

行政院所屬各機關出國報告
(出國類別:開會)

參加「國際公定分析化學家協會
第 123 屆年會」及參訪「**USFDA**
食品安全與應用營養中心」報告

服務機關: 行政院衛生署藥物食品檢驗局

姓名職稱: 施養志 組長

出國地區: 美國

出國期間: 98 年 9 月 12 日至 9 月 20 日

報告日期: 98 年 12 月 7 日

目 次

	頁數
摘要.....	1
壹、目的.....	2
貳、行程及會議經過.....	3
參、心得與建議.....	18
附件	

摘要

第123屆國際公定分析化學家協會 (AOAC International) 年會於2009年9月13至16日於美國費城 Philadelphia Marriott Downtown 旅館舉行，年會期間舉辦數場 AOAC 之事務會議、座談會、研討會、儀器展覽會以及壁報論文發表會。本局在這次會議中發表了2篇壁報論文，題目分別為「Simultaneous Determination of β -Agonists in Poultry and Livestock by Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry」及「Determination of residual benzylpenicillin and procaine benzylpenicillin in foods」，同時參觀其他業務相關之壁報論文，與相關檢驗科技之專家等國際人士互相交流。年會期間參加多場不同主題之座談會及研討會，了解國際間檢驗科技之發展現況與趨勢，有利於本局未來工作之推展。回程參訪美國食品藥物管理局食品安全與應用營養中心，就奈米技術之應用及食品安全實驗室系統管理進行交流，所蒐集之資訊可作為本局未來檢驗研究發展之重要參考依據。

壹、 目的

國際公定分析化學家協會 (AOAC International) 之宗旨為促進科學分析方法之確效及實驗室品質保證，任務包括從事食品及藥物安全相關科學分析方法之開發與確效，並作為學術交流、網路聯繫及高品質實驗室等資訊之主要交流平台，隨時提供會員相關之諮詢、輔導及訓練等服務。本局派員參加 AOAC 第123屆年會，藉由觀摩其他國家檢驗研究單位之研究成果，可了解國際間最新檢驗科技之應用與發展趨勢；與各國專家學者溝通討論，相互交換意見，以建立本局與國際溝通及聯絡之管道；藉由壁報論文展示本局之檢驗研究成果，以提升本局檢驗技能及國際間知名度。本次行程另參訪美國食品藥物管理局 (US Food and Drug Administration, US FDA) 的食品安全與應用營養中心 (Center for Food Safety and Applied Nutrition)，瞭解該中心之研究設備及環境、學習奈米技術之應用及食品安全實驗室系統管理，並與研究人員討論未來研究方向及可能的合作平台。

貳、行程及會議經過

一、行程與工作記要

9月12日	啓程
9月13至16日	參加國際公定分析化學家協會第123屆年會
9月17日	參訪美國食品藥物管理局食品安全與應用營養中心
9月18至20日	回程

二、內容概要

本次 AOAC 年會於美國費城的 Philadelphia Marriott Downtown 旅館舉行第 123 屆年會，會期由 9 月 13 日至 16 日共計 4 天，9 月 13 日完成報到手續後，即開始參加各項會議活動，費城是第一屆 AOAC 大會的開會地點，今年也是 AOAC 成立的 125 週年慶，因此今年的年會特別有紀念性，大會並於晚間舉辦開幕歡迎會及 125 週年慶祝會。今年共有 820 餘位來自世界各地的學者專家參加年會，其中來自台灣的有 8 位，分別是高雄市政府衛生局的蔡龍居副局長、蔡佑志股長、林育正股長及許祝榮技士，AOAC 台灣分會理事長孫璐西教授及潘志寬秘書長、本局施養志組長及許雅鈞薦任技士。

在歡迎晚宴中，AOAC Chief Scientific Officer Dr. Al Pohland 舉辦了 “The Great Collaboration: 125 Years of Change” 的新書簽名會。大會亦以放映幻燈片方式回顧了 AOAC 在這 125 年中的演變，從一個由美國政府分析化學家組成的協會，擴展到目前擁有 3000 多位來自全球各分會會員的國際知名社團。這個協會對實驗室在化學與微生物檢驗分析方法的開發與確效，以及食品分析品質之改進方面，不僅奠定了基礎，更建立了權威的地位。

AOAC 第 123 屆年會開幕式於 9 月 14 日上午 8 點 30 分舉行，由會長 Darryl M. Sullivan 主持，並安排頒獎典禮及開幕演講，今年的 Harvey W. Wiley Award 得獎者為美國 General Mills 公司的 Dr. Jonathan W. DeVries，表彰他 40 年來在食品化學成分分析的卓越表現。大會演講者為 Nestle Research Centre 的 Dr. John David Marugg，演講題目為 “Validation Requirements for Rapid Methods: Perspective from an International Food Manufacturers” 以國際食品製造業者的觀點來看有關快速檢

測方法之確效規範。由於食品之流通快速且數量龐大，業者應從原料來源、產品製造流程及產品特性，建立快速有效之品質檢測系統，以確實維護食品安全，因此檢測方法必須兼具快速、簡單及準確性。近年來微生物快速檢測方法的發展蓬勃，許多商業化套組被開發使用，然而新的檢測方法之評估及確效過程是耗時及費錢。依據 ISO16140 (2003)，快速微生物檢測方法之評估及確效必須與參考方法或標準方法比對，例如 ISO、CEN、BAM；或是使用經過 Mircoval、AFNOR 和 AOAC 等單位所確效之檢測方法。ISO16140或 AOAC 認可之快速檢測方法，可有效證明其方法準確性，但是認可的過程確是困難的，必須花費許多金錢及時間。因此建議 AOAC 和 ISO16140之確效步驟能進一步調和，以幫助食品製造業者能更有效應用快速檢測方法。於開幕式結束後，隨即參加大會所舉辦之學術研討會、壁報論文展示及儀器廠商、試藥供應商及代檢驗公司舉辦之儀器展示會。



圖一、儀器展示會現場



圖二、AOAC 第123屆年會開幕式

9月14日上午10點30分至下午1點舉行一場全球各分會之委員會會議，由 AOAC 國際活動組的 Director Mark Coleman 主持，各國代表介紹該分會的近況及經驗，我國則由施養志組長代表台灣分會理事長孫璐西教授參加，會中並介紹台灣分會如何吸引新會員加入之活動。AOAC 台灣分會會議則於9月14日下午6時舉行，由理事長孫璐西博士主持，潘志寬秘書長並準備月餅與鳳梨酥招待與會者。孫理事長介紹台灣分會過去一年來的活動及未來規劃，並請與會者自我介紹，促進交流。與會者除來自台灣的8位代表外，尚有美國與中國大陸代表，共23人參加。AOAC 國際活動組的 Director Mark Coleman 及 Ms. Liz Cribbin 亦出席本會議，十分讚許本會之表現。大會今年並首次安排 Joint AOAC Asian Section Meeting，於9月14日

下午7時舉行，邀請亞洲國家的與會代表出席此會議，孫理事長應邀主持該會議。AOAC International 理事長 Dr. Darryl Sullivan，秘書長 Dr. Jim Bradford 及 AOAC 年會籌備單位的 Ms. Dawn Frazier 及 Ms. Liz Cribbin 皆出席此會議，顯見對此會議之重視。孫理事長代表 AOAC International 致辭，期許亞洲國家的會員們藉此會議彼此認識，加強聯繫。本會議共有台灣、日本、香港、新加坡、泰國、韓國及中國大陸等地代表出席。會議中與會者自我介紹並對未來可以合作的項目熱烈發言後，孫理事長彙總大家意見，作出以下結論：(1)未來將廣邀亞洲各國代表出席此會議；(2)亞洲各國可就各種分析方法進行合作研究；(3)亞洲各國分析方法之調和及確效。會議圓滿結束，各國期望未來能有更多合作機會。



