

出國報告（出國類別：研習）

赴日本國立保健醫療科學院
參加藥品相關檢驗分析技術研習

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：朱正明薦任技正、張靜嘉薦任技士

派赴國家：日本

出國期間：106年1月22日至1月26日

摘要

日本國立保健醫療科學院(National Institute of Public Health, NIPH)，為隸屬於厚生勞動省(Ministry of Health, Labour and Welfare, MLHW) 之試驗研究機關，其任務為醫療保健、公共衛生及社會福利相關之研究、教學與培訓，內容涵蓋健康政策評估、公共衛生與醫療保健推廣、衛生和社會服務、環境監測評估及流行病學研究等領域。

NIPH 設有六個研究部門及一資訊中心，其中「生活環境研究部(Department of Environmental Health)」，任務為分析生活環境中可能存在之健康危害因子，並提供相關數據資料以作為公共決策參考，該單位之研究主題包含菸品及電子煙產品相關試驗研究，為聯合國世界衛生組織之菸草試驗研究協力合作中心。

含尼古丁成分之電子煙產品於我國列屬藥品管理，亟需建置相關檢驗技術，為了解目前國際間該類產品檢驗技術之發展，本次行程主要至 NIPH 之「生活環境研究部」之實驗室，就電子煙產品暨菸品進行技術研究，研習電子煙及香菸煙流成分相關物質之分析技術及檢驗方法、儀器操作及國際檢測指引等，期間與日本研究人員進行討論交流，受益良多，有助於本署相關檢驗技術研究之發展。

目次

壹、目的	4
貳、行程紀要	5
參、研習過程重點摘要	6
肆、心得及建議	16
伍、附錄	18

壹、目的

近年來，電子煙成為全球新興公眾健康議題，各國管制上均面臨挑戰，衛生福利部自 98 年 3 月起將含有尼古丁成分之電子煙納入藥品管理，需申請查驗登記，若未經核准擅自製造、輸入、販賣或宣稱醫療效能者，則涉違反藥事法相關規定。電子煙若未含有尼古丁、電子煙外型似菸品形狀，則違反菸害防制法第 14 條規定。為了解目前國際間如何評估電子煙及二手煙霧對公共衛生及公眾健康所帶來的影響，並促進檢驗技術之國際交流及學習，本次派員出國研習國際間電子煙煙流成分及香菸菸流有害物質之分析技術與其結構鑑定、圖譜判定及相關精密儀器之最新檢驗方法技術、分析操作流程、相關技術指引以及國際間之檢測基準，以提昇國際間之競爭力。

本次出國計畫研習地點為日本國立保健醫療科學院(National Institute of Public Health, NIPH)，NIPH 隸屬於厚生勞動省(Ministry of Health, Labour and Welfare, MLHW)，其任務為醫療保健、公共衛生及社會福利相關之研究、教學與培訓，NIPH 設有六個研究部門及一資訊中心，內容涵蓋健康政策評估、公共衛生與醫療保健推廣、衛生和社會服務、環境監測評估及流行病學研究等領域。

本次參訪研習主要就該機關之「生活環境研究部」之實驗室，就電子煙產品暨菸品進行技術研究，研習電子煙煙流成分及香菸菸流有害物質之分析技術及檢驗方法、儀器操作及國際檢測指引等，將有助於提升本署相關檢驗能力以及促進國際間交流合作。

貳、行程紀要

赴日本國立保健醫療科學院參加「藥品相關檢驗分析技術」之行程如下：

1 月 22 日 啟程 台北 - 日本東京

1 月 23 日至 1 月 25 日 日本國立保健醫療科學院生活環境研究部研習

(地點：埼玉縣和光市)

1. 生活環境研究部部長 Dr. Kunugita 及 Dr. Ushiyama 等研究者專題研究介紹與討論。
2. 電子煙煙流成分及香菸菸流有害物質之檢驗分析技術實習。
3. 分享交流相關檢測經驗。

