

出國報告（出國類別：會議）

赴美國華盛頓全球科學規範高峰會
(Global Summit on Regulatory Science)
舉辦之「奈米標準及應用
(Nanotechnology Standards and
Applications)」會議

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：李啟豪科員

派赴國家：美國

出國期間：2016/9/5-12

報告日期：2016/10/4

摘要

全球科學規範高峰會隸屬於美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)，為一國際會議單位，辦理相關研討會，邀集各國專家進行討論，研擬新穎性科技的管理規範，包括奈米科技、個人化醫療、影像科技、生理轉譯科學、醫療安全及食品安全等。「奈米標準及應用(Nanotechnology Standards and Applications)」會議討論目前國際間對奈米科技的管理規範、研究及標準發展趨勢，討論議題包括：

- 1.奈米科技在食品、新藥、學名藥、醫療器材及防曬用品之應用，其標準及檢測方法之建立；
- 2.奈米物質的特性檢測方法的發展；
- 3.奈米物質的安全性評估等。

本次會議對奈米科技在食品、藥品、醫療器材及化粧品等上的技術發展、政府管理策略及法規進展進行討論。為因應奈米科技的快速發展，發展管理策略及相關標準有其必要，該會議分別由來自美國、歐盟、日本、中國大陸及我國之相關專家，介紹奈米科技在食品、藥品、醫療器材及化粧品於各國之最新趨勢、檢驗方法及管理規範之發展，並於每日講演結束後，由與會人員討論奈米科技於各領域應用，需要優先進行研究之項目，以做為各國奈米技術管理模式精進之參考。

本署於 103 年 11 月 24 日公布的「奈米食品申請作業指引」，並於 105 年 5 月 17 日公開「含奈米物質食品器具容器包裝申請作業指引草案」，該會議有助瞭解國際間對奈米科技管理之現況與未來發展之趨勢，以做為本署「奈米食品」及「含奈米物質食品器具、容器、包裝」管理模式研擬及精進之參考。

目次

摘要-----	2
壹、目的-----	4
貳、過程-----	5
參、心得-----	14
肆、建議-----	15

附件 1 奈米標準及應用會議議程

附件 2 國際奈米技術管理規範、標準及相關聯結

附件 3 歐盟食品藥品安全局(EFSA)「奈米技術應用於農業、食品及飼料調查

(Inventory of Nanotechnology applications in the agricultural, feed and food sector)」

壹、目的

全球科學規範高峰會(Global Summit on Regulatory Science)舉辦之「奈米標準及應用(Nanotechnology Standards and Applications)」會議，討論目前國際間對奈米科技的管理規範、研究及標準發展趨勢，包括：奈米科技在食品、新藥、學名藥、醫療器材及防曬用品之應用，其標準及檢測方法之建立。

本次會議欲完成目標有：1.對業者、研究人員等利益相關者分享奈米科技應用、檢驗分析方法及管理規範的最新發展趨勢；2.確認目前發展相關檢驗分析方法、管理規範及應用之需求；3.確認管理規範發展與實際應用之適切性。

國際間持續進行奈米科技之開發，其應用範圍廣泛，除奈米科技帶來的創新及新效益外，各國均認為發展管理規範及相關檢驗分析方法，以配合奈米科技在藥品、化粧品、醫療器材及食品等領域之應用發展是必要的，藉由參加本次會議，期能瞭解奈米技術在食品領域管理規範之最新發展，對我國研擬相關管理規範及實務上管理方法有所助益。

