

出國報告（出國類別：其他－國際會議）

參加「國際法規科學高峰會(Global Summit on Regulatory Science)－奈米技術標準及應用」

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：陳惠芳組長、廖家鼎科長、
黃守潔科長

派赴國家：美國

出國期間：105年9月5日至9月11日

摘要

國際法規科學高峰會 (The Global Summit on Regulatory Science, GSRS) 成立於 2011 年，該國際會議致力於創新技術的探討，為來自政府，產業和學術界的科學家提供了一個平台，客觀評估新興技術（如奈米技術、影像、轉譯科學、個人化醫學、醫療產品安全和食品安全等）的安全性、有效性及相關產品監管問題，並討論如何將這些技術轉化為可實際應用的最佳方式，而來自不同國家的監管機構，決策者和研究人員可以就其各自國家的監管評估模式交換意見，期能更進一步朝國際協和化邁進。為使國際相關組織積極參與法規科學研究和培訓需求，國際法規科學高峰會每年在不同國家舉行。

今年國際法規科學高峰會(GSRS16)於 9 月 7 日至 9 日在美國國家衛生研究院舉行，會議主題為奈米技術標準及應用，共計有約 150 位專家學者與會，主要以歐、美官方機構為主，而台灣、日本及大陸均有代表參與並發表相關研究成果。大會安排 8 個不同主題之演講時段及 1 個壁報論文展示時段，領域橫跨藥品、醫療器材、食品及化粧品等，共計 50 場演講及 37 篇壁報論文，而內容則涵蓋奈米產品相關國際法規及標準趨勢、奈米技術應用現況、安全性及有效性評估、毒理試驗及物化特性檢測技術等，本次會議期間藉由與專家學者交流討論，除瞭解國際間奈米管理法規、標準規範及檢驗技術之趨勢，並建立與此領域國際專家之交流管道，結識包括美國食品藥品管理局(Food and Drug Administration, FDA)、歐盟執行委員會(European Commission, EC)、歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)、歐洲食品安全局(European Food Safety Authority, EFSA)等官方機構負責奈米相關業務之主管，建立人脈，以掌握奈米技術及法規管理最新動態與國際接軌。

本次赴美參加 2016 國際法規科學高峰會，於會議中發表 2 篇口頭論文，主題為「Physical-Chemical Characterization of Nanoparticles in Foods」及「Characterizing Titanium Dioxide and Zinc Oxide Nanoparticles in Sunscreens」，分享本署近年來奈米量測研究之成果，包括應用於食品之奈米鈣、奈米鐵、奈米珍珠粉、奈米二氧化鈦微粒及防曬產品中奈米微粒檢測，以及舉辦食品及化粧品中奈米微粒粒徑量測之實驗室間比對等，頗受好評，藉此提昇本署在奈米領域之國際能見度。

目次

壹、 目的.....	1
貳、 過程.....	1
參、 研討會及會議內容重點摘要.....	2
肆、 心得及建議.....	17

壹、 目的

奈米粒子具獨特的物理化學特性，使各國政府或工業界投入相當多的資源於奈米科技的研究，以期突破現有材料或技術瓶頸，創造更具優勢的產品。現今，奈米技術已廣泛應用於產業中，包括生醫產品、食品、食品接觸材料及個人護理產品等，惟奈米產品的安全性及有效性仍是各國政府關注的議題。

國際法規科學高峰會成立於 2011 年，該會議致力於創新技術的探討，提供交流平台，使各國官方監管機構、研究單位及國際標準組織等，藉由技術交流及研究成果分享，建立更有效並具科學的方法來監管食品、藥品、醫療器材及化粧品之衛生安全，以確保消費者健康。

今年國際法規科學高峰會(GSR16)於 9 月 7 日至 9 日假美國國家衛生研究院舉行，會議主題為奈米技術標準及應用，領域橫跨藥品、醫療器材、食品及化粧品等，探討內容則涵蓋奈米參考物質、標準方法制定、奈米材料物化特性檢測方法、毒性評估及臨床評估等，本署於會議中發表 2 篇口頭論文，主題為「Physical-Chemical Characterization of Nanoparticles in Foods」及「Characterizing Titanium Dioxide and Zinc Oxide Nanoparticles in Sunscreens」，內容為本署近年來奈米量測研究之成果，包括應用於食品之奈米鈣、奈米鐵、奈米珍珠粉、奈米二氧化鈦微粒及防曬產品中奈米二氧化鈦、氧化鋅等微粒物化特性方法之建立，舉辦奈米微粒粒徑量測之實驗室間比對等結果經驗分享，藉此增加台灣能見度並展現台灣實力。另，藉由與專家學者交流討論，除瞭解國際間奈米管理法規、標準規範及檢驗技術之趨勢，並建立與此領域國際專家之交流管道，以掌握奈米技術及法規管理最新動態與國際接軌。

貳、 過程

一、 行程

出國人員經奉派於 105 年 9 月 5 日起程赴美國國家衛生研究院(National Institute of Health (NIH) in Bethesda, Maryland, USA.)參加國際法規科學高峰會，並於 9 月 11 日返抵國門。行程與工作紀要如下表：

日期	行程／工作紀要
9 月 5-6 日	起程（台北－美國馬里蘭州貝塞斯達）
9 月 7-9 日	出席國際法規科學高峰會 Global Summit on Regulatory Science (GSRS16) Nanotechnology Standards and Applications
9 月 10-11 日	返程（美國馬里蘭州貝塞斯達－台北）

參、 會議內容重點摘要

一、開幕全會

會議一開始由美國FDA(U.S. Food and Drug Administration)局長 Robert M. Califf, MD 親臨致詞，除歡迎與會嘉賓外，並介紹國際法規科學高峰會（GSRS）的背景、本次會議(GSRS16)目標及議程內容等。

國際法規科學高峰會成立於 2011 年，主要參與單位包括官方監管機構、研究單位及國際標準組織等，其宗旨係藉由此年度論壇，監管機構可互相討論交流相關研究，以建立更有效並具科學的方法來監管食品安全，醫療技術和公共衛生等相關議題。