1 月 26 日 返程 日本東京 - 台北

參、研習過程重點摘要

一、研究機構介紹—日本國立保健醫療科學院

日本國立保健醫療科學院(National Institute of Public Health, NIPH) 為隸屬於日本厚生勞動省之國家級試驗研究機構，位於東京都埼玉縣和光市，成立於2002年4月，整合包括公共衛生研究所 (Institute of Public Health)、前國家衛生管理研究所 (National Institute of Health Services Management) 和國家傳染病研究所口腔醫學部 (Department of Oral Science in National Institute of Infectious Disease) 之部分單位，機構成立之宗旨為進行醫療保健、公共衛生及社會福利相關之研究、教學與培訓。NIPH目前共分為6個研究部門及1個資訊中心，約有80位研究人員。研究部門包含：政策技術評價部 (Department of Health Policy and Technology Assessment)、生涯健康研究部 (Department of Health Promotion)、醫療與福利研究部 (Department of Health and Welfare Services)、生活環境研究部 (Department of Environmental Health)、健康危機管理研究部 (Department of Health Crisis Management)、國際衛生合作部 (Department of International Health and Collaboration)、公共衛生資訊中心 (Center for Public Health Informatics) 等。

NIPH於人員培訓方面，主要針對醫事人員、獸醫、營養師、臨床放射技術人員、公衛專業人員、環境專家及社會福利工作人員等，提供公共衛生的基本理念、專業知識技術及最新資訊等，課程期間分為數週之短期課程，以及2個月至3年不等之長期課程，平均每年約有超過2,500位學員參與培訓。除此之外，NIPH亦撰寫專業意見及提供研究資料供行政決策參考，

並參與國際組織(例如: WHO、OECD及JICA等), 協助進行人員訓練及相關國際指引之起草。

二、研究單位介紹—生活環境研究部 (Department of Environmental Health)

生活環境研究部負責分析生活環境中可能存在之健康危害因子, 例如影響空氣品質之化學物質、輻射線及電磁波等, 進一步評估人體曝露後對健康造成之影響, 並提供相關數據資料以作為公共決策參考, 並與國際組織有密切合作, 該部門為WHO無菸計畫(Tobacco Free Initiative)之菸草試驗研究協力合作中心, 致力於國際菸草實驗室網絡(Tobacco Laboratory Network, TobLabNet), 以提供WHO西太平洋區域菸草試驗研究之技術支援。

簡介如下：

研究領域	主要研究	成員(位)
衛生環境管理 研究領域	菸草試驗和化學性相關因素之評估和安全檢測	主任研究官2位/ 研究員1位
	輻射和物理性因素之評估和安全檢測	主任研究官3位
	電磁波之評估和安全檢測	主任研究官1位
水管理 研究領域	淨水處理、水道設計、水質管理等	主任研究官7位
建築、設施管理 研究領域	建築環境評估、建材試驗、住宅政策等	主任研究官4位

三、研究介紹

(一)電子煙煙霧中成分分析之研究

1. 研究背景：

電子煙產品大部分由金屬管、霧化器、鋰電池及補充液構成，霧化器通常是一個電子元件，包含線圈及棉花，補充液則俗稱煙油或果汁，並多添加香精增添香味。使用時將補充液加入霧化器中，透過電池供電，電流通過霧化器加熱補充液產生煙霧。大部分電子煙補充液中的主成分為丙二醇(Propylene glycol)及甘油(Glycerol)，電子煙補充液經霧化器加熱後，產生大量煙霧，煙霧中物質及電子煙對健康影響為近年來公共衛生所關心的議題，美國食品藥物管理局曾經報告電子煙中含有亞硝胺(Nitrosamine)及二甘醇(Diethylene glycol)等物質¹，另有其他研究則報告在電子煙煙霧中檢測到羰基化合物(Carbonyl compounds)，例如甲醛(Formaldehyde, FA)、乙醛(Acetaldehyde, AA)及丙烯醛(Acrolein, ACR)等具致癌性之化合物²。