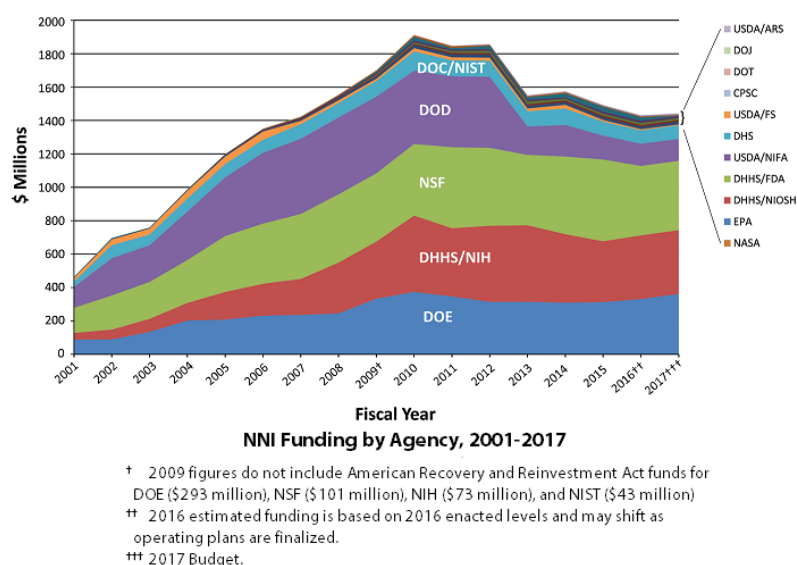
貳、過程

「奈米標準及應用(Nanotechnology Standards and Applications)」會議於 105 年 9 月 7-9 日由全球科學規範高峰會(Global Summit on Regulatory Science)假美國國家衛生研究院(National Institutes of Health, NIH)舉辦，議程包括奈米物質在藥品、食品、醫療器材及化粧品之管理規範、安全性評估、檢測方法及風險評估等議題進行專題演講及討論，共計辦理 50 場演講，現場並有壁報展示，議程及相關摘要內容詳如附件一，惟 9 月 8-9 日會議分別於不同場地同時進行，故 9 月 8-9 日僅能參加部分演講場次。

一、9 月 7 日演講內容簡述

(一) 美國藥物食品管理局對奈米技術之管理

美國藥物食品管理局(US Food and Drug Administration, USFDA)著重於奈米科技在醫療領域的應用，包括奈米物質在臨床醫療的應用及評估、個人化醫療及疾病的診斷等，2001-2007 年相關研究計畫的經費可達 10 億美元/年(圖一)。



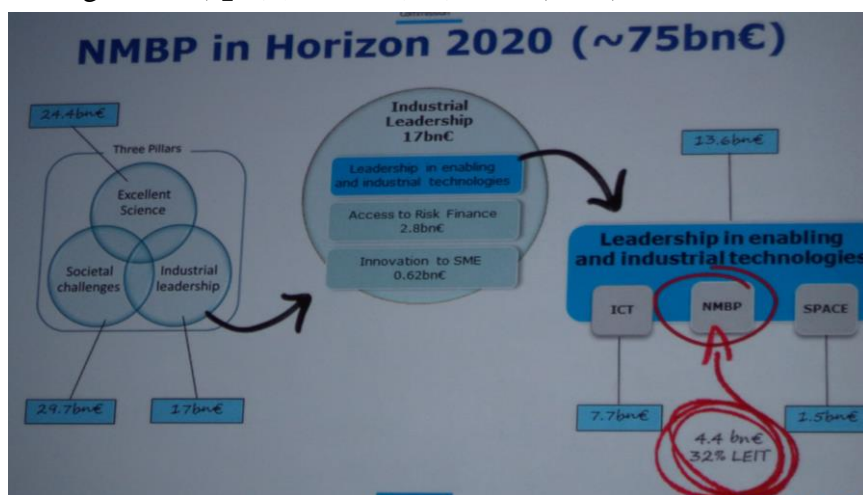
圖一 2001-2017 年美國在奈米科技研究投入資金(<http://www.nano.gov/node/1573>)

有關奈米技術在醫療及其他領域之應用，USFDA 已於 2006 年開始，進行奈米科技專案(Nanotechnology Task Force, NTF)，對 USFDA 管理的藥品、食品、醫療器材及化粧品使用奈米物質之安全性評估，並確認管理政策與奈米科技發展的差距，以建立各項改善方案。NTF 資助奈米技術之基礎研究、人員訓練與機構間或國際間專家合作網絡。目前 USFDA 已完成奈米科技在食品、化粧品應用之相關管理作業指引，亦有奈米物質應用於藥品之指引草案，有關 USFDA 對奈米科技之管理相關