今年的主題為「奈米技術標準及應用」，主要考量奈米技術及含奈米材料的藥物、食品的快速發展，亟需制定相對應的管理法規，而新興奈米產品含有不同特性和屬性，例如：類型，組成及功能性等，因此須考量建立新的奈米材料的測量方法或修正既有方法，雖然目前各國監管機構針對這類產品已進行相關審查作業並核准部分產品上市，惟建立協和的標準仍刻不容緩，包括：(1) 政府組織(國家計量機構)或藥典等單位所開發的參考物質 (2) 國際標準制定組織基於共識所建立的標準方法 (3) 國際組織和監管機構基於共識所建立的測試指導文件。

會議議程第一天共有 2 場全體會議，主要由監管單位(如美國 FDA、歐盟 EMA、EFSA 等)或國際標準組織(ISO、NIST、ASTM 等)分享其奈米技術、標準及相關法規，並安排 1 個壁報論文展示時段，使與會者能相互討論交流彼此的經驗。第二天及第三天則分別安排 2 個分會場，依據奈米材料應用於不同的產品類別，包括藥品、醫療器械、食品及個人護理產品等，

辦理 6 場演講時段，最後將彙整各演講時段專家學者討論的結論，於第三天最後全體會議提出，作為本次會議產出的成果，並將公開發布。

二、主題研討會

接連 3 天的會議係以主題研討會為主軸，共計有八大主題專題演講時段，每一主題有 5-8 位國際專家進行口頭發表，並於每一主題時段之最後一小時安排腦力激盪討論時間。限於同時段有不同演講同時發表，僅就有參與研討會部分，整理相關重點如下：

(一) International Regulatory Science and Standards Perspectives on Nanotechnology

這部分會議重點是來自美國、歐盟、日本及大陸等監管機構就奈米技術應用於藥物、食品及奈米材料使用現狀、進展和挑戰等議題分享經驗。

- 美國 NCTR-ORA 奈米技術核心設施主任暨 FDA 奈米技術工作組主席 Anil Patri 就「Nanotechnology at the US Food and Drug Administration」主題進行演講，提到 FDA 已經審查並核准含有奈米材料醫藥品的臨床使用，及許多利用新興奈米技術藥物的臨床試驗。FDA 自 2006 年 8 月成立「FDA Nanotechnology Task Force」，組成專家小組，收集彙整相關資料，定期研討奈米生醫產品的法規，包括產品安全性與有效性評估，以做為規範奈米材料及相關產品之參考。10 年來 FDA 致力於法規科學的研究、專業訓練及國際交流，至今已提出許多相關技術法規指引，並參與標準制定、舉辦會議等，藉由與利益相關者的合作建立一致的標準來解決現有和未來的挑戰。
- 歐盟執行委員會首席科學家 Fergal Donnelly 就「Regulatory Science for Medical Technologies」主題進行演講，提到目前針對新興醫藥品的審核，其過程複雜且需要考慮的面相非常多，包括臨床試驗策略，特定的臨床環境及大數據的分析等，以便更全面地了解產品潛在的風險。整個過程需要來自不同部門專家的參與，同時監管機構與受監管者也需要透明開放的溝通討論，共同為患者提供創新的醫療成果。
- 歐洲藥品管理局官員 Ruben Pita 就「Regulatory Overview of Nanomedicines in the EU」主題進行演講，先介紹歐盟藥物管理的架構，提供歐盟網絡成立的背景及歐洲藥品局的權責。目前針對奈米藥物的管理，仍是依據現有藥物審核的經驗及相關法規，除此之外，EMA 積極與各領域專家合作，以促

進奈米相關標準的協和，創造奈米技術在藥物開發帶來的利益。

- 歐洲食品安全局官員 Reinhilde Schoonjans 就「Nanomaterials in agri/food/feed applications at the European」主題進行演講，提到在歐洲，含奈米材料或利用奈米技術製造的農業/食品/飼料等產品，上市前需經歐洲食品安全局進行科學的風險評估，而奈米材料也同樣受到管制。為了進行風險評估，需要數據以及適當的測試方法和標準，2011年出版的EFSA風險評估指南中，概述了相關健康風險評估的方法，然而至今在數據可用性和測試方法方面仍存在挑戰，包括奈米材料（特別是複雜基質）的物理化學特性檢測技術，毒理學研究評估及實施新的法律要求。EFSA計劃更新其現有指南，並製定“環境風險評估指南”，涵蓋在農業/食品/飼料產品中的奈米材料對環境的影響，以保護消費者的安全。
- 日本國立衛生科學研究所官員 Kumiko Sakai-Kato 就「Japanese Regulatory Science and Standards Perspective on Nanotechnology」主題進行演講，提到目前在日本並沒有針對奈米的藥物制定特別的法規，仍是在現有的規範下管理，但是，監管機構和審查人員仍持續收集和分析有關國內/國際最先進技術的訊息。而為了提供有利於這些創新藥物產品開發的環境，必須開發適當的產品評價方法，並發布評估指南，目前厚生勞動省已發布"Joint MHLW/EMA Reflection Paper on the Development of Block Copolymer Micelle Medicinal Products (2014)", "Guideline for the Development of Liposome Drug Products (2016)", and "Reflection Paper on Nucleic Acids (siRNA)-Loaded Nanotechnology-Based Drug Products (2016)".等相關指引。
- 大陸國家奈米科學中心主任梁興杰就「Standardization for Quality and Safety Control of Nanomedicinal Designs」主題進行演講，提到大陸自2002年起，持續進行奈米相關法規及技術的研究，並發布超過100項有關奈米的國家標準，其中10%為名詞定義，70%為相關檢測方法，20%為奈米材料規範等，同時也開發一些奈米參考物質，如奈米金、二氧化鈦、二氧化矽等。另外亦積極參與國際間奈米相關的活動，如ISO技術委員會等。有鑑於奈米材料的特殊性，應用在藥物的開發時，傳統的安全性評價方法可能無法完全適用，因此有必要共同討論並建立奈米藥物品質及安全管控相關標準的協和。

(二) International Regulatory Science and Standards Perspectives on Nanotechnology

