Study Groups Meeting)，本次會議共有 23 個國家 200 多人與會，會議分為口頭論文發表及壁報論文發表，藉由發表之內容，可瞭解各國菸品實驗室或菸草業者現階段之研究，不僅著重於煙流減害新技術之研發，也要求各實驗室藉由實驗方法確效、參加能力試驗及共同試驗等方式來提升實驗品質，以確保符合 ISO 17025 之實驗室相關規範及標準。

CORESTA 於 1956 年成立於法國，此組織受法國法律規範，其宗旨在於促進煙草相關科學性研究之國際合作。組成架構分有秘書處、科學研究委員會、研究小組，針對菸草農藥學、植物學、吸菸行為、菸品產製技術等成立四個研究小組，依據科學研究委員會決議，每年訂定優先工作目標。目前有來自 48 個國家的 191 個具菸品研發活動之組織 (公司和研究單位) 加入會員，其分布比例為歐洲 56%、亞洲 18%、美加 16%、拉丁美洲 5%、非洲 4% 及大洋洲 1%。CORESTA 每年皆舉辦國際性學術研討會，會中發表菸品相關科技研究論文及調查報告。而其所執行的研究及發表的建議方法 (recommended method)，包括菸草中農藥殘留之測定及煙流中各種危害物質的檢測，這些方法大部分已成為 ISO 方法。

本局自民國 84 年起即著手建立菸品檢測技術，除積極配合 86 年實施「菸害防制法」，第 8 條規範之菸品中尼古丁及焦油最高含量限制，依據參照國際標準組織 (International Standards

Organization, ISO) 方法所訂定之中華民國國家標準檢驗法 (CNS)，進行菸品之尼古丁及焦油檢測。在「全球菸草管制框架公約」(The Framework Convention on Tobacco Control, FCTC) 中已明示各締約國應管制菸品之有害成份，菸品中有害物質確已成為國際關心之焦點。鑑於 CORESTA 在菸品相關研究具良好之成效，為瞭解國際菸品檢測之相關法規資訊與研究趨勢，此行參加 2007 CORESTA 會議，藉由會議之參與，進一步認識各國菸品檢測工作者或管理者，增進國際交流與聯繫管道，建立未來聯繫之窗口，得以瞭解各國菸品檢測相關規定、技術及新趨勢。並能吸收菸品檢測新知，提升本局檢測能力。

2007 年 CORESTA 會議分為口頭論文發表及壁報論文發表，口頭論文發表主題分別為捲菸設計 (Cigarette Design)、捲菸紙 (Cigarette Paper)、農藥學 (Agrochemicals)、菸品分析 (Tobacco Analysis)、煙流分析 (Smoke Analysis)、濾嘴 (Filters)、熱裂解 (Pyrolysis)、體外毒理技術 (In Vitro Technology)、生物標記 (Biomarkers)、吸菸行為學 (Smoking Behavior) 等計 49 篇研究論文及 11 篇 CORESTA 之規範、調合與研究報告。壁報論文發表有添加物吸附毒性物質效能評估、煙流中霍夫曼表列物質 (Hoffmann list) 之分析等計 18 篇。由發表之論文中不難看出，各國菸品研究使用之方法及分析儀器多為目前最先進之設備，已鮮少以 GC 或 HPLC 儀器進行分析，而是以 GC/MS/MS、LC/MS/MS、ICP/MS 等高科技儀器進行分析及確認。針對本次會議中與本局業務相關之主題，重點摘要如下：

一、農藥學：

主要為菸品中農藥殘留分析相關研究。為避免菸草受病蟲害，菸草生長期間會使用各種除蟲藥劑，由於藥劑具毒性及持續性，故需進行菸品農藥殘留檢驗。而為確保各實驗室進行菸品農藥殘留檢測數據之可信度及實驗品質，規劃及進行能力試驗 (proficiency test) 是評估檢驗結果之最佳方法。最早的菸品農