規範及聯結，詳如附件 2 第 2-7 頁。

(二) 歐盟醫學技術的科學管理原則

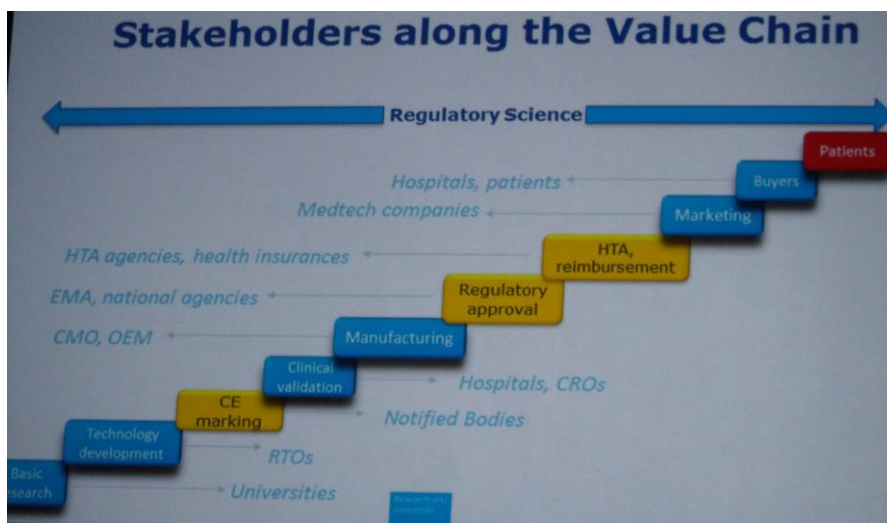
歐盟在新穎性科技的發展，主要架構在歐盟展望 2020(Horizon 2020)的專案計畫下，其中針對奈米技術則是在「奈米、先進材料、生物科技及先進製程等相關領域(Nanotechnologies, Advanced Materials, Biotechnology and Advanced Manufacturing and Processing, NMBP)」下提供經費進行研究(圖二)。



圖二 歐盟展望 2020(Horizon 2020)專案計畫架構

(<https://ec.europa.eu/research/participants/portal/desktop/en/funding/index.html>)

奈米技術在醫療領域應用等新穎性科學，歐盟在研擬相關管理規範上，需對該項技術價值鏈(Value Chain)上的利害關係人(stakeholder)進行通盤性的探討(圖三)，惟其中最重要考量點仍是病人。在新穎性科技的管理上，歐盟仍是稟持著透明、公開的原則，並充分的進行溝通，以兼顧創新發展及安全性。