有關煙流成分的收集方法，過去煙草科學研究合作中心(CORESTA)建議方法為使用衝擊集塵測定器(Impinger method)³，操作過程較為繁瑣、試劑的需求量較大，且必須降溫至-70°C才能收集到揮發性有機化合物(volatile organic compounds, VOCs)。本次所參訪研習之NIPH「生活環境研究部」部長Dr. Kunugita及研究者Dr. Ushiyama等人最新的研究中，以填充Carboxen-572顆粒之吸附劑管匣收集煙流中的羰基化合物及揮發性有機物，其優點是管匣體積小、操作方法方便、耗用之試劑量少，在室溫下可收集揮發性有機化合物。Carboxen-572管匣與Cambridge filter pad (CFP)串聯，可收集煙流中之尼古丁、揮發性有機化合物及羰基化合物，再以二硫化碳及甲醇沖提後，以

高效能液相層析法(HPLC)及氣相層析法(GC/MS)分析煙流中成分組成及含量⁴。

2. 研究方法：

- (1) 圖1顯示電子煙煙霧的收集裝置構造示意圖，電子煙吸嘴連接零件金屬管，接上CFP，CFP後方連接Carboxen-572管匣，再以連接管接到吸煙機。
- (2) 填充電子煙補充液於霧化器，再將電子煙開口吸嘴端安裝CFP，如圖2，CFP用來收集煙霧中之尼古丁及總顆粒物質(total particulate matter, TPM)，例如glyoxal, methyl glyoxal, formaldehyde，Carboxen-572之材質為為碳吸附劑，用來收集氣體化合物，例如acetaldehyde, acetone, acrolein, propanol, acetol。