藥殘留分析能力試驗係由在 CORESTA 農藥殘留小組於 2004 年執行第一回合之試驗，之後則由英國 FAPAS® (The Food Analysis Performance Assessment Scheme) 依其指引進行第 2 及第 3 回合之試驗，目前 FAPAS® 已將菸品中農藥殘留分析列入其能力試驗項目之一，測試的農藥品項為 148 個，如：有機磷劑 (organophosphorous)、有機氯劑 (organochlorine)、雜環及含氮化合物 (heterocyclic and nitro compound)、除蟲菊劑 (pyrethroids)、胺基甲酸鹽劑 (carbamates)、醯胺化合物 (amides) 等。

有關菸品中農藥殘留，實驗室多以各式液相層析串聯質譜儀 (LC/MS/MS) 及氣相層析串聯質譜儀 (GC/MS/MS) 進行分析，採用快速多重的前處理淨化方法 QuEChERS (quick, easy, cheap, effective, rugged, safe) 則為發展之趨勢，將樣品粉碎後取 2 g 加水 10 mL，再以乙腈緩衝液萃取，淨化後進行 GC/MS/MS 儀器分析，目前正有研究針對 CORESTA ACAC (Agro-chemical Advisory Committee) 指引表列之農藥，以本方法進行 GC/MS/MS 分析之確效。

二、煙流分析：

主要探討捲菸的實驗設計與參數的改變，分別採用不同的檢測方法，分析菸品主煙流及側煙流中揮發性、半揮發性特定有毒物質之含量，如 CO、NH₃、苯芘 (Benzo(*a*)pyrene)、甲醛 (Formaldehyde)、香菸特有亞硝胺 (tobacco-specific nitrosamines, TSNAs) 等，其應用分析之儀器皆非常新穎，包括 TOF-MS (Time-of-Flight-Mass)、APCI-MS、IC 等，值得持續收集並觀察其發展趨勢。

另外，在報告中亦有多篇探討煙流中所含有自由基之檢測方法，

在「全球菸草管制框架公約」的要求下，明顯看出各實驗室對有害因子檢測的努力。

三、 濾嘴及熱裂解：

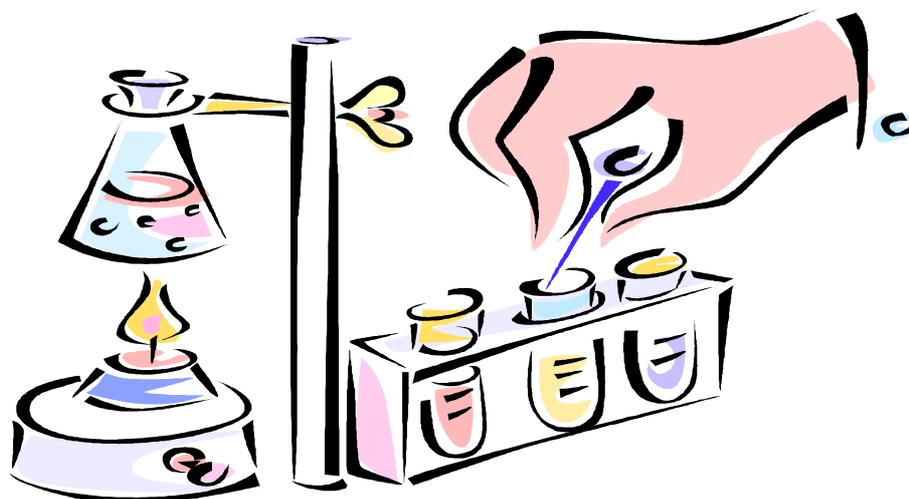
探討捲菸及捲菸濾嘴中含有之添加物質，於燃煙時對熱裂解反應產物吸附的影響。捲菸添加劑項目繁多，尤其是為改善菸品風味所添加之香氣物質，這些揮發性成分多為芳香酯類化合物，極有可能因燃燒而形成自由基或其他有害物質，也會直接於主煙流中發現酯類的蹤跡。在減害要求的前提下，尋求適當的有害物質吸附劑是各實驗室紛紛介入的研究方向，目前測試之對象不外乎活性碳、沸石等傳統吸附材質，針對其調配比例、孔徑大小進行各種有害物質吸附效果之研究。