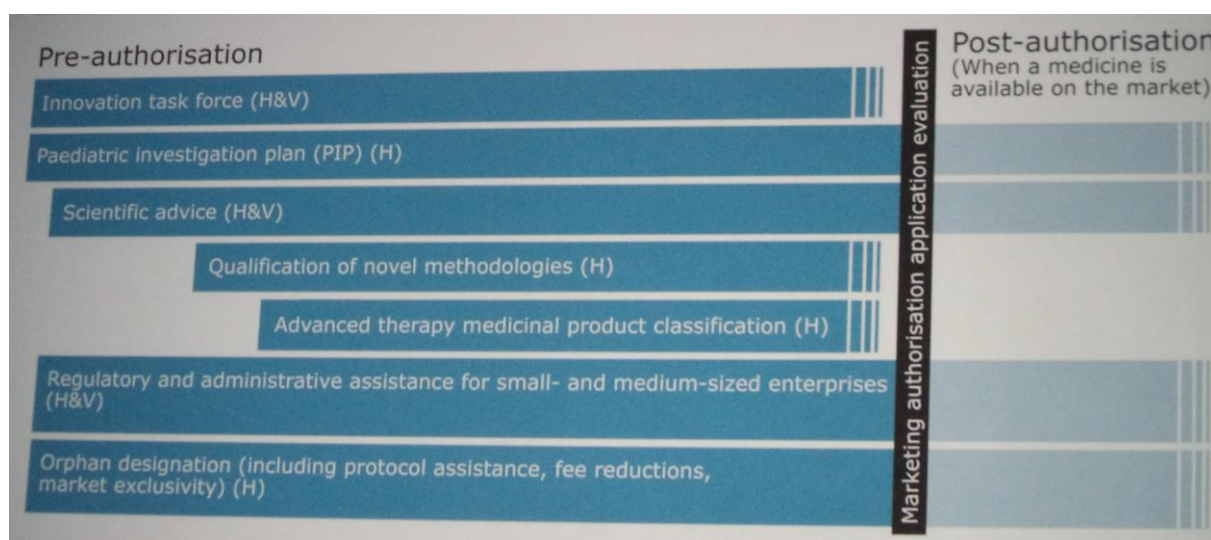


圖三 新穎性技術價值鏈及利害關係人(GSRs 2016)

(三) 歐盟奈米藥品相關規範

歐盟藥品的查驗登記及審查相關工作，主要由歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)進行，該局有 890 名雇員、約 4000 名相關領域專家，分別參與 7 個科學委員會與 28 個工作小組，有超過 1,000 件藥品被該局審查通過，目前有 1,995 項被審核通過藥品在歐盟市場販售。

EMA 對應用奈米技術的藥品產品，均要求需進行系統性的臨床試驗，當藥品成分含有奈米物質時(小於 1,000 nm)且具有特定的藥效或功能時，均需進行臨床試驗，各項試驗的執行均需符合歐盟的相關規定，申請者具備符合規定相關文件向該局提出審查，始有可能被該局審查通過。應用奈米技術等新穎性科技的藥品，EMA 可提供相關資源如圖四。



圖四 EMA 對新穎性藥品開發可提供資源(GSRS 2016)

(四) 歐洲食品安全局(European Food Safety Authority, EFSA)食品、農業及飼料中奈米物質的管理

EFSA 成立於 2002 年，目前位於義大利帕瑪市(Parma)，共有 450 名工作人員，其中 60 %從事科學相關工作，主要工作為進行風險評估，為一獨立科學機構。該機構共有 10 個專家小組，負責提供植物健康、植物保護、動物飼料、化學物質污染、食品添加物、食品包材容器具等 10 項相關領域，基於科學基礎的專業建議(圖五)。



圖五 歐洲食品安全局提供科學建議之領域類別

(http://www.efsa.europa.eu/interactive_pages/scientificprocess/ScientificProcess)