圖三、全球各分會之委員會會議



圖四、孫理事長主持台灣分會會議



圖五、AOAC 台灣分會與會者合影

三、研討會及專題演講

大會於同一時間安排多場不同主題研討會，供與會者選擇，本次所參與之研討會摘要如下：

(一) Official methods board training session

AOAC INTERNATIONAL 對於公定分析方法之制定本即有一套嚴謹之程序，惟為進一步提升制訂公定分析方法之嚴謹度，規劃以公定方法委員會 (Official methods board, OMB) 取代 General Referee 統籌負責公定分析方法制訂之整體執行程序，預計於兩年內正式上路。OMB 之職責為評選所有提出申請的方法，包括新增、修訂或撤銷。申請成為公定方法 (Official methods) 之程序摘述如下：首先由專案利害關係人 (stakeholder) 或團體 (communities) 備妥方法申請書等相關文件後向 AOAC 提出申請，AOAC 確認申請資料完整後送交 OMB，OMB 針對該申請案成立專責的方法委員會 (method committees) 並指派 study director (SD)，派選相關的 general referee (GR)、topic advisor (TA)、安全及統計學專家作為顧問。申請者有需要時，可向 AOAC 申請成立專家評審小組 (expert review panels, ERP)，由 AOAC 研擬 ERP 成員名單，經 OMB 審核同意。ERP 成員就收集到的方法進行評估後，開會討論選擇最合適的方法 (一個或複合) 進行後續的確效實驗或共同實驗 (collaborative study)。由方法委員會之 SD 研擬確效實驗計畫或共同實驗計畫，並收集及評估實驗結果，向 OMB 建議成為 first action method，之後 2 年內，由 TA 收集該草案使用者之意見，若無問題則成為 final action method。

(二) Fraud in Food and Drug Safety

食品攙偽涵蓋範圍極廣，主要為不法業者以低價成分混充高價成分謀取暴利之摻假情形，不僅擾亂市場交易安全，並損害消費者權益，若使用不良成分攙混，更有危害消費者健康之虞。美國早有相關法令規範食品攙偽情形，從 1897 年 the Imported Tea Act，1906 年 the original Pure Food and Drug Act 及 1938 年 Federal Food Drug and Cosmetic Act，近年來 FDA 更邀集各界參與 economically motivated adulteration (EMA) 會議，討論有關攙偽的案例，從中學習經驗。要證明食品攙偽必須克服許多問題，早期食品攙偽檢驗係針對食品原料物種加以鑑別、判定，主要利用型態鑑識，例如觀察顏色與形狀等表徵以及組織結構之顯微觀測等；或是

針對專屬成分或特定成分含量比例進行檢驗，然而市售食品大多經過加工處理，型態表徵已喪失，而特定蛋白質等成分亦已變性或降解，以致無法有效運用傳統方法進行鑑別。近年來檢驗技術發展與應用有重大突破，讓過去無法檢驗之攙偽食品無所遁形，例如 DNA 條碼(DNA barcode)及同位素比質譜儀(Isotope ratio mass spectrometry, IRMS)的應用等。

會中並提出多篇有關攙偽檢驗技術之分享，包括 FDA 以 DNA 條碼解決魚類產品攙偽問題，因魚類經過加工後會造成型態特徵辨識上的困難，因此有許多以低經濟價值魚種取代高經濟價值魚種之摻假情形以及包裝上標示不實之案例，學者因此提出以粒線體細胞色素c氧化酶I (COI) 片段基因作為鑑定物種之指標，FDA 目前也將此方法進行共同試驗，發展魚類 DNA 條碼標準化方法並進行方法確效，以實際應用於加工食品，做為行政管理之依據。英國 Eurofins Scientific 公司利用同位素比質譜儀和 SNIF-NMR (site-specific natural isotopic fractionation-nuclear magnetic resonance) 進行 aspirin 及 ibuprofen 之偽藥鑑定，具有精準、快速、非破壞性及多組成份分析等優點。石榴 (Pomegranate) 含有石榴多酚、鞣花酸、花青素、蛋白質與植物雌激素，是近年盛行的保健水果之一，但是產量少及價格高因此發生摻假情形，Krueger Food Laboratories 分析檢體中花青素、多酚類、寡糖含量、甜味劑、人工色素及防腐劑等項目，結果發現市售石榴汁大多經過稀釋或和其他果汁取代，添加了天然或人工色素、酸化劑及防腐劑。另有多篇演講分享利用不同檢驗方法，例如 liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)、gas chromatography mass spectrometry (GC-MS) 及 ELISA 等方法分析乳製品中三聚氰胺之經驗。



圖六、研討會會場(1)



圖七、研討會會場(2)

(三) What do you do when CRMs are not available? Certifying nothingness-blank matrix reference materials

根據國際標準組織 (International Standards Organization, ISO)「度量學辭彙 (the International Vocabulary of Metrology)」的定義，參考物質 (reference material, RM) 係一種物質或材料，其一種或數種特性已被完整充分地建立，可用來校正儀器、評估量測方法，或給予待測物一精確的量測值；驗證參考物質 (certified reference material, CRM)，係一種參考物質，經由特定而有效的技術程序，驗證其具有的一種或數種特性數值，同時出具經由驗證機構對鑑定數值認可之追溯報告證明文件。CRM 用於發展新的分析方法，驗證方法確效、分析步驟準確度、量測結果之追溯性；RM 則大量用於例行分析品質管制，例如確認分析方法之長期再現性、控制圖製作與實驗室間的比對研究。另外在建立分析方法之偵測極限時，空白參考物質 (blank RMs) 的使用亦十分重要，可用以確保實驗過程中未遭受任何汙染。

目前國際二大 CRM 系統，分別是美國國家標準與技術研究所 (National Institute for Standards and Technology, NIST) 生產的 SRM®，與歐盟 (European Community, EC) 生產的 ERM® (European Reference Material, ERM)。歐盟位於比利時的參考物質與量測研究所 (Institute for Reference Materials and Measurements, IRMM) 係隸屬於歐盟 Joint Research centre (JRC) 的機構，任務是提昇、推廣及支持歐盟政策的量測系統，研究領域包括參考物質研製、同位素量測、放射核種度量、食品安全與品質等。本次會中由 NIST 及 IRMM 人員提出許多有關建立參考物質及 blank matrix materials 的經驗及注意事項。製備參考物質之一般程序如下：(1) 樣品收集:樣品數量足以長時間使用，而且具有分析代表性，(2)前處理與分裝:必須注意均質性、安定性、避免化學性與生物性汙染及儲存容器，(3) 均質性試驗，(4) 短期與長期穩定度測試，(5)確認驗證值及不確定度。

CRM 從製造、認證、到保存所費不貲，再依據保存與運送條件之不同、認證項目多寡、技術難度等因素，也決定 CRMs 之售價高低。食品多樣性及成分複雜，要發展有用的 CRMs 則更加困難，檢驗方法開發時會常面臨到沒有 CRMs 可供利用的情形，因此會中由美國伊利諾州 Silliker 公司提出 4 個建議的替代方案：(1)

spike approach, (2) use of a substituted reference material, (3) collaborative study approach, (4) reference method approach, 於沒有 CRMs 可供利用時, 可藉由以上方案進行方法開發。

(四) The threat of the unknown contaminants: When you don't know and what you don't know? Finding non-target chemical contaminants in food stuff

受到中國乳製品中含三聚氰胺事件影響後, 目前食品安全之重要挑戰為不明污染物, 由於科技進步, 將有更多新的化學物質及產品被生產, 食品中亦可能不斷有其他非預期的污染物被發現, 因此食品中不明污染物之檢測成為各界重視之議題。這些突發案件中, 往往沒有官方方法或是國際認可方法可供使用, 因此實驗室必須快速開發方法來因應, 不論是自行開發或是參考相關文獻所建立的方法, 都必須經過確效程序, 評估方法可行性及準確性。一般食品安全監測大多針對特定的目標物質進行檢測, 無法及時發現食品是否污染了其他化學物質, 也許是黑心添加物, 也許是無心的工業污染物質, 都有可能是影響民眾健康的潛在危機, 因此食品安全監測, 除分析特定目標物質外, 亦應對未知污染物進行篩檢。為達到全面性監測, 必須要有新的檢驗技術來因應, 飛行時間式質譜儀 (time-of-flight mass spectrometry, TOF-MS) 則是目前相當強而有力的分析工具, 本次研討會中有多篇演講以 TOF-MS 搭配不同的儀器組合進行檢測, 只要選擇適當的管柱、飛行時間、溫度等分析條件, 搭配資料庫及軟體處理技術, 即可展現分析物組成特性與樣品指紋特徵 (fingerprinting)。