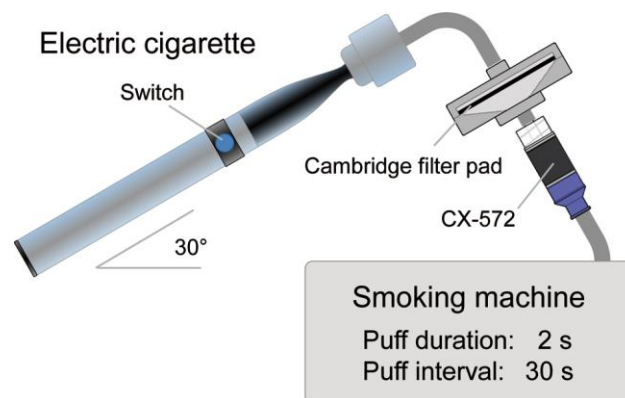


圖 1 電子煙煙流收集裝置示意圖⁴

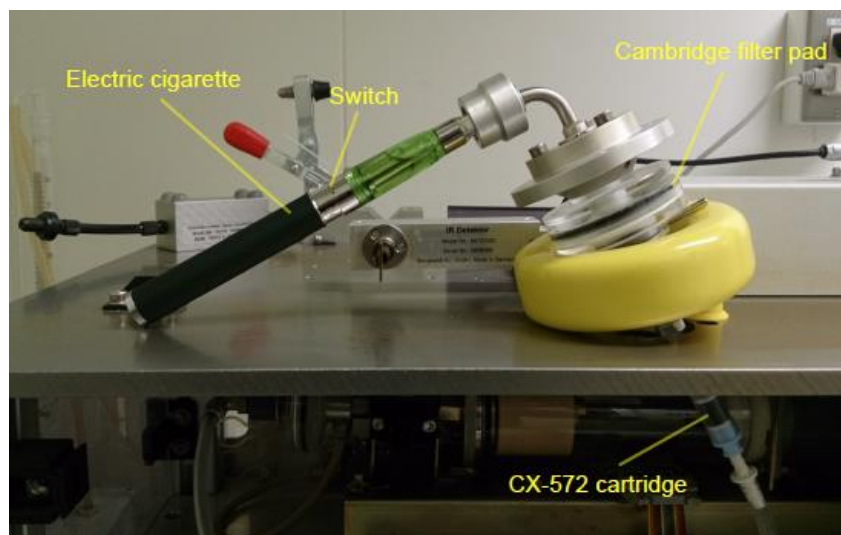


圖 2 電子煙煙流收集裝置⁵

- (3) 實驗進行時，參考Health Canada T-115 (HCI T-115) smoking regime之抽吸模式，設定抽吸體積(puff volume)為55 mL，抽吸時間(puff duration)為2秒，抽吸期間(puff frequency)為30秒，由於電子煙的抽吸次數隨著補充液體積的不同而有較大彈性，如果參考傳統香菸全程用10個抽吸次數(puff number)，可能會過度低估煙霧中化合物的濃度，故對收集1~30次抽吸次數之羰基化合物產生量，觀察其增減趨勢。
- (4) 實驗進行時，檢驗人員必須在吸煙機幫浦執行每次抽吸前2秒就按下電子煙的開關，使電子煙裝置產生煙霧，並在抽吸後2秒關掉。
- (5) 煙流成分收集完成後，以二硫化碳及甲醇將Carboxen-572管匣中的氣體化合物，如羰基化合物及揮發性有機物等成分洗脫出來：取1 mL二硫化碳，加至約8 mL玻璃樣品瓶中，再加入4 mL甲醇，此時兩種溶媒會分層，下層是二硫化碳。將Carboxen-572顆粒置入此玻璃樣品瓶，置入後，Carboxen-572顆粒沈降在底部二硫化碳層，非極性化合物被沖提下來，靜置後，再徐徐振搖，使原分層之甲醇和二硫化碳混合為一相，此時Carboxen-572顆粒所吸附的極性化合物亦被洗脫下來，同時，已被

洗脫出非極性化合物仍能保留在此混合溶媒中。接著以GC/MS分析洗脫液之揮發性有機物，另取部分洗脫液，與DNPH試液反應後，以HPLC分析羰基化合物。

- (6) Cambridge filter pad則置入於錐形瓶中，加入10 mL甲醇並均勻振盪，接下來同上述方式進行尼古丁等顆粒物質分析。

3. 結果討論：

- (1) 以HPLC分析CFP及Carboxen-572所收集之羰基化合物顆粒物質及氣態化合物，於CFP洗脫物中檢測到Glyoxal (GO)及Methyl glyoxal (MGO)；於Carboxen-572洗脫物中檢測到乙醛、丙酮、acrolein及propanal，另外，於CFP及Carboxen-572洗脫物中皆檢測到甲醛。
- (2) 以GC/MS分析CFP及Carboxen-572所收集之揮發性有機化合物，發現CFP洗脫物中檢測到電子煙補充液主成分—丙二醇(Proylene glycol)及甘油(Glycerol)，顯示CFP可以有效地用來收集電子煙霧，而Carboxen-572所收集之氣態化合物中可見許多酯類成分訊號，係為電子煙補充液中的香味來源。
- (3) 關於從電子煙煙霧中檢測到上述成分，該實驗室研究人員以丙二醇和甘油的氧化解釋該等成分的產生，推測電子煙補充液中的成分如丙二醇和甘油，接觸到鎳金屬加熱線圈時，經過裂解(prolysis)及氧化，形成acetol、acrolein、Glyoxal (GO)、Methyl glyoxal (MGO)及甲醛等碳數小於3之小分子化合物，如圖3。