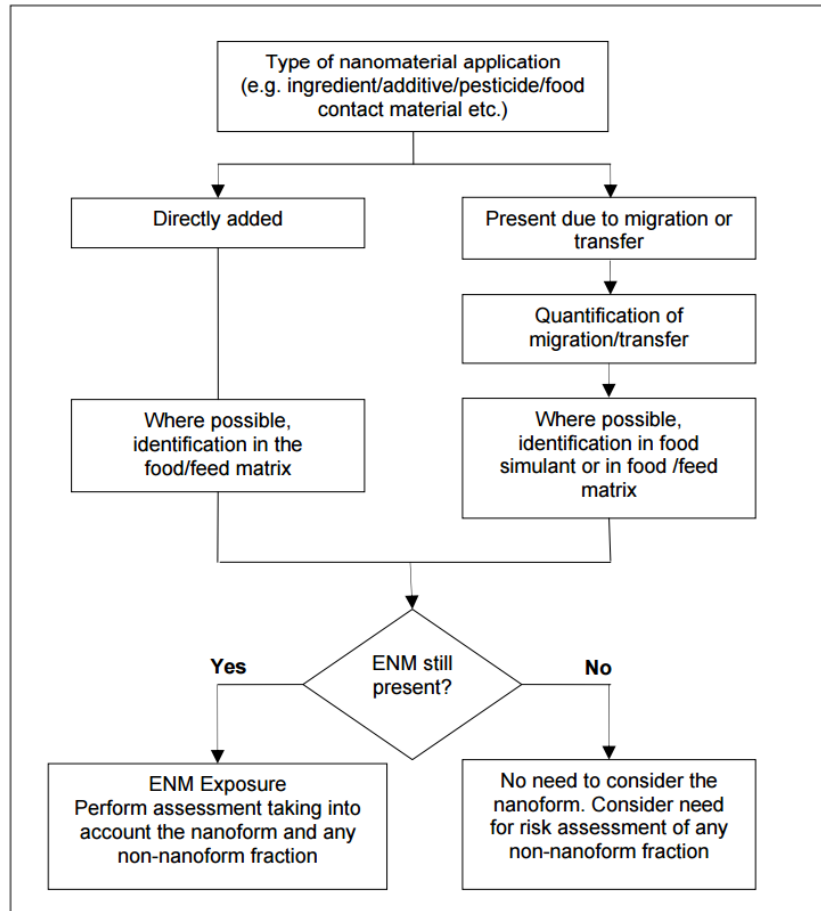
奈米技術在食品相關領域的應用，歐盟把其產出之食品或食品接觸物質等，均歸類為新穎性食品(Novel Foods)，申請者應在審查文件上詳細述明應用何種奈米物質，並需進行暴露情境(exposure scenario)的分析，亦即評估奈米成分遷移入食品的方式及數量，自 2006 年迄今，EFSA 分別進行經奈米處理氮化鈦(Titanium nitride)、丙烯酸乙酯(ethyl acrylate)及氧化鋅(Zinc oxide)之風險評估。

此外，EFSA 認為在傳統製程中產生的奈米物質是較難以管理的，主要為難以瞭解這些產生奈米物質在產品或市場上實際存在情形，故在 2010 年啟動食品使用物質的再評估計畫(Re-Evaluation Program)，對 2009 年以前已核可使用的食品原料或添加物進行資料蒐集及評估，要求業者提供其生產物質相關資料，特別要求需提供產品的粒徑分佈相關資料，依據分析結果，EFSA 將提出各項管理建議，例如 EFSA 建議應限制二氧化鈦產品，其小於 100 nm 粒子的佔比。

藉由前述的再評估計畫，EFSA 發現對奈米物質的風險評估，常常缺乏充分的毒理與安全性資料，EFSA 在 2011 年提出「奈米物質風險評估指引文件(EFSA Guidance Document for Risk Assessment of Nanomaterials)」，提供開發奈米物質的風險評估可進行的評估模式，並提供 6 種暴露情境(圖五)，以做為風險評估應進行事項的判定基準。

EFSA 也在 2014 年進行奈米技術在農業、飼料及食品領域的調查分析，結果顯示奈米膠囊(nano-encapsulates)、銀及二氧化鈦的應用最為廣泛，該文獻內容詳如附

件 3。



圖五 EFSA 奈米物質暴露情境判定樹

(<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2140>)

(五) 日本奈米科技的管理模式

日本奈米科技的管理，主要針對藥品、化粧品及醫療器材，講者並未對奈米技術在食品相關領域的應用進行說明，日本目前對奈米科技在醫療領域的應用，類似歐盟在一個專案計畫下進行奈米醫藥的研究開發，開發成果及相關研究資料將提供予厚生勞動省進行審查，並據以訂定相關標準及法規(圖六)。

(六) 中國大陸奈米科技的管理模式

中國大陸國家納米科學中心主要進行奈米科技應用及檢測方法的開發，並參與國際標準的制定，已建立奈米物質的安全性評估方法、物理及化學檢測、粒徑分析方法等，與奈米氧化鐵、鐵粉、碳酸鈣及氧化鋁的規格標準及參考物質(Reference Materials)。