美國 FDA 於菠菜及人蔘中添加40~50種農藥, 檢體經 QuEChERS 或 GPC 及 SPE 二階段淨化製備所得之檢液, 同時以 gas chromatography high-resolution time-of-flight mass spectrometry (GC-HR/TOF-MS) 和 multi-dimensional gas chromatography time-of-flight mass spectrometry (GC×GC LR/TOF-MS) 二種方法進行全面性篩檢, 檢驗結果與傳統針對目標物質之 single quadrupole MS SIMs 分析方法進行比較。結果發現 GC-HR/TOF-MS 在低濃度時無法有效的篩選農藥種類, 而 GC×GC LR/TOF-MS 則可有效篩選出90%以上的農藥種類。

美國農業部農業研究服務中心 (USDA Agricultural Research Service), 以 gel permeation chromatography 進行樣品前處理, 使用 direct sample introduction 進樣系統, 搭配 two-dimensional gas chromatography with time-of-flight mass spectrometry (GC×GC/TOF-MS) 進行魚油中持久性有機污染物 (persistent organic pollutants, POPs) 之分析。此方法可減少樣品量及增加分析項目範圍, 除可檢測魚油中已知的 POPs 外, 亦可同時偵測多種 halogenated natural products (HNPs) 及其他有機化合物。

食品容器使用之金屬罐內壁一般會塗佈塗料阻隔與食物接觸, 提高容器耐蝕特性及防鏽, 塗料為高分子成分, 如環氧樹脂 (epoxy) 及聚酯樹脂 (polyester) 等, 但塗料與食品接觸時, 可能會有原料成分溶出之疑慮, 危害人體健康。環氧樹脂原料可能會有丙二酚A (bisphenol A, BPA), 或丙二酚A二環氧甘油醚 (bisphenol A diglycidyl ether, BADGE) 單體溶出, BPA 被視為荷爾蒙干擾物質, 而 BADGE 有致癌性疑慮; 聚酯樹脂之聚合物也曾被報導有溶出之情形。為瞭解金屬罐容器中此類化合物可能溶出情形, 英國食品與環境研究局 (Food and Environment Research Agency), 應用 liquid chromatography with time-of-flight mass spectrometry (LC/TOF-MS), 以上述2種罐頭塗料為例建立一套鑑定罐頭食品中不明污染物之檢測法。會中並由美國 FDA 人員分享面臨突發案件的應對方式及利用 LC-MS/MS、GC-MS 及 ELISA 等方法分析乳製品中三聚氰胺之優缺點。

(五) Dealing with the unknown-risk assessment and risk management strategies of industry and regulators

受到中國乳製品中含三聚氰胺事件影響後, 當前食品安全之重要挑戰為不明污染物, 以風險評估、風險管理、風險溝通為核心的食品安全風險分析成為保障食品安全的重要工具, 會中同時邀請政府單位及食品業者分享相關經驗。美國 FDA 面對新興風險污染事件之處理策略, 包括 (1) 以科學為基礎, 進行風險評估及風險溝通, 確保民眾能接獲迅速、可靠、客觀及全面的資訊; (2) 建立污染物檢驗方法; (3) 建立食品中污染物之 guidance levels, 監控食品工廠必須符合 guidance levels 之規範; (4) 與州政府和其他聯邦機構共同合作處理食品安

全，例如由 FSIS 與 FDA 共同合作成立的食品緊急事件因應網路 (Food Emergency Response Network, FERN)，整合地方與中央之國家食品實驗室，規劃緊急應變措施，防止國際污染事件造成威脅。英國食品標準局 (Food Standards Agency) 爲了有效管理及預防新興風險事件，特別成立新興風險組 (The Emerging Risks unit, ERU)，負責制定監測程序，收集相關資料和數據並進行分析，評估風險危害程度，使能適時提供各界準確、客觀、一致及全面的資訊，確保食品之安全性，建立消費者對政府單位之信心。另由 Mars Incorporated 及麥當勞兩大國際食品公司分享業界如何進行原料及產品生產鏈的風險評估及管理，面臨突發事件的處理方法，以減少問題產品回收等後續處理問題影響公司信譽及造成金錢損失。Mars Incorporated 應用原料品質管理 (material quality management, MQM) 程序爲架構來管理食品安全，進行原料風險評估 (material risk assessment, MRA)，以確保產品品質符合規範。

四、壁報論文展示與閱覽

本次大會之壁報論文分 3 天舉行，每天均不同研究主題進行展示，9 月 14 日展示主題有 (1) 植物性營養補充劑 (botanicals and dietary supplements)；(2) 一般分析方法、品質保證與認證 (general methods, quality assurance and accreditation)；(3) 微生物參考方法 (microbiological reference methods)；(4) 績效評估方法 (performance tested methodsSM)。9 月 15 日展示主題有 (1) 食因性污染物及殘留物之分析 (analysis of foodborne contaminants and residues)；(2) 非食因性污染物及殘留物之分析 (analysis of non-foodborne contaminants and residues)；(3) 食品安全之突發案件 (emerging issues in food safety and security)；(4) 飼料、肥料及相關的農業議題 (feeds, fertilizers and related agricultural topics)。9 月 16 日展示主題有 (1) 天然毒素之檢測 (detection and measurement of natural toxins)；(2) 食品營養及食物過敏原 (food nutrition and food allergens)；(3) 藥物分析之準確性及安全性 (pharmaceutical analysis, authenticity and safety)。本局在這次會議中發表了 2 篇壁報論文，題目分別爲「Simultaneous Determination of β -Agonists in Poultry and Livestock by Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry」及「Determination of residual

benzylpenicillin and procaine benzylpenicillin in foods」，國內另有台灣大學食品科技研究所孫璐西教授發表之「Investigation on the potential anti-aging edible plant materials using *Caenorhabditis elegans* model system」，期間並閱覽與業務相關之論文，以了解最新研究情形，參閱之壁報論文擇要整理如下：



圖八、本局發表之壁報論文

(一) Multiresidue determination of quinolone antibiotics in swine muscle using liquid chromatography with tandem mass spectrometry

南韓國家獸醫研究及檢疫部門 (National Veterinary Research and Quarantine Service) 利用逆相高效液相層析串聯質譜方法 (reversed-phase high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry)，以正離子偵測，配合多重反應偵測模式 (multiple reaction monitoring, MRM)，進行豬肉中 quinolone 類抗生素多重殘留分析。包括 sarafloxacin、enrofloxacin、danofloxacin、piromidic acid、oxolinic acid、flumequine、nalidixic acid、ofloxacin、ciprofloxacin、orbifloxacin、pefloxacin、marbofloxacin 及 norfloxacin 等 13 種 quinolone 類抗生素。豬肉檢體經 2% trichloroacetic acid/acetonitrile 萃取，以正己烷去除油脂後進行分析。本研究分別就不同之抗生素選定一個母離子與兩個特定子離子，以符合歐盟 2002/657/EC 規定之 identification points。標準品溶液濃度介於 6.25~150 ng/mL 之間，有良好之線性關係，檢體中添加 13 種 quinolone 類抗生素標準品濃度為 10 ng/g 時，其平均回收率為 73.8~110.6%，本方法之 limits of quantitation (LOQs) 低於 1 ng/g。

(二) Simultaneous determination of 14 sulfonamides in milk by liquid chromatography with tandem mass spectrometry

南韓國家獸醫研究及檢疫部門利用逆相高效液相層析串聯質譜方法，以正離子偵測，配合多重反應偵測模式，進行牛乳中 14 種磺胺劑多重殘留分析。分別就不同磺胺劑選定一個母離子與兩個特定子離子，以符合歐盟 2002/657/EC 規定之 identification points。牛乳檢體經 acetonitrile 去除蛋白質，以正己烷去除油脂後進行分析。標準品溶液濃度介於 2.5~100 ng/mL 之間，有良好之線性關係，檢體中添加 14 種磺胺劑標準品濃度為 2 ng/mL 時，其平均回收率為 76.5~95.6%，本方法之 LOQs 介於 0.2~2.5 ng/ml。

(三) Measurement of chloramphenicol in honey using an online sample extraction with LC-MS/MS