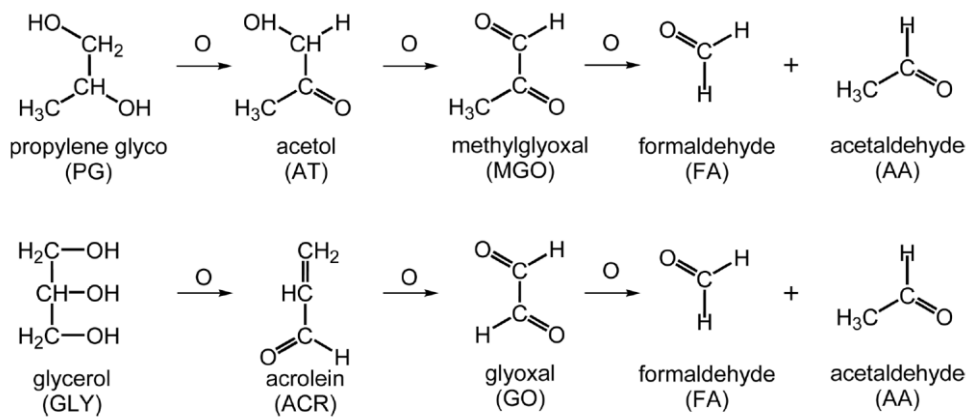


圖 3 電子煙煙霧中羰基化合物的產生機制⁴

- (4) 有關電子煙抽吸次數與羰基化合物產生量的關係：傳統香菸的抽吸次數約一支香菸可供8~12次抽吸，但電子煙並沒有固定的抽吸次數，可以一直使用到補充液消耗完為止。該實驗室研究人員將抽吸間隔時間分為15、30、60秒等三組，觀察1~30次抽吸次數之羰基化合物產生量增減趨勢，發現一開始羰基化合物的產生量很低，分別到第15、13、11次抽吸時，開始有大量羰基化合物產生，且產生量維持恆定。上述結果顯示電子煙霧化器的加熱線圈在持續抽吸與加熱的狀態下，可能達到一個轉折溫度(critical point)，在此溫度下，補充液成分開始起熱分解反應，於是產生大量的羰基化合物，另考量電子煙可以持續抽吸到補充液耗完為止，倘參考香菸煙流檢測，以10個抽吸次數評估，可能會過度低估煙霧中化合物的濃度，於是，電子煙流成分檢測採取之抽吸次數為30次。

(二)香菸煙霧中成分分析之研究

1. 研究背景：

香菸煙霧是導致嚴重的健康相關問題的原因，香菸煙霧，其可以分為氣相和顆粒物，是5000多種化學品的複雜混合物，並且其中至少50個是致癌物質。因此，測量香菸煙霧中的化合物並評估吸煙對人體健康的影響是非常重要的。

目前，主流香菸煙霧中的揮發性有機化合物(VOC)、羰基化合物和尼古丁的測量係通過三種不同的收集方法和三種分析儀器進行。在官方標準方法中，通過含有2,4-二硝基苯肼(DNPH)在乙腈中的酸化溶液的衝擊器收集羰基化合物(甲醛、乙醛、丙酮、丙烯醛、丙醛、巴豆醛、2-丁酮和正丁醛)。然後將DNPH溶液用含1%Trizma鹼的乙腈水溶液稀釋，並注射到HPLC上進行定量。VOC (1,3-丁二烯、異戊二烯、丙烯腈、苯和甲苯)通過含有甲醇的低溫撞擊物收集，使用乾冰/異丙醇浴冷卻至低於-70°C。然後加入苯-d₆作為內標，並注入GC/MS進行定量。在預稱重的CFP上收集尼古丁和焦油。重新稱重CFP並且將差值計算為總顆粒物質(TPM)。然後用含有內標的異丙醇萃取CFP，並且分別使用FID和TCD通過氣相色譜分析萃取物的尼古丁和水。焦油值通過從TPM中減去水和尼古丁來確定。然而，這些傳統的分析方法需要針對每類之目標化合物的特定裝置和操作，此外，不能從單根香煙分析所有類別。