本局在菸品之尼古丁、焦油等分析上已有優越之基礎，歷年皆參與亞洲共同試驗(Asia Collaborative Study)的比對試驗，其結果均為滿意，檢驗技術獲得肯定。另外，本局在近年來也陸續探討一系列菸品主煙流凝集物中有害物質的分析方法，如 Benzo(a)pyrene、PAHs 及甲醛等，並進行市售捲菸之調查。未來亦將持續探討其他有害物質成分之分析方法。參加 CORESTA 年會，其吸煙科學(smoke science)的研究論文，對本局進行菸品相關檢測研究規劃及技術提升實有莫大幫助。CORESTA 在其組織下由會員科學家成立專案小組(Task Forces and Sub-Groups)，進行吸菸科學(smoke science)、產品技術(product technology)、農藝學(agronomy)及植物病理學(phytopathology)等研究工作，與本局業務最相關者為吸菸科學領域中的例行分析化學(routine analytical chemistry)及特別分析物(special analytes)等專案小組。會員可選擇進入任一工作小組，每個工作小組皆有明確目標及執行之時程表。在這些工作小組的努力下，目前 CORESTA 已建立了 67 種建議方法，包括採樣方法、吸菸機參數、香菸主煙流中尼古丁、焦油、水分、農藥、一氧化碳、苯芘、

菸品特有亞硝胺(nitrosamine)等之檢測。

本次會議內容對於提升我國菸品檢測能力實有正面幫助，由充實的會議內容及資料，獲知國際菸品檢測之分析現況及未來發展趨勢外，於參與會議過程中，有機會與來自各國之菸品分析專家學習及討論，建立日後與國際專家、學者相互交流，分享分析技能及資訊之人脈網絡，增進持續交流的機會，以獲得菸草業者生產新型菸品之動向，及早規劃菸品管制及檢驗相關因應措施。

CORESTA 是一積極從事菸品相關研究之組織，其研究成果顯著，成為其會員，除可獲得第一手相關研究訊息外，亦可藉由參與特定議題之工作小組，而提升實驗室之研究水準。在參與其相關研究外，亦可於年會中發表研究成果，並成為 CORESTA 之建議方法。建議我國能每年持續派員參加 CORESTA 會議，和國際上菸品研究技術接軌，朝落實「全球菸草管制框架公約」第 9、10 條，披露菸品管制成份及菸草製品成份及釋出物之規範前進。在高品質、高效能的實驗體系下，進行標示物質之符合性評估。並可依世界衛生組織菸草製品管制研究小組 (TobReg) 提出之菸品檢測相關建議，如：實驗室需具備研究與檢測之科學技術能力，並發展國內外資訊共用之機制及進行必要的合作。積極申請加入 CORESTA 會員，俾便參與相關檢驗方法之開發研究，大幅提升我國菸品檢測技術及能力，並可藉此提高國際能見度。



日本生藥學會 54 屆年會紀實

呂康祖

96 年 9 月奉派赴日本研習中藥生物技術鑑定，除了前往國立醫藥品食品衛生研究所生藥部等產、官、學界單位外，出席日本生藥學會亦是行程重點。日本生藥學會 54 屆年會是在名古屋愛知學院大學楠元 Campus 舉行，該學會年會一直是日本生藥研究界的大事。對於研究生藥的各個研究機構，包括產、官、學界，均蒞臨該會，藉此機會，與實際實驗執行人員面對面的討論，更能深入了解各個研究的內容及實驗上的諸多細節。

本局在此次年會上，發表「Survey of Heavy Metals and Organochlorine Pesticide Residues in Raw Materials of Traditional Chinese Medicines」的研究論文 1 篇，同時派同仁與會，所以在此就不再贅述有關此次日本生藥學會 54 屆年會相關議程及活動內容，而僅就與會之研究人員討論中藥生物技術鑑定之內容做說明。