氯黴素屬抑制細菌蛋白質合成的抗生素，為一廣效性的抗生素，早期可由 *Streptomyces venezuelae* 產生，現今主要以合成方法生產。主要抑制革蘭氏陰性菌、立克次體及部分革蘭氏陽性菌，由於價格便宜及廣效性抗菌範圍，過去常被大量用於肉類動物及水產品的傳染性疾病，所造成的副作用，除了產生抗藥性外，亦會抑制骨髓造血功能，導致顆粒細胞缺乏症、再生障礙貧血症 (fatal aplastic anemia) 等疾病。由於氯黴素對人體健康影響極大，已被歐盟、美國及加拿大等國家公告禁止使用於產食動物，包括蜂蜜產品。目前利用 LC-MS/MS 分析蜂蜜中氯黴素，其樣品前處理有固相萃取 (solid phase extraction)、QuEChERS 或液/液相萃取等離線萃取 (off-line exaction) 方法，步驟繁複且費時，樣品必須經過濃縮再以適當溶劑回溶後才能進行分析。因此 Thermo Fisher 公司研究開發自動化線上萃取 (on-line exaction) 方法，減少樣品前處理時間，該方法只需將樣品以水稀釋，降低黏度後即可上機分析，方法之 LOQ 為 0.047 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，分析時間為 5 分鐘，可有效縮短檢驗時間。

(四) Analysis of trace residues of fluoroquinolones in honeys by HPLC using polymetric cartridge and metal chelate affinity chromatography

日本食品研究實驗室 (Japan Food Research Laboratories) 利用高效率液相層析儀配合螢光偵測器 (激發波長 285 nm, 放射波長 400 nm), 同時分析蜂蜜中包括 norfloxacin、ciprofloxacin、danofloxacin、enrofloxacin、orbifloxacin、sarafloxacin 及 difloxacin 等 7 種 quinolone 類抗生素。蜂蜜檢體經含有 Na₂EDTA 之 macllvaine buffer (pH 4.0) 萃取, 再以 polymetric cartridge 和 metal chelate affinity column 純化後, 進行 HPLC 分析, 方法之平均回收率為 70~120%, LOQ 低於 0.01 µg/g。

(五) Monitoring of carbadox and olaquinox in meat products by liquid chromatography tandem mass spectrometry in Korea

卡巴得 (carbadox) 及歐來金得 (olaquinox) 添加於動物飼料作為抗菌劑, 可促進豬隻生長, 增加重量及改善飼料利用率, 因具有潛在之基因毒性及致癌性, 可能對消費者健康造成危害, 已陸續被許多國家禁用, 南韓亦於 2009 年禁止使用卡巴得及歐來金得。為了解市售產品中卡巴得及歐來金得殘留情形, 南韓食品藥物管理局建立肉品中卡巴得及歐來金得之殘留量檢驗方法, 用以監測市售產品。利用液相層析串聯質譜法, 以電灑法正離子偵測模式, 可同時檢測卡巴得及歐來金得之主要指標代謝物 quinoxaline-2-carboxylic acid (QCA) 及 methyl-3-quinoxaline-2-carboxylic acid (MQCA)。QCA 及 MQCA 之母離子分別為 m/z 175 及 m/z 189, QCA 之主要子離子為 m/z 129 及 m/z 102; MQCA 之主要子離子為 m/z 145 及 m/z 102, 卡巴得及歐來金得之方法 LOQ 均為 4 µg/kg。應用此方法進行市售畜禽產品中卡巴得及歐來金得之檢測, 結果於牛肉 50 件、豬肉 55 件及雞肉 40 件中均未檢出不符規定情形。

五、參訪美國食品安全與應用營養中心

98年9月17日上午10時30分至12時參訪位於美國馬里蘭州之食品藥物管理局食品安全與應用營養中心(附件一)。此次參訪係透過我國駐美經濟文化代表處科技組副組長阮娟娟事前之申請,以及服務於該中心之周家璜博士之協助而得以成行。

(一) 與周家璜博士、林嘯東博士及馮寄新博士等人之會談

當日上午,參訪人員一行,包括臺灣大學食品科技研究所孫璐西博士,行政院衛生署藥物食品檢驗局組長施養志博士及簡任技正潘志寬,依與周博士之約,於9時30分抵達該中心,先與周家璜博士見面。由於該中心門禁森嚴,未達正式參訪時間,不能會客,因此只能在辦公大樓外之咖啡廳交談。周博士在該中心服務年資達30年以上,對該中心業務相當熟悉,為人熱心,曾擔任本局科技顧問,多次協助安排本局同仁赴美國藥物食品管理局之實驗室接受食品藥物有關之檢驗訓練。對於本局因業務上之需要,要求提供意見或文獻資料時,周博士均即時回應,且盡所能提供服務。此次參訪,周博士除協助促成外,在言談中並語重心長的表示,在美國食品藥物管理局總局服務的臺灣人越來越少,希望能再有人進入該局任職,以接薪傳,以避免本局未來失去與該局的聯絡據點。周博士進一步表示,美國總統歐巴馬就任後,對於食品安全之議題特別重視,大幅增加食品衛生安全管理之預算,在食品安全之檢驗方面,更是擴增檢驗人員,增購儀器設備,顯見食品衛生安全檢驗在食品衛生安全管理上所佔之地位。當日,周博士並邀請同在該局任職之林嘯東博士及馮寄新博士一起敘談。林博士等人也表明最近在添購檢驗儀器設備方面,經費充裕之便給性。在人才培訓方面,眾人均由衷希望本局能秉承以往之施政作為,持續派員接受美國食品藥物管理局之檢驗研究訓練,維持交流之活動。

(二) 正式參訪

10時10分辦理手續,正式進行參訪。該中心負責安排參訪計畫人員為食品安全與應用營養中心國際事務處(International Affairs Staff)國際參訪計畫之主任Johnny Braddy博士。參訪之主題為「奈米科技在化粧品上之應用」,並參觀該中心「化學分析實驗室」。接待人員為分別為Stanley Milstein博士及Jeanne Rade博

士。Stanley Milstein 博士係該中心化粧品與色素辦公室主任之特別助理，負責針對主題進行簡報及討論。Jeanne Rader 博士為法規科學辦公室 (Office of Regulatory Science) 之生物分析化學組之主任，負責引領參觀實驗室。參訪活動由 Johnny Braddy 博士開場表達歡迎之意、介紹議程 (附件二) 及參加人員 (附件三) 後正式開始。

(1) 奈米科技在化粧品上之應用

Stanley Milstein 博士先進行簡報，簡報之題目為「化粧品及色素添加物之管理：由奈米觀點綜述食品藥物管理局在確保化粧品安全上所扮演之角色 (Regulation of Cosmetics and Color Additives : Overview of FDA's Role in Ensuring Safety of Cosmetics. Nanotechnology Perspectives)」(附件四及五)。簡報內容包括 1.化粧品及色素添加物之法令規定，2.符合性及執行，3.化粧品中之奈米科技之更新資料，4.資源及聯絡管道。

美國食品藥物及化粧品管理法第 201 項第 i 款及第 g 款及分別針對化粧品及藥品予以定義。產品是否屬化粧品或藥品係按其使用之原料及訴求之功能，依相關法令之定義進行綜合性之研判。符合藥品定義則依照藥品法令管理，即使產品本身具化粧品之功能。如列屬藥品，其於管理上之特點為採上市前許可制度、必須經安全性及功效性試驗、應符合 GMP 相關規定、製造廠及產品須登記，功用為消除病徵等；而化粧品則無須經上市前許可、無上市前澄清安全性及功效性問題、GMP 僅為指導原則、製造廠及產品無須登記，功用為清潔、美化及改變外觀等。

化粧品不得有攙偽及標示錯誤之情事，主管機關主要管理措施為上市後監測，對於成份配方之管理則為由業者自主性申報，產品雖無須事先登記，但色素添加物則為經許可者才准用，採正面表列制，其他不准使用之原料則為負面表列制。化粧品最近 5 至 7 年間重要之發展與挑戰為製造行銷更全球化、加工科技及原料更複雜、對於法規國際調合之請求越增。奈米加工技術為其中一項重要之議題，有關奈米化物質應用在化粧品之近期報導為奈米化分散系統及奈米粒之使用。

奈米技術應用在化粧品上之安全性及管理問題，不僅美國政府，其他各國也都紛紛組成工作小組，進行研究探討。美國食品藥物管理局之奈米科技工作小組於 96 年 7 月 25 提出最終報告，特別強調科學面及管理面之需求，應辨識奈米科技之