這部分會議重點是討論現有標準及新標準制定的原則，演講者來自國際標準組織和國家標準、量測單位等，如 ISO (International Organization for Standardization)、NIST (National Institute of Standards and Technology)、美國藥典(United States Pharmacopeial, USP)及歐洲藥典(European Pharmacopoeia, EP)等。

- 美國 NIST 國家標準與技術研究所材料測量科學部項目負責人 Vincent Hackley 就「Nanoscale Reference Materials in Regulatory Science」主題進行演講，提到參考物質 (RMs) 的用途包括方法驗證，實驗室間比對，測量控制，儀器校準或鑑定，以及性能測試等。RMs 還可以透過提供一種穩定的，常用的和已知的用於標準的材料來促進新興科學，提供測量結果的準確性，有助於產品的監管。NIST 目前針對奈米參考物質已開發了包括奈米碳管，三種尺寸的奈米金等。而奈米技術的持續發展將有賴於標準物質的建立，以做為奈米材料物化特性量測時的參考。
- 歐盟執行委員會聯合研究中心 (JRC) 單位副主任 Birgit Skull-Klüttgen 就「Representative Test Materials」主題進行演講，提到參考物質 (RMs) 在新的測量領域，如奈米技術的重要性。而 ISO/TS 16195:2013 Guidance for developing representative test materials consisting of nano-objects in dry powder form 則提供乾粉體型態之奈米體的代表性測試材料(RTM)發展指引，經濟合作發展組織(Organization for Economic Cooperation and Development, OECD)的奈米物質工作小組(Working Party on Manufactured Nanomaterials, WPMN)已建立了奈米材料清單(2007 至 2015 年)，內容包括奈米物質安全發展活動、研究計畫及 OECD 測試指引於奈米物質的適用性評估等。而 JRC 經由相關資訊及指引建立了 JRC 奈米材料庫。經由 WPMN 測試程序，測試這些材料的物化特性(至少一種性質，例如粒度)的均勻性和/或穩定性，進而成為 RTM。目前各歐洲組織的共同研究計畫中已廣泛使用 JRC 奈米材料庫的 RTM。資料庫網址如下：

<https://ec.europa.eu/jrc/en/scientific-tool/jrc-nanomaterials-repository>

- 瑞士日內瓦洛桑大學藥學系教授 Gerrit Borchard 就「Development and validation of a standard method for the measurement of particle size distribution on

iron sucrose concentrated solution products」主題進行演講，發表其利用動態光散射（DLS）依據國際醫藥法規協和會（International Conference on Harmonization, ICH）驗證的分析程序，成功建立量測注射劑型的鐵劑中 iron sucrose 顆粒的流體動力學直徑。綜整 iron sucrose 的物化特性與臨床觀察結果，將可提供產品安全性的評估。

- Marvin Instruments Inc. 應用經理 Alan Rawle 就「ASTM E56 Committee on Nanotechnology: Documentary Standards」主題進行演講，提到 ASTM E56 奈米技術委員會於 2005 年成立，每兩年舉行會議，分別於 5 月和 11 月舉行，主題主要為：

- 奈米技術及奈米材料的標準和方法的發展
- 與奈米技術相關的 ASTM 標準化的協調

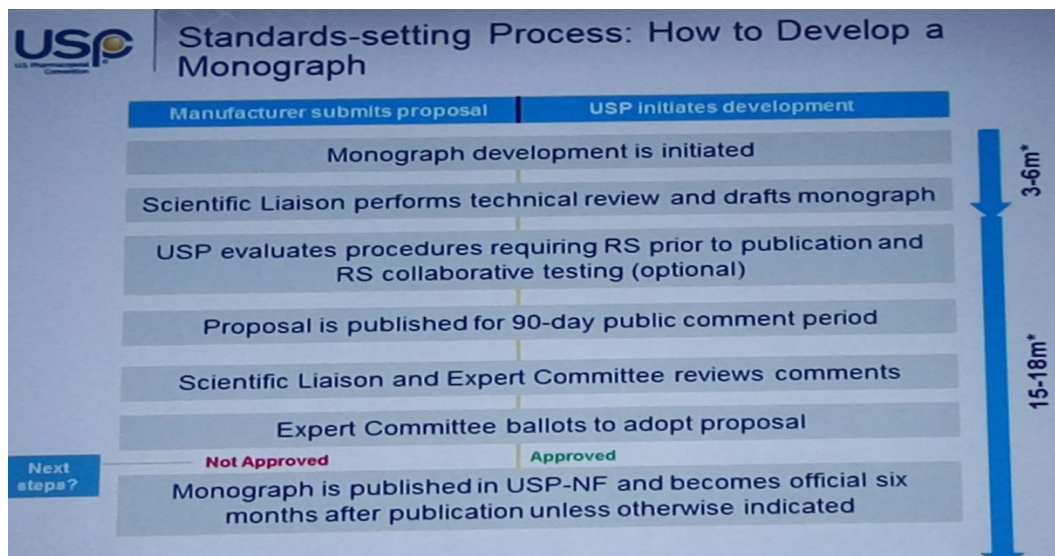
E56 內有 6 個（非行政）活動的小組委員會，包括：

- E56.01 Informatics and Terminology
- E56.02 Physical and Chemical Characterization
- E56.03 Environment, Health, and Safety
- E56.05 Liaison and International Cooperation
- E56.06 Nano-Enabled Consumer Products
- E56.07 Education and Workforce Development

各委員會分別針對奈米物化特性量測、健康和安全、環境以及教育和勞動力等領域制定了相關標準。而尚有許多草案仍持續開發研究中。包括：

- E2490 Standard Guide for Measurement of Particle Size Distribution of Nanomaterials in Suspension by Photon Correlation Spectroscopy (PCS)
- E2865 Standard Guide for Measurement of Electrophoretic Mobility and Zeta Potential of Nanosized Biological Materials
- E2864 Standard Test Method for Measurement of Airborne Metal and Metal Oxide Nanoparticle Surface Area Concentration in Inhalation Exposure Chambers
- E2524 Standard Test Method for Analysis of Hemolytic Properties of Nanoparticles
- E2526 Standard Test Method for Evaluation of Cytotoxicity of Nanoparticulate Materials in Porcine Kidney Cells and Human Hepatocarcinoma Cells