(七) 奈米參考物質(Nanoscale Reference Materials)簡介

為有效對奈米科技進行管理，奈米參考物質的製備是必需的，美國國家標準技



圖六 日本奈米藥品開發及管理模式 (GSRs 2016)

術研究所(National Institute of Standard and Technology, NIST)即在進行此項工作，開發各種不同粒徑大小的奈米金(10、30、60 nm)，並發展不同的分析檢測技術如原子力顯微鏡(AFM)、描掃式電子顯微鏡(SEM)及穿透式電子顯微鏡(TEM)等，並進行奈米金粒子在溶液中與其他成分結合與奈米金粒子在大鼠組織及血液中濃度分析等研究。

歐盟聯合研究中心(DG Joint Research Centre, JRC)亦在進行奈米參考物質的研究及開發，目前有奈米化二氧化鈦、氧化鋅、二氧化矽(Silicon Dioxide)、黏土(Clay)、氧化銻(Cerium Dioxide)及金等奈米參考物質，並有各項奈米粒子相關檢驗方法開發。

(八) 奈米物質標準的開發及確效

包括國際標準化組織(International Organization for Standardization, ISO)、美國材料和試驗協會(ASTM International, ASTM)、美國藥典(U.S. Pharmacopeial Convention, USP)與歐洲藥典(European Pharmacopoeia, EP)均投入奈米物質標準及相關檢驗方法的開發及確效，相關標準清單詳如附件 2 第 8-19 頁。

二、9 月 8 日演講內容簡述

(一) 奈米科技在醫療器材的應用

奈米技術在醫療器材的應用，包括體外檢測、體內成像、體內器材包覆、骨骼取代物、牙科材料、體內支架等，目前已有多樣產品上市，更有多項產品進行開發

研究當中，主要應用奈米物質如表一。

表一 醫療器材使用之奈米物質(GSRS 2016)

Device Type	Nanomaterial
Antimicrobial devices	Silver Nanoparticles, Sodium magnesium fluorosilicate
Dental devices	Silica NPs, Yttrium fluoride, Zirconia, Titanium, Titanium dioxide, Iron oxide, Urethane modified hybrid polymer, Calcium phosphate, hydroxyapatite, Calcium sulfate, & Silver nanoparticles
Orthopedic devices	Hydroxyapatite (HA) nanocrystals, Silver nanoparticles, Vitreous Carbon, Surface nanotexture, Titanium coating
Neurological devices	Iron oxide nanoparticles
Combination devices	Gold nanoshells with Silica core
General Hospital	Titanium dioxide

奈米技術在醫療器材主要應用的領域為體外或體內檢測方法的建立，例如利用奈米金粒子與特定 DNA 片段結合，用以檢測樣品中特定 DNA 的存在，可用於病原的檢測等。亦可提高敷料或器材表面的抗菌性，以減少醫療過程中的感染，另外則用於體內植入醫療器材的表面處理，例如在器材表面產生奈米鑽石結晶、多孔性奈米膜及奈米纖維等，使器材植入體內時有助於人體組織如肌肉及骨骼的吸附及癒合。

(二) 奈米科技在醫療器材應用的風險評估

隨著奈米科技的發展，截至 2015 年，共有 150 項奈米技術應用在醫療器材的專利被產出，而其中有 115 項已完成或正在進行臨床試驗，其中以牙科醫材為最大宗，也包括心臟、神經及骨科等醫材，應用奈米技術以模仿生物體的結構，提高生物相容性，以加速人體組織的癒合，或達到抑制病原菌的感染等目的。

而奈米技術，是降底特定物質的粒子大小，以提高該物質的表面積，在同時是否會提高該物質的毒性?講者認為開發具有新功能的產品，應同時評估其安全性及對人體健康的影響，兩者均應同樣重視，每一件奈米物質或新穎性物質的開發，均應視為個案進行完整安全性評估，並進行危害利益分析，以確保對人體、環境或生態的不良影響降至最低。