急性危害，承認安全、具創意及有效之產品其發展潛力，如同其他有創意之加工科技，奈米科技會有管理上之挑戰。不論各國對於奈米科技之研究、探討成果及管理觀點為何，可以確定的是使用風險評估之方法，探討奈米加工技術對產品之安全性影響，將成爲主流研究方向之一。

(2) 參觀實驗室

分別由 Jeanne Rade 博士及馮博士 (Research Microbiologist, CFSAN) (附件六) 引領參觀實驗室。食品安全營養中心爲新蓋不久之大樓，法規科學有關之實驗係以研究性質爲主，因此實驗室之整體設計著重個人研究空間之規劃，辦公室與實驗室分處長方形區塊之左右兩邊，中間爲走廊。正式人員辦公室爲兩人一間。每一辦公室出入門對應每一長方形區塊之實驗室出入口 (附件七)。長方形區塊之實驗室亦分爲左右兩邊，左右兩邊之間則爲貫穿所有相鄰之長方形實驗室區塊之走廊 (附件八、九、十、十一)。以上兩條走廊均具逃生用途。相鄰二實驗台中間之區塊可用於置放鋼瓶及管路，並提供維修用之空間 (附件十二) 相關照片如附件。

至於分析儀器，係各人依研究計畫經核撥經費自行購置，原則上屬個人專用，因此精密貴重儀器種類及數量繁多。分析儀器各置於個人專屬之長方形區塊內，分析儀器使用之氣體鋼瓶則隱藏於相鄰實驗室區塊間之隔間中。參觀之時正值午餐時間，實驗室中幾乎空蕩無人，因此無法觀察到忙碌之景象，惟由實驗桌面上物品堆放之情形仍可推測研究工作之繁忙。

參、心得與建議

- 一、國際公定分析化學家協會每年皆吸引來自全世界檢驗研究單位專業人士參加，提供各界一個資訊交流及教育訓練平台，此次有幸能參加此大規模之國際學術會議，增廣見聞，受益良多，對拓展視野及研究工作有很大的激勵。本次年會所發表之壁報論文約220篇，涵蓋各種生物性及化學性檢驗方法之研究。隨著檢驗科技之快速發展，氣相及高效(超高效)液相層析串聯質譜儀等精密儀器已成為主流，本次年會以質譜儀搭配其他設備進行研究之主題約有50篇，占有相當高之比例，本局今年發表之壁報論文2篇，亦利用液相層析串聯質譜儀建立食品中抗生素等動物用藥殘留之檢測方法，顯示本局之檢驗技術水準符合國際潮流。
- 二、受到中國乳製品中三聚氰胺污染事件之影響，食品中不明污染物之分析成為亟待解決之重要議題。因此食品安全之監測，除分析特定目標物質外，亦應對未知污染物進行篩檢，本次研討會中有多篇演講以飛行時間式質譜儀搭配不同的儀器組合進行檢測，只要選擇適當分析條件，搭配資料庫及軟體處理技術，即可展現分析物組成特性與樣品指紋特徵，達到較廣範圍之監測。
- 三、食品攙偽涵蓋範圍極廣，主要為不法業者以低價成分混充高價成分謀取暴利之摻假情形，若使用不良成分攙混，更有危害消費者健康之虞。市售食品大多經過加工處理，型態表徵已喪失，而特定蛋白質等成分亦已變性或降解，要證明食品攙偽必須克服許多問題。近年來檢驗技術快速發展，讓過去無法檢驗之攙偽食品無所遁形，會中並提出多篇有關攙偽檢驗技術之分享，例如 DNA 條碼及同位素比質譜儀的應用等，可供業者建立品質管制之程序，並提供主管機關執法時之所需，共同維護食品安全。
- 四、由於食品之流通快速且數量龐大，業者應從原料來源、產製流程及產品特性，建立快速有效之品質檢測系統，以確實維護食品安全。在研討會中，講者針對建立快速檢測系統方法之流程、應注意事項及執行時應具有之正確觀念，提出詳細說明，並與與會者充分討論。國際公定分析化學家協會在業者建立快速檢測系統方法之過程、確效及申請方法認證時，可提供技術方面之諮詢意見。我國亦可透過此一管道，多方參與，藉以提升自我之品質。

- 五、為維護檢驗結果之品質，使用參考物質及空白檢體進行方法確效為重要程序。NIST 及 IRMM 人員於會中提出許多有關建立參考物質及空白檢體之一般程序、注意事項及經驗。由於食品多樣性及成分複雜，檢驗方法開發時常會面臨到沒有參考物質可供利用之情形，因此美國伊利諾州 Silliker 公司提出包括進行共同試驗、添加試驗、使用替代參考物質及與參考方法進行比對等4個替代方案，可作為本局開發檢驗方法之參考。
- 六、AOAC INTERNATIONAL 對於公定分析方法之制定原本即有一套嚴謹之程序，為進一步提升其嚴謹度，正規劃以 Official Method Board 取代 General Referee 統籌負責公定分析方法制訂之整體執程序，預計於兩年內正式上路，此流程或可作為本局審議公告檢驗方法之參考。我國亦可擴大參與 AOAC INTERNATIONAL 之各項活動，藉以提升各相關領域之水準。
- 七、面對新興風險污染事件之處理策略，以風險評估、風險管理、風險溝通為核心的食品安全風險分析成為保障食品安全的重要工具。為了有效管理及預防新興風險事件，在美國有 FSIS 與 FDA 共同合作成立的食品緊急事件因應網路，英國食品標準局特別成立新興風險組。未來我國成立之食品藥物管理局或可參考此模式，規劃緊急應變措施，確保民眾能接獲迅速、可靠、客觀及全面的資訊，建立消費者對政府單位之信心。
- 八、此研討會是極佳的學習與交流平台，除吸收相關領域之新知外，亦可與會中專家學者彼此交換相關資訊，有利於工作之發展，故應讓更多同仁有機會參與，以掌握最新資訊，擴大交流網絡。
- 九、即將成立之食品藥物管理局之研究檢驗組工作性質與食品安全與應用營養中心之實驗室類似，本次參訪了解硬體設備為研究發展上重要因素之一，然而更關鍵的應該是軟體條件之配合，視計畫及目標，提升人員素質及數量，並加強管考，才能使研究檢驗蓬勃發展，協助達成食品衛生安全管理之整體目標，完成願景。
- 十、Jeanne Rade 博士一再強調其實驗室可提供費用給各國相關研究人員至其實驗室學習研究，我國亦可利用此方式，擇優派遣實驗室人員參與，既可提升及拓展本局之研究水準與領域，亦可藉此建立彼此長期之良好合作關係。

附件一、美國食品藥物管理局食品安全與應用營養中心



CFSAN INTERNATIONAL VISITORS

Taiwan

Thursday, September 17, 2009 - 10:30 A.M. to 12:00 P.M.

Food and Drug Administration
Center for Food Safety and Applied Nutrition
5100 Paint Branch Parkway
College Park, MD 20740

Room 3E033

Provisional Agenda

10:30 a.m. – 11:15 a.m. Nanotechnology and Applications in Cosmetics

Dr. Stanley Milstein, Special Assistant to the Director,
Office of Cosmetics and Colors

11:15 a.m. – 11:30 a.m. Break

11:30 a.m. – 12:00 p.m. Short Visit to Lab (Food Chemistry Analysis)

Dr. Jeanne Rader, Director Division of Bioanalytical
Chemistry, Office of Regulatory Science

INTERNATIONAL VISITORS

Taiwan

Thursday, September 17, 2009 – 10:30AM to 12:00PM

Food and Drug Administration
Center for Food Safety and Applied Nutrition
5100 Paint Branch Parkway
College Park, MD 20740

Room 3E033

Visitors:

Dr. Lucy Sun Hwang, National Taiwan University, Taiwan, ROC
Dr. Daniel Yang-Chih, Shih, Division Director, Bureau of Food and Drug
Analysis, Department of Health, Taiwan, ROC
Mr. Peter Jyh-Quan, Pan, Section Director, Bureau of Food and Drug
Analysis, Department of Health, , Taiwan, ROC

Purpose: Discussion of Nanotechnology and Applications in Cosmetics; and
a brief tour of laboratory (**see attached provisional agenda**)

FDA Participants:

Dr. Stanley Milstein, Special Assistant to the Director, Office of
Cosmetics and Colors
Dr. Jeanne Rader, Director Division of Bioanalytical Chemistry,
Office of Regulatory Science

FDA-CFSAN Contact: Ms. Tiffany Paulsin 301-436-2380
Alternative Contact: Dr. Johnny Braddy 301-436-1709



U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration

Regulation of Cosmetics and Color Additives: Overview of FDA's Role in Ensuring Safety of Cosmetics. Nanotechnology Perspectives

Stanley R. Milstein, Ph.D.
Office of Cosmetics and Colors,
Center for Food Safety & Applied Nutrition,
U.S. Food & Drug Administration
College Park, MD
September 17, 2009



Welcome!