- E2535 Standard Guide for Handling Unbound Engineered Nanoscale Particles in Occupational Settings
 - E3025 Standard Guide for Tiered Approach to Detection and Characterization of Silver Nanomaterials in Textiles
 - E2996 Standard Guide for Nanotechnology Workforce Education in Health and Safety
- 英國 Teddington 國家物理實驗室高級研究科學家 Charles Clifford 就「ISO TC229 Standards」主題進行演講，提到 ISO 標準可以支持奈米技術應用相關的立法和監管工作。ISO TC229 成立於 2006 年，主要負責奈米技術國際標準制定工作，下設三個工作小組，包括：奈米術語、奈米測量與表徵及奈米環境、健康與安全。此外會與其他委員會橫向溝通，如 ISO TC201（表面化學分析），ISO TC24 / SC4（粒子表徵）和 ISO TC202（微束分析），同時也與其他標準制定機構或委員會共同合作，建立一致的標準來面對可能的挑戰。
- USP 科學家 Kahkashan Zaidi 就「USP Standards-setting Structure and Processes」主題進行演講，提到美國藥典委員會是一個非營利的科學組織，制定聯邦認可的藥物(包括原料藥和製劑)、食品成分及膳食補充劑等之相關標準。美國藥典自 1820 年起持續制定標準，目前美國藥典在全球有超過 130 個國家的製造商與主管機關採用。FDA 和其他政府機構的代表均有參與專家委員會和專家小組會議，使政府工作人員和專家委員會之間能有良好的互動及交流。USP 標準制定過程如下圖所示：



(摘錄自 Kahkashan Zaidih 簡報)

- 歐洲藥典部門官員 Julia Maier 就「The European Pharmacopoeia: Setting Standards for Nanomedicines」主題進行演講，提到歐洲藥典為歐盟內所有醫療產品之共同性標準，在 37 個歐洲國家具有法律約束力，同時在全球有 100 多個國家採用該標準。目前在市場上含有奈米材料的醫藥產品數量正逐漸增加，其在醫療保健中的用途包括標靶藥物傳輸，再生醫學和診斷。奈米材料的使用可能影響藥物產品的生體可用率和藥物動力學，但也可增強其可製造性。由於奈米材料具有特殊尺寸和表面性質，因此藥物產品中奈米材料質量的控制相當重要。歐洲藥典針對奈米材料相關標準概況如下圖所示：

Substance monographs	General methods
e.g.	e.g.
A Iron sucrose concentrated solution (2753), draft stage	2.9.31 Particle size analysis by laser light diffraction, published
B Egg phospholipids for injections (2315), will be published in Ph. Eur. 9.2	D 2.9.50 Particle size analysis by dynamic light scattering, draft stage
Soya phospholipids for injections (2316), Pharmeuropa 27.1	
C Pegfilgrastim (2889), Pharmeuropa 28.2	

(摘錄自 Julia Maier 簡報)

- 美國 FDA 官員 Hany Demian 就「Use of Standards by the U.S. Food and Drug Administration (FDA)」主題進行演講，提到標準是工業和 FDA 工作人員的寶貴資源，標準的使用可以提高風險的可預測性，簡化上市前審查，在確保產品安全有效下加速產品上市時程。另，使用具一致性的標準也可促進國際調和，幾十年來，FDA 一直支持並受益於標準的開發和使用，截至 2016 年，超過 700 名 FDA 代表，參加了 120 個標準制定組織下的 1000 多個委員會所舉辦的相關活動，至今，相關的奈米標準料庫如下圖所示：

FDA Standards Database: Nano			
SDO	Committee	Subcommittee	Working Group
AAMI	BE, Biological Evaluation Committee		WG 17 Nanomaterials
ASTM	E56 Nanotechnology	E56.01 Informatics and Terminology	
ASTM	E56 Nanotechnology	E56.02 Characterization: Physical, Chemical, and Toxicological Properties	
ASTM	E56 Nanotechnology	E56.03 Environment, Health, and Safety	
IEC	TC 113 Nanotechnology standardization for electrical and electronic products and systems		
ISO	TC 194 Biological Evaluation of Medical Devices	SC 1 Tissue Product Safety	WG 17 Nanomaterials
ISO	TC 217 Cosmetics		WG 7 Sunscreens WG 8 Nanomaterials
ISO	TC 229 Nanotechnologies		JWG 2 Measurement and characterization
USP	General Chapters - Chemical Analysis	JSC-(Chemical Analysis, Dosage Forms, Physical Analysis): Nanotechnology	
USP	General Chapters - Dosage Forms	JSC-(Dosage Forms, Physical Analysis, Chemical Analysis): Nanotechnology	
USP	General Chapters - Physical Analysis	JSC-(Physical Analysis, Dosage Forms, Chemical Analysis): Nanotechnology	

(摘錄自 Hany Demian 簡報)

(三) Advances in Nanotechnology-Derived Medical Devices

奈米材料已經應用在醫療器材中，而有更多應用奈米技術的醫療器材正在開發或進行臨床試驗。這部分會議是來自監管機構、公司和大學的演講者分享相關產品的發展現況。

- 美國 FDA 科學和工程實驗室毒理學家 Peter L. Goering 就「Evaluation of immobilized surface nanostructures for safe and effective tissue-material interactions for medical devices」主題進行演講，提到儘管奈米毒理學研究主要集中於經由吸入，攝入和皮膚暴露途徑吸收的奈米顆粒，但是表面奈米結構（例如納米孔，納米柱，納米花紋，納米膜/塗層）對組織的影響及交互作用也逐漸受到重視。近年來，許多的研究利用奈米特殊的表面性質，改變醫療器材的設計以提升效能，例如更好的整合（牙科植入物），更快的再生（組織工程醫療產品），更快的修復（皮膚）或強化抗菌效能（導管和傷口敷料）等，惟與細胞組織接觸的醫療器材，是否會引起不好的生物效應仍須進一步探討。因此為確保奈米技術應用在醫療器材產品的安全性及有效性，建立相關物化特性分析方法及生物相容性評估方式是一重要課題。
- 美國 FDA 生物製劑評估和研究中心（CBER）實驗室主任 Indigo Hewlett 就「Nanotechnology Assays for Pathogen Detection」主題進行演講，提到 CBER 利用奈米顆粒探針檢測 HIV，流感和炭疽致死毒素抗原，結果可有效提升檢測速度，同時靈敏度可達 pg/mL 等級。另，奈米材料批次間的一致性和