之前拜訪過國立醫藥品食品衛生研究所生藥部部長合田幸廣，在年會的第二天，作「生藥及其相關物質的品質確保、安全型及有效性相關的研究」專題演講，其中與生物技術有關部分中提到，該所現在正設法將基因分析相關的生物技術試驗法導入到日本藥局方之中，如朮類生藥及刺五加，此外，也將相關的技術用來檢驗健康食品，這讓人聯想到本局目前對於中藥製劑檢驗的生物技術，同樣可以應用在我國的健康食品檢驗上。事實上，在去年本局做杏仁藥材及其製劑 nested PCR-DNA 定序鑑定研究時，就已經選取市售的含有杏仁的養生食品作檢驗研究，這與日本國立醫藥品食品衛生研究所所做的，不謀而合，而健康食品的檢驗把關，除了化學的分析檢驗外，應

用生物技術應該也是可行的方法。

以下為 4 篇壁報論文與中藥生物技術有直接相關，藉由本次年會得與研究人員當面討論實驗，內容分別敘述如下：

1. 「黃連屬植物小蘗鹼 isoquinoline alkaloid 生合成基因多型性分析」

這篇是醫藥基盤研究所藥用植物資源研究中心筑波研究部河野德昭等人所發表。整個實驗流程是緣由在黃連屬植物 *Coptis japonica* 等 3 個變種, *C. chinensis*, *C. deltoidea*, *C. omeiensis*. 小蘗鹼含量各不相同(包括組織分生苗栽培), 研究人員鎖定小蘗鹼生合成的關鍵酵素 3'-hydroxy-N-methylcoclaurine 4'-O-methyltransferase(4' OMT) 基因, 分析此基因的序列多型性, 首先是抽取植物的 total RNA, 用反轉錄酶進行 RT-PCR, 做成 cDNA, 之後再進行 PCR 使 cDNA 量擴增, 定序分析這些 DNA 序列後發現, DNA 序列不同造成 4' OMT 的數個胺基酸不同, 這數個胺基酸的差異, 影響了 4' OMT 的效能, 而使不同品種的黃連類植物的小蘗鹼含量不同, 可藉此篩選小蘗鹼高含量品種做育種, 生產高小蘗鹼含量的藥用植物, 另外, 還將 DNA 序列分析用作這些黃連類植物的親緣性分析, 並且就這些研究所得的 DNA 序列, 應用於建立 RFLP 方法, 用以鑑定黃連藥材基原。

2. 「Oligonucleotide DNA chip based on ITS region polymorphism for identification of Bupleurum plants-derived crude drugs」

這篇是中國南方醫學大學晁志與復旦大學、日本九州大學合作的研究, 利用柴胡 ITS 的多型性設計製作 DNA 晶片, 再以此 DNA 晶片鑑別 6 種 Bupleurum 屬植物藥材, 這篇特別的地方是在應用 DNA 晶片做藥材鑑定, 這種鑑別方法好處在於 1 片 DNA 晶片上可以植上多種藥材的 DNA 探針, 1 次試驗就可以知道檢體中所含的

藥材種類為何、藥材是一種或是多種混合。

研究方法是收集 6 種 *Bupleurum* 屬植物包括北柴胡，南柴胡，大葉柴胡等植物，抽取 DNA，經過 PCR 後定序，分析這些植物 ITS 序列後，找出序列差異位置，利用序列差異設計探針，並將探針植在晶片上，再取未知檢體抽取 DNA，另以螢光染劑標記引子，之後，用螢光染劑標記的引子進行 PCR 擴增檢體 DNA，PCR 產物即帶有螢光染劑，再將帶有螢光染劑的 PCR 產物與植有探針的晶片雜合，並分析晶片上與特定探針雜合的 PCR 產物經雷射照射所激發的螢光，即可確認檢體為何種藥材。