- **Dr. Lucy Sun Hwang**, National Taiwan University, Taiwan, ROC
- **Dr. Daniel Yang-Chih, Shih**, Division Director, Bureau of Food and Drug Analysis, Department of Health, Taiwan, ROC
- **Mr. Peter Jyh-Quan Pan**, Section Director, Bureau of Food and Drug Analysis, Department of Health, Taiwan, ROC

Outline

- Laws and regulations for cosmetics and color additives
- Compliance and Enforcement
- Nanotechnology in Cosmetics: Update
- Resources and Contacts

Cosmetics – Scope

- ⌘ Used by most Americans every day
- ⌘ Examples:
 - Moisturizers, other skin preparations
 - Hair care, hair dyes, hair straighteners
 - Makeup, nail polishes
 - Shaving preparations
 - Perfumes
 - Toothpastes, mouthwashes
 - Face and body cleansers, deodorants
- ⌘ FDA recognizes 13 major categories of cosmetics; see 21 CFR 720.4
- ⌘ Over 8 billion personal care products sold in U.S. annually
- ⌘ Over \$50 billion in annual sales
- ⌘ Domestic and imports

Cosmetic

- ⌘ Defined in FD&C Act, Section 201 (i)
- ⌘ Articles intended for:
 - Cleansing
 - Beautifying
 - Promoting attractiveness
 - Altering the appearance
- ⌘ Excludes Soap¹
 - See 21 CFR 701.20 (a)

SOAP

- ⌘ Exempted from FD&C Act Definition of "Cosmetic"
- ⌘ 21 CFR 701.20 interprets "Soap" as an article in which:
 - ✓ The bulk of the non-volatile matter consists of alkali salts of free fatty acids
 - ✓ The detergent properties are due to the alkali-fatty acid compounds
 - ✓ The product is labeled, sold, and represented as "Soap"

Drug

- Defined in FD&C Act, Section 201 (g)
- Articles intended--
 - for use in the diagnosis, cure, mitigation ⁷ treatment or prevention of disease
 - to affect the structure or any function of the body of man or other animals
 - Recognized by USP/NF or Homeopathic Pharmacopoeia

Cosmetic vs. Drug

- Products can be cosmetics, drugs, or both
 - Antimicrobial soap
 - Antidandruff shampoo → *moisturized*
 - Anticaries toothpaste
 - Antiperspirant-deodorant
 - Sunscreen
- If it meets definition of drug, it must comply with drug requirements—even if it is also a cosmetic
- No U.S. statutory definition of "cosmeceutical" or "functional cosmetic"

Anti

OTC Drug vs. Cosmetic

- | | |
|--|--|
| OTC Drug | Cosmetic |
| <ul style="list-style-type: none">Pre-market approval requiredSafety & efficacySubject to GMP regulationsEstablishments & products must be registeredNo prescription requiredSymptom relief | <ul style="list-style-type: none">Pre-market approval not requiredNo pre-market clearance of safety or efficacyGMP guidelines onlyEstablishments & products not required to be registeredNo prescription requiredCleansing, beautifying, or altering the appearance |

post-market surveillance

Cosmetics – FDA's Authority

- ☐ Cosmetics must not be adulterated or misbranded
- ☐ The law does NOT provide for FDA pre-market approval (or notification)
 - Exception: Color Additives (not hair dyes)
- ☐ FDA's authority is post-market only
- ✓ ☐ FDA bears the burden of proving a product or ingredient is unsafe before it can act to remove it from the marketplace

Prohibited Under FD&C Act

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ☐ Adulterated Cosmetics <ul style="list-style-type: none"> ✓ ☐ Harmful or injurious under labeled or customary conditions of use <ul style="list-style-type: none"> • Formulation • Container • Contamination ☐ Unapproved Color Additive <ul style="list-style-type: none"> • "Coal Tar Hair Dye Exemption" (Sec. 601 (a)) - Manufactured or held under "insanitary" conditions | <ul style="list-style-type: none"> ☐ Misbranded Cosmetics <ul style="list-style-type: none"> - False or misleading labeling - Required information missing or presented improperly - Deceptive container - Doesn't comply with 1970 Poison Prevention Packaging Act (Child resistant/ special packaging) |
|--|--|

1938

enforce law manufacture are very strong
 make law

Cosmetics - Challenges

- ☐ Significant changes in past 5-7 years
 - Manufacturing/marketing more global
 - Increasingly sophisticated technology and complex ingredients
 - ☐ Nanotechnology
 - ☐ "Active" ingredients/ Delivery Systems
 - ☐ Botanicals
 - Petitions for Increased International Alignment ("Harmonization") of Regulations

International Harmonization

- ☐ Participation in International Cooperation on Cosmetics Regulation (ICCR)
 - Quadrilateral effort between U.S., Canada, EU, and Japan
 - May be expanded to include additional countries/jurisdictions in future
- ☐ Participation in ISO TC-217 (Cosmetics) Workgroups
 - Review of TC-217 Draft International Standards (DIS) and New Work Proposals (NWP) of all Committee Workgroups
- ☐ Participation on PCPC-INC (INCI Dictionary Committee)
 - Cosmetic Ingredient Labeling Nomenclature

1995-2005

Cosmetic Ingredients Prohibited by Regulation (21 CFR 700) ("Negative List")

- | | |
|-------------------------------|-------------------------------------|
| ☐ Bithionol | ☐ Chloroform |
| ☐ Mercury Compounds | ☐ Methylene Chloride |
| ☐ Vinyl Chloride | ☐ CFC Propellants |
| ☐ Halogenated Salicylanilides | ☐ Cosmetic Aerosol Products with Zr |

Color Additives ('Positive List')

- ☐ Color Additive Requirements
 - Pre-market approval: chemistry and safety, uses and restrictions
- ☐ Color Additives Exempt From Batch Certification
 - 21 CFR 73 (source: mineral, animal, botanical)
- ☐ Color Additives Subject to Batch Certification
 - 21 CFR 74 (synthetic organic)
 - FDA certification of each batch of certifiable color additive required
- ☐ Provisional Listed Color Additives
 - 21 CFR 82

Color Additive Compliance Issues

- E Use of unapproved color additives
 - "similar" to color additive approved in EU not sufficient
 - "Natural" source of color additive not adequate to substantiate safety

- E Use of color additives not approved for use in certain product categories

- E Use of certified color additives approved for "external use only" in products like douches and feminine wipes

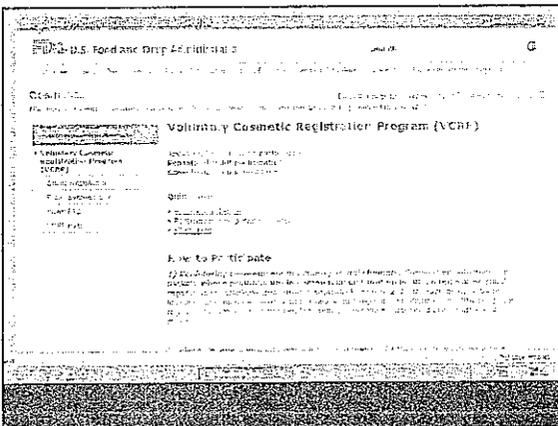
- E Use of botanical extracts that color the product, but are not approved color additives

Color Additive Compliance Issues, (cont'd)

- E Use of Color Index Numbers (CI) alone as color additive designations is **NOT permitted** for FDA-regulated products marketed in the U.S.