生物共軛過程將會顯著影響奈米顆粒探針的準確性和可重複性。因此控制奈米材料製備過程，將可提高奈米技術應用於體外診斷試劑產品的品質。

- 荷蘭國家公共衛生和環境研究所 (RIVM) 高級科學家 Wim De Jong 就「Risk assessment for nanomaterials in medical devices」主題進行演講，提到奈米技術已廣泛的應用到各領域，包括醫療器材等生醫產品，惟對於奈米之潛在風險仍存在一些不確定性。目前在歐洲市場應用奈米技術之醫療器材以牙科占最大數量，而奈米材料也經常用作植入物的塗層以改善組織整合或使用奈米銀以達到抗菌效能。目前國際間有關醫療器械生物性風險評估均是採認 ISO 10993 醫療器材生物相容性評估，之後將增列 10993-22 醫療器械中奈米材料的指導性文件，而 2015 年 SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks) 委員會在「Guidance on the Determination of Potential Health Effects of Nanomaterials Used in Medical Devices」意見中，建議依據目前現有的知識，對於含奈米材料的醫療器材的風險評估，必須採用逐案的方法，並提出分階段方式評估奈米材料在醫療器械中的使用風險，以避免不必要的測試。評估內容包括曝露（顆粒釋出），分佈和持續性，危害評估（毒理學評價）和劑量反應評估，最後是風險表徵/風險評估。
- 瑞典烏普薩拉 (Uppsala) 大學醫院麻醉和重症監護室系教授 Hari Sharma 就「Neurotoxicity of functionalized Gold and magnetic Iron oxide nanoparticles」主題進行演講，提到金奈米粒子 (AuNP) 和磁性氧化鐵奈米粒子 (MIONP) 已用於阿茲海默症，帕金森氏症，中風及其他神經疾病的藥物傳輸，然而，對於這些 NP 的神經毒性作用仍然不清楚。講者探討了施藥途徑、粒徑大小與神經毒性的相關性，發現 AuNPs 誘導的神經毒性與粒徑大小呈負相關，即較小的 NPs 可能比較大尺寸的 AuNP 或 MIONP 更具明顯的神經毒性作用。而共同施用神經保護藥物，例如 cerebrolysin (2.5 mL/kg, i.n.)，則顯著降低 AuNP 或 MIONP 誘導的神經毒性。
- 大陸國家奈米科學中心 (NCNST) 謝黎明研究員就「Nanosilver standards and toxicity evaluation」主題進行演講，提到奈米銀在醫療器械中具有廣泛的應用，至今大陸至少有 5 項含奈米銀的醫療器材被核准。而該中心已建立「奈米生物醫學標準化綜合評價體系」，並發布 2 項奈米銀的物理化學特性之中國國家標準，完成 AgNP-PVP-20 及 AgNP-CIT-20 體外生物安全性評估報

告。依據所建立的評估體系，可以得到具重複性的毒性評估數據。

(四) Nanomaterials in Food and Food Contact Materials

這部分會議重點是討論食品/飼料產品，食品接觸材料中的奈米材料及其潛在的安全問題，包括對微生物的影響。來自國際管制機構和公共衛生機構的演講者討論在食品 and 食品接觸材料中使用奈米材料的相關問題。

- 奈米科技之發展迅速，除應用於醫藥領域產品、化粧品及醫療器材之外，在食品領域之應用亦具潛力。因此，主辦單位於大會中設有一專題演講時段，針對應用於食品及與食品接觸物質(如食品容器)之奈米物質，討論相關法規、安全性評估及奈米性量測等議題。
- 美國消費者產品安全委員會(US Consumer Product Safety Commission, CPSC)的主管 Treye Thomas 就「Characterization of potential migration of nanoparticles from food contact materials」主題進行演講，提到其與美國 FDA 實驗室進行一項合作研究，針對廚房炊具、餐具、食品儲存盒等可能含有奈米物質且會與食品接觸之產品，進行遷移/釋出(migration/release)試驗，觀察此類食品接觸材料(food contact materials)是否會遷移/釋出奈米粒子，其認為此係此類產品安全性評估之重點項目。此項研究針對美國國內以及進口之相關產品宣稱含有「奈米銀(nanosilver)」者，進行溶出試驗，結果全數未在溶出液中檢測到奈米銀之存在。
- 德國官方風險評估單位的主管 Albert Braeuning 就「Uptake and transport of orally ingested silver nanoparticles in vitro and in vivo」主題進行演講，提到有鑑於目前市面上有愈來愈多會與食物接觸之產品可能因抗菌考量會添加奈米銀，但是相關之口服途徑吸收及毒理研究資料仍相當有限，因此該單位在此研究中分別以體內及體外試驗探討奈米銀粒子之吸收情形。在體內試驗部分，將奈米銀粒子分別以管餵及靜脈注射方式給予大鼠，觀察在體內之吸收、分布、排除等情況；在體外試驗部分，則以模擬人體腸道吸收之 Caco-2 細胞模式進行，搭配元素分析儀及穿透式電子顯微鏡進行量測分析。結果發現奈米銀粒子能維持奈米等級到達胃腸道上皮細胞；在生物可利用率評估部分，奈米銀粒子受到腸道黏膜屏障之限制，僅有一小部份粒子能通過腸道黏膜屏障而具有生物可利用性，不過講者認為若提高管餵劑量及延長暴露時間就有可能增加生物可利用率。