3. 「*Rheum* 屬植物分子系統學研究-基因型的地域特異性」

這篇是日本富山大學和漢藥研究所魏勝利與中國北京中醫藥大學、北京大學藥學院所合作的研究，利用植物葉綠體 *mat K* 基因序列的特異性，可以區分藥材植物的產地，尋求所謂中藥的「道地」性。中藥藥材使用上，一向講究道地藥材，以這篇的研究而言，確實建立了能夠區別「道地藥材」的試驗方法。而主要研究人員魏勝利本身兼有日本富山大學和漢藥研究所與中國北京中醫藥大學學生的雙重身份，利用中國大陸為中藥來源產地的便利及日本富山大學技術的提供，佔有相當優勢地完成這樣的研究。研究方法是 *Rheum* 屬檢體收集自四川、青海、西藏、新疆及雲南不同省份產地及各地市售的大黃藥材，先是分析各檢體的葉綠體 *mat K* 基因序列，架構了系統樹，並將之分成多個系統，實驗發現檢體產地與 *mat K* 基因序列系統樹的各系統是相符合的，所以藉由 *mat K* 基因序列及序列歸屬的系統，就可以用來鑑別大黃藥材的基原為何及產地來自於哪裡。

基因型的地域特異性除了可以鑑別藥材產地外，如果能將之應用在中藥的管理上，例如如果發現中藥材有農藥或重金屬的問題，就可以管制進口某個產地所生產的藥材，或是追蹤源頭，對於中藥用藥安全將有相當助益。

4. ITS 序列應用在刺五加的基原鑑別

這篇是日本國立醫藥品食品衛生研究所生藥部研究人員丸山卓郎等人所發表的研究，在之前參訪該部時，生藥部長合田幸廣即已安排丸山卓郎博士簡報過，實驗方法是先收集市售藥材，然後分析 ITS 及葉綠體 *trnK* 基因序列，選定 ITS 序列為研究標的後進行 PCR-RFLP 試驗，即 PCR 後以 *Nru*I 及 *Nco*I 限制酵素剪切，再做電泳分析，最後以不同比例藥材混合，作純度試驗以確認方法的可行性。

心 得

在日本生藥學會年會上，看到許多是本局在中藥生物技術鑑定上，可以作為未來發展的方向，例如在對於 DNA marker 的選擇，ITS 可以確認為中藥材鑑定的最佳選擇，如需鑑別「道地」性，可收集足夠的檢體，選擇如 *mat K* 為作為標的，再作親緣分析，建立序列與地域特異性的關聯，而功能性基因則可用在生產特定成分的藥用植物上的鑑定，另外應用 DNA 晶片可為中藥材鑑定技術未來發展方向之一。

另外在年會會場中，看到許多論文發表是由製藥業與學術單位共同發表，而許多製藥公司及食品公司的人員亦在仔細研讀壁報論文或聆聽演說，找尋可能開發的生藥標的，我國的中藥廠亦可循此模式，找尋新的研發標的，與學術單位合作研究、共同開發，找出未來發展途徑。

藥材鑑定技術研究與藥材活性研究、藥效成分的品質與含量的提升其實是相關聯的，從此次的生藥年會發表的研究上可以看出，藥材生物技術鑑定不僅能供作管理之用，其所用來鑑定的基因 DNA 序列，更可以應用在高藥效之藥材植物品種篩選，活性成分產生的基因調控分析，甚至藥材植物基因轉殖等等的研究上，可以思考與產、學界合作，規劃整體的研究計畫或方案，如此不單是可以整合研究計畫、有效地使用經費，更能使研究計畫產生更大效益與產出。

藥物食品檢驗局

97 年 2 月份大事記

- 2 月 15 日 舉辦專題演講：「全自動 PCR 食品微生物鑑定系統－BAX System Q7 介紹」。
- 2 月 19 日 召開「97 年度衛生局及認可實驗室監督查核研商會議」。
- 2 月 20 日 發布「97 年度 1 月份市售蔬果殘留農藥檢驗結果」。
- 2 月 21 日 舉辦專演講：「藥物食品檢驗的統計考量」。
- 2 月 22 日 公告檢驗方法：「食品中殘留農藥檢驗方法－殺蟲劑可尼丁及其代謝物之檢驗」；「食品中殘留農藥檢驗方法－殺蟲劑百利普芬之檢驗」。
- 2 月 26、27 日 舉辦「97 年度實驗室品質管理研討會」。