奈米物質的風險評估(Risk Assessment)機制，講者認為可以依照現行方式，依

據危害鑑定(Hazard Identification)、劑量效應評估 (Dose Response Assessment)、暴露量評估(Exposure Assessment)及風險鑑別(Risk Characterisation)程序進行，惟因奈米物質種類繁多、奈米處理後物質特性的轉變、奈米物質與其他物質作用複雜、奈米物質檢測或鑑別技術仍在持續發展，與安全性試驗的設計及執行方式等因素，造成目前在奈米物質的風險評估仍有許多知識缺口(Knowledge Gaps)。

亦有講者進行奈米金及磁化奈米氧化鐵粒子的神經毒性研究，該研究結果顯示，經破壞血腦障壁的大鼠，在注射奈米金及磁化奈米氧化鐵粒子後，對大鼠產生神經毒性，而注射非奈米金或磁化氧化鐵粒則無造成神經毒性。另一位講者則對奈米銀粒子風險評估模式進行分享，惟目前均以活體外模式進行評估，仍需發展動物實驗模式進行奈米風險評估。

(三) 奈米技術應用於食品領域之風險評估

講者認為奈米技術應用於食品相關領域的風險評估模式，仍可比較現行風險評估模式，亦需以個案方式(case by case)進行評估，並提分享對奈米二氧化矽及二氧化鈦的暴露分析相關研究，研究結果顯示，經餵食奈米二氧化矽或二氧化鈦的大鼠，均對大鼠肝功能造成影響。

另一講者分享建立奈米粒子在腸胃道消化及吸收的評估方法，結果顯示，經餵食奈米銀粒子的小鼠，99 %奈米銀子可被糞便排出，但仍可在器官、組織及血液中檢出銀粒子。另外也進行奈米碳黑粒子對小鼠免疫系統的影響，結果顯示經吸入或皮下注射奈米碳黑粒子與雞卵白蛋白後，奈米碳黑粒子會提高小鼠對雞卵白蛋白的過敏程度。

另外，亦有講者對奈米銀粒子對腸道菌相的影響進行研究，大鼠經餵食不同粒徑的奈米銀粒子，經分析腸道菌相的基因組成，結果顯示餵食奈米銀粒子大鼠腸道菌相產生顯著改變，且可偵測到銀離子的抗性基因，

(四) 食品中的奈米粒子檢測

本署研檢組對臺灣食品中奈米粒子檢驗的成果進行分享，該組檢測 17 件市售奈米珍珠粉產品，結果顯示所有樣品平均粒徑均為 200 nm，60 % 粒子為聚合狀態， ζ 電位(Zeta Potential)約-50 mV，表面積約 4-12 m²/g，不符國際間對奈米粒子的規範。另外也針對口香糖添加的二氧化鈦進行檢測，經測定 7 項口香糖產品，二氧化

鈦粒徑分布在 70-200 nm 間，並分別對其聚和程度及表面積等特性進行檢測。

另外，食品接觸物質中奈米物質遷移檢驗方法的研究，美國藥物食品管理局 (USFDA) 正持續發展中，初步研究成果顯示，奈米銀粒子可能因粒子表面氧化，釋出銀離子至食品中。

三、9 月 9 日演講內容簡述

(一) 奈米技術應用於化粧品管理模式

化粧品等個人照護產品在美國主管機關係為藥物食品管理局 (USFDA)，其管理模式與藥品不同，不需經過上市前審查，惟應確認產品之安全性與正確標示。目前 USFDA 對特定成分如化粧品中色素成分、防腐劑及防曬成分等均有相關規定，亦有明確規範不得使用於化粧品之特定成分如汞、雙硫酚等。化粧品業者如使用新穎性成分於化粧品中，應用充分安全性評估相關資料，確認其用於人體安全性後，始得用於化粧品的生產。