- 加拿大衛生部(Health Canada)毒理研究單位之 David Lefebvre 就「Safety assessment considerations in food: gastrointestinal digestion and absorption methods; and immuno-toxicology of carbon black nanoparticles」主題進行演講，提到新穎性食品添加物(novel food additives)須進行上市前之安全性評估(pre-market safety assessment)，該單位與國際相關單位合作研究針對與食品有關之奈米粒子的胃腸道消化吸收評估試驗方式，結果發現並不需特別研擬一套針對奈米粒子的胃腸道消化吸收評估試驗方式，使用現有的一般物質的胃腸道消化吸收評估模式亦適用於奈米粒子，定量及穩定性均佳。另，該單位亦做了一些碳黑奈米微粒之免疫毒性研究，講者提到與食品接觸之塑膠類包裝材質若含有碳黑奈米微粒，則其是否會遷移至食品值得留意。
- 美國 FDA 的實驗室專家 Thilak Mudalige 在「Asymmetric flow field flow fractionation hyphenated ICP-MS for quantification of silver nanoparticles and silver speciation: application for nanoparticles with protein corona」主題中提到，目前奈米銀在相關消費產品中廣泛被使用，然而要定量檢驗出產品中含有之奈米銀微粒，極具挑戰性。該團隊建置一套分析平台，利用不對稱場流分析儀(Asymmetric flow field flow fractionation, AF4)串接電漿質譜儀(ICP-MS)，除可定量至 ppt 濃度等級，還能分析粒徑大小、表面塗層以及可區分銀元素與銀離子。
- 筆者口頭發表「Physical-Chemical Characterization of Nanoparticles in Foods」，介紹本署近幾年在此領域之研究成果，主要針對奈米鈣、奈米鐵、奈米珍珠粉及添加於口香糖及糖果中的奈米二氧化鈦等，進行粒徑大小等物理化學特性量測方法之研擬、辦理實驗室間方法比對試驗，並進行市售產品之量測。本研究參考 ISO/TR 13014: 2012「奈米技術 - 奈米物質在進行毒理評估時所需進行之物化特性分析」指引，針對上述奈米物質分別進行粒徑大小、粒徑分布、表面電位、形狀、組成元素、聚集度及表面積等項目進行方法研擬及產品量測，所使用之儀器包括動態光散射粒徑分析儀、穿透式電子顯微鏡、掃描式電子顯微鏡、表面電位分析儀及比表面積分析儀等，量測結果發現部分產品之粒徑並未落在奈米等級，而是僅落在次微米等級。此篇口頭發表之內容受到與會專家之肯定，會後有多位專家與筆者就研究內容交換意見、交流討論，也建立了相關人脈。

(五) Nanomaterials in Personal Care Products

奈米材料已廣泛應用於個人護理產品，例如防曬劑和化粧品，但是關於這些產品和新產品的安全性相關問題仍然需要重視並探討。來自政府監管和研究機構及產業的發言人將分享目前相關研究和監管環境。

- 美國化粧品管理單位的主管 College Park, MD 在「FDA regulatory perspective on cosmetic products safety and regulations」主題中提到，美國化粧品管理除了色素外，上市前均不需要核准，化粧品製造業者並不需要提交任何資料，包括毒理試驗的結果給 FDA，然而化粧品不得摻假或是標示不實，製造或經銷業者對產品的安全及標示負有法律責任。近年來化粧品產業更趨全球化，因此國際間科學及法規相互交流也更趨重要。目前國際間已有部分區域禁止化粧品使用動物試驗，惟關於體外試驗作為體內試驗的替代，以評估化粧品成分和產品的安全性相關的有效性數據仍不多。這將會影響奈米材料應用到化粧品產品的安全性評估。
- 歐盟 JRC 的主管 Birgit Sokull-Kluttgen 在「Cosmetic Products: EU Regulatory Landscape」主題中提到，歐盟化粧品法規(Regulation (CE) No.1223/2009)於 2013 年 7 月 11 日正式實施，主要是為了確保市售化粧品品質安全，以保護消費者的健康。而其中有關奈米材料的相關管理規定列於 Article 16，包括上市前 6 個月需至化粧品登錄入口網站(Cosmetics Products Notification Portal, CPNP)系統登錄，產品標籤或包裝上，在奈米材料成分上標示 nano 字樣及產品負責人需特別注意產品的安全性評估等。而 Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS)發布了化粧品中奈米材料安全評估指引，並陸續依據該指引進行並發布二氧化鈦、氧化鋅及碳黑等奈米材料之安全性評估報告。
- 美國環境工作組織(Environmental Working Group, EWG)的科學家 David Andrews 在「Use EWGs Skin Deep database to investigate the use of Nanomaterials in personal care products」主題中提到，該組織的 Skin Deep database 於 2004 年啟用，可提供消費者查詢個人護理產品中所使用的成分及該組織對市售產品評估之建議。該組織係透過產品標示成分的科學數據與法規資料庫比對，以評估產品中是否可能含有有毒化學物質。至今該資料庫已收載超過 6 萬項產品及 8500 種成分。惟目前有關使用奈米材料的個人護理產品，由於標示不完全，將影響相關產品的評估。

- 英國 PETA International Science Consortium Ltd.的技術專家 Monita Sharma 則口頭發表「Nanomaterials and in vitro tests」提到，奈米材料已廣泛的使用到消費商品，因此其對生物和環境的影響應進行充分評估。奈米材料可以由各種材料製造，具有不同的形狀和尺寸，並且具有獨特的表面特性。另，奈米材料也可因製造過程或最終產品其他成分組成的影響而改變，例如團聚，溶解和表面性質的變化，由於待測材料數量相當龐大，因此使用傳統的動物試驗方法測試每種類型和形式的奈米材料是不可行的，而體外試驗方法則提供有效的解決方案。執行體外試驗方法需要考慮幾個參數，包括特定奈米材料之物化特性及使用公開可用的資訊，標準作業程序，人才培訓等。
- 美國 National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS)的主管 Srikanth Nadadur 以「What did we learn on Nano Silver? A perspective from NIEHS Nano Health Implications Research Consortium」提到，NIEHS 奈米技術環境健康和安全管理研究的總體目標是全面了解工程奈米材料（ENM）在生物界面的相互作用。在過去六年中，NIEHS 支持十多家學術機構的研究，重點是開發具確定的物理化學特性的二十多種 ENM 的生物反應概況。而廣泛被研究的是 20 nm 和 110 nm 的銀奈米材料，具有檸檬酸鹽和聚乙烯吡咯烷酮（PVP）表面塗層。
- 筆者口頭發表「Characterizing Titanium Dioxide and Zinc Oxide Nanoparticles in Sunscreens」，介紹本署近幾年在此領域之研究成果，主要針對防曬化妝品中二氧化鈦及氧化鋅奈米微粒，進行粒徑大小等物理化學特性量測方法之研擬、辦理實驗室間方法比對試驗，並進行市售產品之量測。本研究參考 ISO/TR 13014: 2012「奈米技術 - 奈米物質在進行毒理評估時所需進行之物化特性分析」指引，利用雷射掃描共軛焦顯微鏡、原子力學顯微鏡、X 光繞射儀、掃描式電子顯微鏡及穿透式電子顯微鏡等儀器，評估其用於量測市售不同劑型防曬乳(包括乳液、乳霜及噴霧劑型)中奈米二氧化鈦及氧化鋅微粒大小之適用性，並依據產品特性分別使用穿透式電子顯微鏡搭配新型濕式及乾式微晶片電子顯微鏡樣品槽技術建立市售化妝品中奈米二氧化鈦及氧化鋅聚集度之檢驗方法。量測結果發現大部分產品之粒徑均落在奈米等級，而實驗室間比對也獲得一致性之量測結果。