- E "Dual" Declaration: For products marketed both in U.S. and in EU or other foreign countries that require CI Nos. Examples:
 - FD&C Green No. 3 (CI 42053)
 - Green 3 (CI 42053)

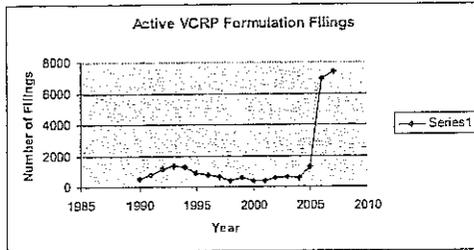
- E For U.S. Marketing only: FD&C Green No. 3 or Green 3



Voluntary Cosmetic Registration Program (VCRP)

- ▣ Create a way to report post-marketing data to FDA
- ▣ Assist FDA to assure cosmetic safety : FoU data provided from VCRP to CIR
- ▣ Electronic filing as of 12/05; paper filing began 1972

- ▣ Current status (5/31/2009)
 - 1367 registered establishments
 - 1019 firms with formulations
 - 31175 formulations filed and accepted
 - 47316 active products
 - 59009 discontinued formulations
 - 909 formulations not accepted for filing



OCAC's Top Risk-Based Enforcement Priorities

▣ Safety and Security Related

- > Microbial contamination
- > Illegal color additive use
- > Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE)
- > Bioterrorism/Counterterrorism (BT/CT)

Hazards and Consequences: Examples

- Eye Area Cosmetics
 - Microbial Hazards
 - Can be introduced during packaging or repacking
 - Associated with inadequate preservative systems
- Skin Preparations
 - Microbial Hazards
 - Can be introduced during packaging or repacking
 - Associated with inadequate preservative systems
 - Chemical Hazards
 - Can be introduced during packaging or repacking
 - Wide range of severity in consumer adverse effects (AER's)
 - AER's received as download into CAERS database from FDA MEDWATCH PLUS system.

Drugs/Cosmetics – Recent Situations with Public Health Impact

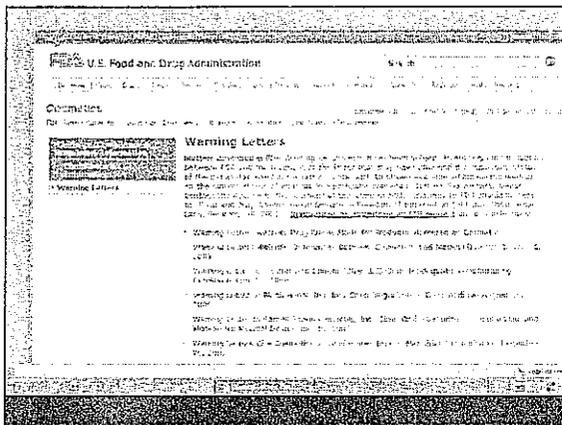
- Oral Care Products
 - Alcohol-Free Mouthwash: regulated as cosmetics or OTC drugs depending on intended use
 - Microbial contamination severe illnesses several deaths in one outbreak
 - Products recalled
 - Toothpaste: diethylene glycol (DEG) contamination
 - CNS depressant kidney/liver toxin vulnerable population
 - Both OTC drug-cosmetics and cosmetic products detained at U.S. border
 - Recall by distributors and importers

FDA Enforcement Actions Relevant to Cosmetics

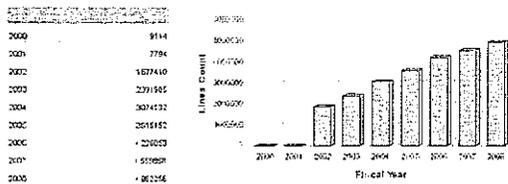
- Include (but not limited to):
 - Warning Letters
 - Targeted Establishment Inspections and Sampling Programs
 - Seizure
 - Detention/Refusal (Imports)
 - Injunction
 - Criminal Prosecution
 - "Voluntary" Recalls (21 CFR 7.45-7.59)

Warning Letters

- Warning Letters Posted to FDA Website
 - ▣ Unapproved ("New") Drug Claims
 - CFSAN-CDER Inter-Center Agreement (ICA)
 - ▣ Medical Device Issues
 - ▣ Unapproved Color Additives
 - ▣ Microbiological or Chemical Adulteration



Cosmetic Product Lines Imported Globally



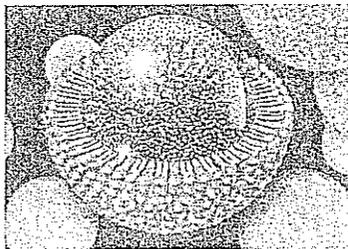
Cosmetic Imports (FD&C Act, Sec. 801(a))

- May be 'detained and/or refused admission' if it 'appears' that such article is adulterated or misbranded
- Such article is forbidden or restricted in sale in the country in which it was produced or from which it was exported ('product dumping')
- Import Alert (DWPE)
 - DWPE = Detain w/o Physical Examination

Import Alerts for Cosmetics

- Currently 12 Import Alerts for cosmetics
- Subject to "detention without physical examination"
- "Transparent": On FDA Web site
 - Color additives - 601(e)
 - Poisonous or deleterious substances - 601(a)
 - Labeling
 - Filth/insanitary conditions
- Other Related Import Alerts:
 - 17-04 - Bulk High-Risk Bovine Tissue from BSE-Countries
 - 66-38 - Skin Care Products with Anti-aging Claims
 - 66-41 - Unapproved New Drugs
 - 66-74 - Dentifrice Products Containing Diethylene Glycol (DEG)

Nanotechnology



Current Reported Uses of Nanomaterials in Cosmetic Products

- ☒ **Nanodispersed Systems**
 - Liposomes (nanosomes)
 - Solid lipid nanoparticles
 - Nanoemulsions
- ☒ **Other Nanoparticles**
 - Nanocapsules
 - Polymer systems
 - Metal Oxide Nanoparticles

ICCR-2 Aug 2008 Associations Report

- ☒ Acknowledges request for definition of *Nanotechnology*



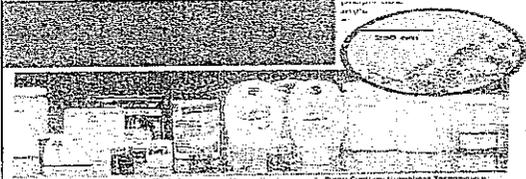
The knowledge and expertise to manipulate materials at the nanoscale

Associations Working Group

- ☒ Canadian Cosmetic Toiletry and Fragrance Association (CCTFA)
- ☒ COLIPA
- ☒ Japanese Cosmetic Industry Association
- ☒ U S Personal Care Products Council
 - US Council – Lead under Dr Ansell
- ☒ Positions are aligned among 4 associations

Metal Oxide Nanoparticles

- Examples – titanium dioxide and zinc oxide
- Found in sunscreens and skin lotions



Metal Oxide Nanoparticle Advantages

- Excellent dispersibility
- Attractive surface “skin feel”
- Transparent on the skin
- May increase protection against both UVA and UVB rays

FDA Nanotechnology Task Force Final Report – July 25, 2007

- Addressed science and regulatory needs
- Recognized emergent nature of nanotechnology
- Acknowledged potential for development of safe, innovative effective products
- Acknowledged that as with other innovative technologies, there can be regulatory challenges

Nanotechnology

- July 25, 2007 – FDA Nanotechnology Task Force released its Final Report & Recommendations
- Manufacturer bears responsibility for safety of marketed products
- Agency policy changes will be considered as new scientific information is presented for FDA consideration
- Next Steps: Assessment of Research Needs and New Regulatory Approaches (if justified)

US FDA Nanotechnology Task Force Report

Moreover while one definition for "nanotechnology," "nanoscale material," or a related term or concept may offer meaningful guidance in one context, that definition may be too narrow or broad to be of use in another. Accordingly, the Task Force does not recommend attempting to adopt formal fixed definitions for such terms for regulatory purposes at this time.