歐盟化粧品管理與美國類似，均有不得使用化粧品及限制使用於化粧品的物質清單，如有使用奈米物質等新穎性物質，均需確認其安全性及需要於產品上明顯標示。而奈米物質在歐盟均需先由歐洲化合物管理局 (European Chemical Regulation) 依 REACH 法規進行審核，確認其安全性，如該物質需用於化粧品，則由消費者安全科學委員會 (Scientific Committee on Consumer Safety) 進行審核，以提供該物質用於化粧品等個人照護用品風險評估專業建議。

(二) 化粧品中奈米物質檢測發展

由本署研檢組提供防曬乳液中奈米二氧化鈦及氧化鋅的檢測成果，使用穿透式電子顯微鏡及 X 光技術等，進行防曬乳液中奈米二氧化鈦及氧化鋅的鑑別，在 13 項市售防曬乳，其二氧化鈦及氧化鋅粒徑均小於 100 nm，目前該組與合作實驗室已有鑑別防曬乳中奈米二氧化鈦及氧化鋅之能力。

(三) 奈米科技在食品領域應用應建立的研究技術建議

本次會議在藥品、醫療器材、食品及化粧品相關議題演講結束，均會對各領域應建立研究技術進行討論，於 9 月 9 日下午由各議題討論主持人提出討論結果，其中有關食品領域，提出之建議如下：

1. 建立各項用於食品之奈米物質的基礎資料，如該物質參考物質的製備方法；自

食品中分離該奈米物質的標準方法；評估飲食暴露量的方法；在動物組織中的鑑別及定量方法。

2. 對奈米金屬粒子，特別是銀，應優先評估其氧化情況對人體健康的影響。
3. 建立食品中奈米物質的鑑別、遷移的標準檢驗方法。
4. 以現有 OECD 安全性評估試驗，應可用於奈米物質的安全性評估，但建議應進行長期的安全性評估，如完整生命週期飲食影響評估、世代間或生長影響評估等，且需評估奈米物質對環境或生態之影響程度。

參、心得

全球科學規範高峰會舉辦之「奈米標準及應用」會議，主要對奈米技術在藥品、醫療器材、食品及化粧品等領域的應用、檢測方法、風險評估及標準奈米物質的製備等議題進行討論，國際間奈米技術的發展仍處於成長階段，大部分與會專家均認為現有的安全性評估方法應可用於奈米物質的安全性評估，但對奈米物質在食品或生物組織的鑑別、分析方法仍需要投注資源進行開發，以因應奈米技術應用面的快速發展。

本署於 103 年 11 月 24 日公布的「奈米食品申請作業指引」，奈米食品的定義及安全性評估模式，即是參考歐盟的「食品或飼料生產供應鏈使用奈米科技之風險評估指引」，且以個案評估的模式進行奈米食品的安全性評估及分析模式。另，「含奈米物質食品器具容器包裝申請作業指引草案」亦於本(105)年 5 月 17 日公開徵求各界意見，亦是參考美國、歐盟等食品接觸物質相關規定，研擬前述草案，預計於本(105)年度公開「含奈米物質食品器具容器包裝申請作業指引」。

目前對應用奈米技術之新穎性食品、食品添加物與食品器具、容器及包裝材料，均已研擬相關申請作業指引，業者使用奈米物質於前述各項產品時，應依照指引提出各項安全性資料，以供本署進行評估其用於食品與食品器具、容器、包裝材料之安全性，以確保消費者之健康安全。後續將持續對指引進行溝通說明，使相關業者及從業人員對奈米科技的發展及安全性評估有充分認識，並持續蒐集國際間最新管理模式之發展，以精進我國奈米技術應用於食品或食品器具、容器、包材之管理模式。

肆、建議

目前國際間仍持續投入資源對奈米技術的應用、管理、檢驗及安全性評估方法等進行研究開發，建議我國可對奈米科技應用於食品領域之管理進行：(1)持續蒐集先進國家研究及規範相關資料，做為我國管理規範精進之參考；(2)進行「奈米食品申請作業指引」與「含奈米物質食品器具容器包裝申請作業指引」之溝通說明，使業者及相關從業人員對指引有充分之瞭解。