三、綜合討論

各國專家針對奈米性量測技術部分做了一些細部討論，主要重點如下：

1. 專家一致認為產品中奈米微粒之物理化學特性相當重要，因其會影響產品性能、品質及安全性，也因此不論是美國 FDA、歐盟或是我國所訂定之奈米產品申請作業指引中，皆要求業者需檢附相關試驗結果資料供審查。
2. 雖然困難，但粒徑量測標準方法及標準參考物質之建立為重要課題；除了粒徑之外，界面電位之標準參考物質亦需建立。
3. 奈米量測方法也需如同化學或微生物檢驗方法，要注重量測方法之確效(validation)評估，例如準確度(accuracy)、靈敏度(sensitivity)、專一性(specificity)及再現性(reproducibility)等，也要注意品保數據。
4. 電子顯微鏡下量測顆粒粒徑時，可分別量測顆粒之長邊及短邊粒徑，取其平均值；另，針對單一顆粒(primary particle)及團聚之顆粒(aggregate/agglomerate particles)，應分別量測粒徑及呈現數據，較為客觀。
5. 數目平均粒徑與體積平均粒徑之量測方法不同，量測結果差異大，需留意。
6. 國際間對於粒徑量測之規範，多要求須使用兩種以上不同儀器進行量測，以增加客觀性。但使用動態光散射粒徑分析儀(DLS)與使用電子顯微鏡針對同一樣品之量測結果可能會有差異，通常 DLS 之粒徑量測結果會大於電子顯微鏡量測結果，但專家認為這是因為儀器原理之不同，前者量的是水合半徑(hydrodynamic diameter)，與後者不同。不過專家認為最好兩者都量測，因為具有不同之參考價值。
7. 相較於平均粒徑之量測結果，粒徑分布圖更為重要，量測顆粒數愈多所製作出之粒徑分布圖愈具有代表性。
8. 樣品前處理影響結果甚大，如奈米懸浮液樣品是否要添加界面活性劑、是否經過離心步驟等。
9. 比表面積之量測也很重要，歐盟於 2011 年之文件中指出即使某產品之平均粒徑大於 100 nm，但若比表面積大於 $60 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ 仍應視其為具有奈米特性之物質。
10. 強調國際合作之重要性，建議國際間多舉辦實驗室間比對試驗，以確保量測方法之可行性及正確性。

四、壁報論文展示

本次壁報論文共計 37 篇，內容涵蓋奈米技術於藥品、醫療器材、食品及化粧品之應用，奈米物化特性量測技術及毒性評估等。以下就瀏覽部分重點摘錄如下：

- 來自美國 FDA Arkansas Regional Laboratory 的研究人員利用 X 射線螢光光譜法(portable X-ray fluorescence spectroscopy, pXRF)快速分析定量市售防曬產品中的無機防曬成分二氧化鈦(TiO₂)及氧化鋅(ZnO)，並與感應偶合電漿質譜儀(ICP-MS)做比較，結果二者有良好的相關性，方法的定量極限分別為 TiO₂：0.4～14.23%，ZnO：1.0～23.90%。而使用穿透式電子顯微鏡(Transmission electron microscopy, TEM)、掃描式電子顯微鏡(Scanning electron microscopy, SEM)量測市售防曬產品中 TiO₂、ZnO 的粒徑大小，發現其均介於 1-100 nm 間。另，建立高效液相層析儀搭配蒸發光散射檢測器(HPLC-ELSD)可成功分析奈米微粒表面披覆物質聚二甲基矽氧烷(Polydimethylsiloxane, PMDS)的含量。
- 來自美國 NIST 的研究人員利用 Single Particle ICP-MS 測量奈米微粒的粒徑及粒徑分布，並探討基質效應及方法確效。對於奈米粒徑的量測，常使用的方法包括 TEM、SEM 及動態光散射儀(dynamic light scattering, DLS)，而原子力顯微鏡(Atomic Force Microscopic, AFM)與奈米粒子追蹤分析儀(Nanoparticle Tracking Analysis, NTA)也是常使用之分析儀器；而不同的儀器因其設計原理及操作方式不同，各有其使用限制，仍必須依據奈米微粒之性質及所在基質環境選擇適當的量測方法。而 ICP-MS 以往主要用於濃度分析，這篇研究則直接以 Single particle ICP-MS 分析檢體中的奈米微粒粒徑及粒徑分布，使用 NIST 8012 及 8013 奈米金微粒作為參考物質，並同時使用 SEM 檢測，比較二者檢測結果顯示具有良好的相關性。
- 來自美國材料測量實驗室(Material Measurement Laboratory, MML)的研究人員則利用 X 光繞射儀(X-ray diffractometer, XRD)、TEM、X 射線光電子能譜儀(X-ray photoelectron spectroscopy, XPS)及電子能量損失光譜儀(electron-energy loss spectroscopy, EELS)量測氧化鈾(CeO_{2-x})之奈米微粒物化特性，同時利用 *Caenorhabditis elegans* 系統，探討氧化鈾物化特性對生物及環境的影響。
- 來自美國 FDA 分子病毒學實驗室(Laboratory of Molecular Virology)的研究人