US FDA Nanotechnology Task Force Report, "Nanotechnology: A Report of the U.S. Food and Drug Administration Nanotechnology Task Force", July 25, 2007

Nanotechnology – EU Definition (2007)

- the SCCP considered, on the basis of the Scientific Committee on Emerging and newly-identified Health Risks (SCENIR) opinion^[1], the following definition for nanomaterial: "A nanoparticle is a particle with one or more dimensions at the nanoscale and is defined as a particle with at least one dimension <100nm. A nanomaterial is a material with one or more external dimensions, or an internal structure, on the nanoscale which could exhibit novel characteristics compared to the same material without nanoscale features"

^[1] SCENIR, 29.11.2007, http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenir/docs/scenir_o_012.pdf

**FDA Nanotechnology Task Force
Report – July 25, 2007**

Recommended that FDA issue “Guidance” that:

- Clarifies what information manufacturers should provide FDA about their products
- Clarifies when use of nanoscale materials may change the regulatory status of products
- Identifies issues to consider in assessing safety of nanoscale materials in FDA-regulated products

**Risk and Safety Assessment of
Cosmetic Products and Ingredients
Using Nanoscale Materials**

- 1. General framework similar to that for cosmetics using macro-scale materials
 - Hazard identification
 - Dose-response assessment
 - Exposure assessment
 - Risk characterization
- 2. Standard methods may need to be modified to address key chemical and physical parameters that could affect the toxicity profile of nanoscale materials and the effects of those properties on the function of the cosmetic formulation.

**FDA Nanotechnology Task Force
Report – July 25, 2007**

Additional Recommendations

- Manufacturers should contact FDA early in the product development process
- FDA should evaluate current testing approaches for suitability in assessing the safety effectiveness, and quality of nanoscale materials
- FDA should assess data needs for regulated nanotechnology products, including biological effects and interactions of nanoparticles

**Nanotechnology:
Some Potential Research Needs**

- Instrumental methods for characterization of physicochemical properties of nanoparticles in various vehicles and delivery systems;
- Toxicological test battery to assess nanoparticulates vs microparticulates or bulk phase size materials;
- Toxicological properties of nanoparticles following different routes of administration;
- Information on absorption into and through skin;
- Issues related to potential nanoparticle dermal toxicity;

Nanotechnology

- For updates and further information on USG positions re. nanotechnology, see:
http://www.nano.gov/html/news/EHS_research_needs.html

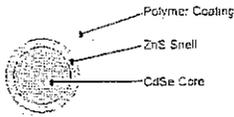
**FDA Research on Safety of
Cosmetic Products Using
Nanoparticles**

1. In vitro penetration studies (Collaborative)
 - Little or no penetration into viable skin of 20 nm or 37 nm diameter quantum dots (NIEHS-NTP)
 - Nanoscale sized liposomes may deliver a fluorescent dye into viable skin tissue (UM-CP)
 1. Stability
1. Use of dendrimer nanoparticles to assess absorption

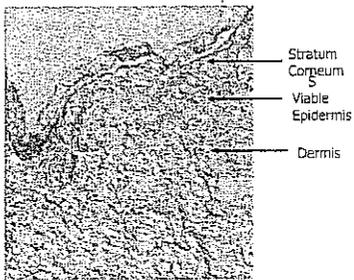
Quantum Dot Study

• Good model compound for topical products

- Relatively stable
- Highly fluorescent



Evaluation of Quantum Dot Penetration – Human Skin



Liposome – Micelle Mixtures

• Flexible" liposome formulations may contain a mixture of liposomes and micelles

• Increased concentration of micelles may promote skin penetration



International Regulatory Meetings

- September 8 & 9, 2008 – International Regulatory Cooperation on Nanotechnology Meeting
 - Cosmetic Breakout Session
 - Interest in update of products marketed
 - Interest in scientific support of safety
- June 15 & 16, 2009 – International Regulators Meeting on Nanotechnology
 - Cosmetic issues not addressed
- July 8-9, 2009 (Ispra, Italy) - International Workshop on Regulatory Issues Regarding the Use of Nanotechnology in Cosmetics (EC Joint Research Center)
- September 2009 – International Cooperation on Cosmetics Regulation Meeting (ICCR-3, Tokyo)
 - Use of nanomaterials in cosmetics on the agenda

Ispra Conference; July 8 - 9, 2009

- Initiative from ICCR-2
- Organized by the EC JRC with DG Enterprise & Industry
- 4 ICCR jurisdictions; industry associations; and scientific committees (SCCP, SCHNIR) & academia
- 1st day presentations
 - reviewed the activities of the ICCR beginning in 2007
 - regulatory bodies and industry associations
 - recent findings of the EU SCCS
- 2nd day Break Out Sessions
 - Definition – Substance Identification, Detection and Characterization
 - Regulatory Safety Testing

ISPRA Workshop -1

- Aims of the Workshop
 - Understanding the market for cosmetics containing nanotechnology
 - Setting Priorities for consumer safety-related research activities
 - Providing feedback for integrated concepts concerning test method development and strategies for generation of data
 - Improving regulatory clarity re safety assessment
 - Stimulating international convergence on science and regulatory policies for safety

Break Out 1 – Definition: Substance Identification, Detection, and

Characterization

- Need for Regulatory Definition of 'nano' ? FDA (no); EU (yes)
- Approaches to safety assessment of cosmetics: FDA (final products +ingredients); EU (mainly ingredient-based)
- Characterization: Ideally, should be characterized as the material appears in the final formulation used by the consumer. In practical terms, should take into account "worst-case" for behavior of the material in the formulation for safety assessment purposes.
- Take ISO/TS 27687 (OECD Working Specification) into account

Break Out 1 – Definition: Substance Identification, Detection, and

Characterization

- ICCR-2 Criteria for Characterization:
 - Chemically stable
 - Insoluble
 - Intentionally manufactured; excludes naturals and by-products
 - Physical-chemical properties include size and shape dist'n uniformity of particles and aggregated materials (surface criterion)
- Need for further definition to enable industry to determine if a regulatory obligation is 'triggered' (i.e. special labeling disclosure or warning?)
- Characterization Methods for physico-chemical properties measure different characteristics (XRD, Laser Scattering, X-Ray Disc Centrifugation, etc.); may need a combination of different techniques ("Blind Man-Elephant" analogy).

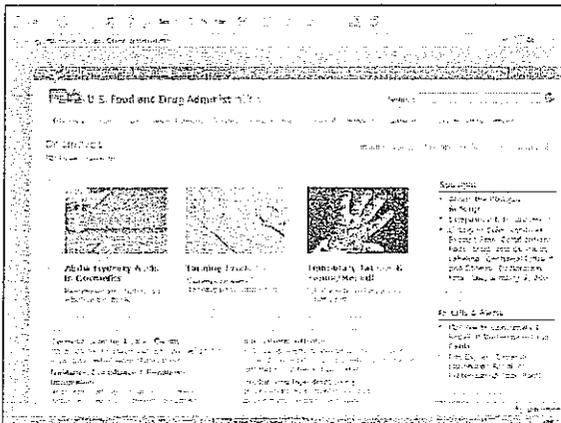
Break Out 2 – Regulatory Safety Testing

- Issues for "Nanomaterials in the Body":
 - Nanomaterial (form): Powder, Embedded in matrix or on surfaces
 - Dispersion
 - Uptake in the Body
 - Modification in the Body: Agglomeration, etc.
 - Toxicological Effect (s): Primary, Other (Organ Toxicity, Genotoxicity)
- Regulatory endpoints: Only those related to human health are relevant to cosmetics.
- Test Methods: General Toxicology Test Methods as for other bulk raw materials may be adequate for safety assessments of most nanomaterials, with some caveats. Uncertain which of the new in-vitro (alternative) test methods will be fully applicable and useful for nanomaterials.
- Preparation of materials for testing should strive for relevance and be as close as possible to real-world exposure conditions.

ICCR-3
(Tokyo, Japan
September 9-11, 2009)
Nanotechnology

- ICCR reviewed and agreed upon the minutes of the July 2009 Nanotechnology Workshop hosted by the EC JRC (Ispra, Italy)
- Regulators concluded that an ad hoc Working Group should be established to discuss criteria for nanomaterials used in cosmetics. Each regulator nominates 1 expert to the ad hoc working group. Industry will be asked to nominate 1 expert from the industry nano working group. The group will be convened immediately after ICCR-3
- Regulators request that industry update the 2008 ICCR-2 survey on use of nanomaterials in cosmetics.

Resources and Contacts



附件五、Stanley Milstein 博士 (左二)



附件六、Jeanne Rade 博士 (左三) 及馮寄新博士 (右一)



附件七、實驗室與研究人員辦公室，隔走道相對應



附件八、貫穿實驗室區塊之走廊



附件九、每一研究人員之實驗室小區塊



附件十、小實驗區塊之一邊



附件十一、儀器之排氣罩



附件十二、相鄰二實驗台中間之區塊可用於置放鋼瓶及管路，並提供維修用之空間