員利用奈米技術應用於愛滋病毒(人類後天免疫不全病毒 Human Immunodeficiency Virus, HIV)的檢測。其建立 2 種方式, 1 種是將鎔(Europium)摻雜於二氧化矽奈米粒子(SNIA), 另 1 種則將鎔奈米粒子包覆於聚苯乙烯(ENIA), 結果二者分析靈敏度分別為 0.3 pg/mL 及 0.5 pg/mL, 有效提升愛滋病毒體外診斷試劑的效能。

- 來自美國 FDA 分子病毒學實驗室及科學暨工程實驗室的研究人員利用 DLS、TEM 及毛細管電泳(capillary electrophoresis, CE)監控奈米微粒粒徑、粒徑分布及表面電荷以最適化 streptavidin 與 Europium 奈米粒子(EuNP)生物結合的方法, 得到品質穩定的 EuSA 產品, 提升愛滋病體外診斷試劑的檢測效能。

肆、心得及建議

- 一、國際法規科學高峰會(Global Summit on Regulatory Science, GSRS)每年選定一項國際間重視之大主題, 邀請多國政府機關及專家學者與會討論。今年選定奈米科技之標準與應用做為主題, 也足見國際間對於此新興科技應用於藥品、化粧品、醫療器材及食品等領域之重視。參加完為期三天、內容豐富多元的會議, 了解美國、歐盟、日本等先進國家近年針對相關奈米法規、安全性評估及量測技術等積極發展, 各國皆希望未來能加強國際合作, 讓相關法規及量測方法等能夠盡可能調和。
- 二、此行結識包括主辦單位美國食品藥品管理局(Food and Drug Administration, FDA)以及歐盟執行委員會(European Commission, EC)、歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)、歐洲食品安全局(European Food Safety Authority, EFSA)等官方機構負責奈米相關業務之主管, 建立人脈, 未來可藉由邀請其來台演講或派員赴其單位參訪等做法, 持續與之維繫友誼。未來若有相關奈米國際研討會建議可持續派員參加, 有助掌握奈米技術及法規管理最新動態, 確保我國做法與國際接軌。
- 三、本署於會議上發表 2 篇口頭論文, 主題為「Physical-Chemical Characterization of Nanoparticles in Foods」及「Characterizing Titanium Dioxide and Zinc Oxide Nanoparticles in Sunscreens」, 展現本署在奈米領域之具體成果, 除了提升本署在相關領域之國際能見度, 未來仍需持續掌握國際發表之機會, 亦可促

進國際交流合作。

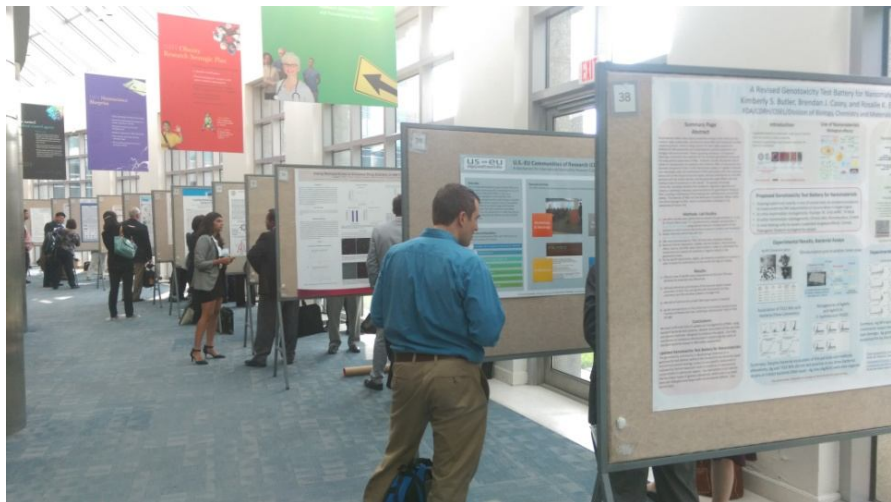
四、目前國際間仍持續針對奈米法規及檢驗技術進行相關研究，而本署自 98-103 年執行奈米國家型科技計畫後，也陸續發布了相關指引，包括「鑑別奈米醫療器材參考指引」、「奈米食品申請作業指引」、「含奈米成分化粧品風險評估指引」及「含奈米物質食品器具容器包裝申請作業指引(草案)」等，而相關的檢測也公開「奈米碳酸鈣及奈米珍珠粉之粒徑量測方法」及「化粧品中二氧化鈦奈米微粒之粒徑量測方法」等建議檢驗方法，惟奈米科技日新月異，國際法規及標準仍不斷更新，如歐洲藥典、ISO 10993 均將增列奈米相關的檢測方法，有鑑於此，本署仍應持續關注國際間奈米技術於藥品、醫療器材、食品及化粧品的發展，以掌握最新動態與國際接軌。



大會場地－美國國家衛生研究院(NIH)內的 Natcher Auditorium



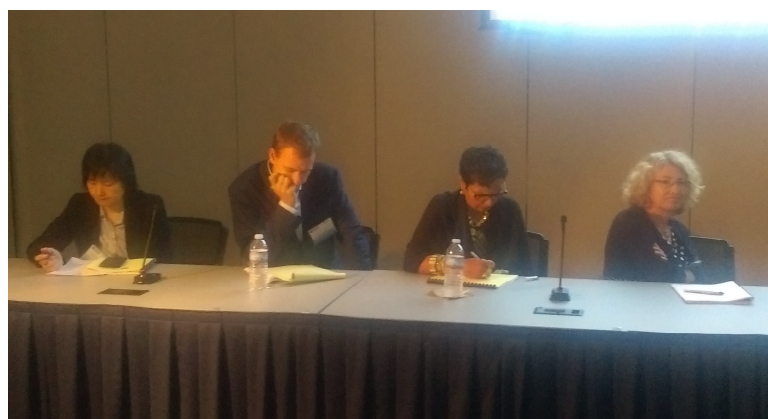
大會演講廳



壁報論文展示區



筆者與大會主席、美國 FDA 奈米業務主管 Dr. Anil Patri 於會場合影



筆者進行口頭論文發表及參加綜合座談