2. 研究方法介紹：

日本國立保健醫療科學院生活環境研究部部長Dr. Kunugita及研究者Dr. Ushiyama、Dr. Inaba及Dr. Bekki等人的實驗室，開發了一種可用於電子煙暨傳統菸品並同時測量其煙霧中之主煙流的VOC和羰基的吸附劑筒柱方法。將裝有Carboxen 572管匣安裝在吸煙機的進氣過濾器 and 幫浦之間。以二硫化碳和甲醇的兩步驟洗脫方式，對來自Carboxen 572管匣的VOC和羰基化合物進行洗脫。非極性化合物如VOC通過首先用二硫化碳洗脫，極性化合物如羰基通過用甲醇洗脫第二次洗脫。該吸附劑筒柱可用於測量不僅來自單根香煙的化學物質，而且還取決於一次抽吸的體積，因為其高靈敏度和簡單的操作。然而，CX-572方法不能同時測定尼古丁，焦油，VOC和羰基化合物。

因此，該實驗室再開發了一種新的分析方法，使用裝有Carboxen 572管匣和Cambridge filter pad (CFP)進行測定電子煙暨傳統菸品煙霧中之主煙流的尼古丁，焦油，揮發性有機化合物和羰基化合物。Carboxen 572管匣安裝在CFP的進口和吸煙機的幫浦之間，使用二硫化碳和甲醇進行兩相/一鍋洗脫(two-phase/one-pot elution)。使用CX-572柱收集的氣態化合物，例如VOC和羰基化合物和用CFP收集的總顆粒物(TPM)，例如尼古丁和甘油三乙酸酯(triacetin)，在同一小瓶中同時共流洗脫出來，然後通過HPLC，GC / MS和GC / TCD測定。羰基化合物通過加入衍生化試劑(2,4-二硝基苯肼，DNPH)洗脫，然後以HPLC分析；VOC和尼古丁使用GC/MS測定；水以GC / TCD測定。相同的樣品洗脫液用於HPLC，GC/MS和氣相層析熱導偵測器(GC/TCD)分析，作為測量參考香煙煙霧產生的主煙流的結果。除甲醛外，幾乎所有羰基化合物和VOC通過CFP並被捕獲在Carboxen 572中。100%的尼古丁，焦油和TPM

被捕獲在CFP中。50%的水和53%的甲醛被捕獲在CFP中。一鍋數據幾乎等於CFP (顆粒物質)和Carboxen 572 (氣體化合物)數據的總和。兩相/一鍋洗脫法可以同時測定香煙煙霧中的尼古丁，焦油，揮發性有機化合物和羰基化合物，操作簡單，試劑量少。

利用本方法所開發的兩相/一鍋洗脫法，可以同時測量香煙煙霧的主煙流中的氣態化合物(例如揮發性有機化合物，羰基化合物)和顆粒物質(例如尼古丁和焦油)。該方法具有效率高，靈敏度高，操作簡單等優點。此外，它不僅可以從一根整根香煙，而且可以從一個吸煙量測量香煙煙霧。

肆、心得及建議

本次奉派前往日本國立保健醫療科學院研習，非常感謝生活環境研究部部長Dr. Kunugita安排整個研習行程，並感謝研究學者Dr. Ushiyama及其團隊致力介紹研究過程、研究成果、相關儀器及帶領我們由觀摩到實際操作實驗，並在整個過程中，親切地回答我們提出的問題並進行討論，讓我們在這次研習交流中除了在技術面收穫豐富，也和對方建立良好互動。以下提出幾點建議供參：

一、持續精進改良檢驗方法

本次研習的實驗過程中，Dr. Ushiyama等研究人員以簡便輕巧的Carboxen-572管匣搭配CFP，以改善過去衝擊瓶法在操作上的不便，並節省了試劑用量，對節約資源與環境保護上更有其價值，在方法改良的過程中，研究人員也做了嚴謹的方法驗證和測試，顯示實驗數據的可信度，值得檢驗人員借鏡與參考。另外，在此次實際操作電子煙實驗的過程中，每次抽吸時須由檢驗人員開啟及關閉電子煙電源開關，未來可再進一步思考自動化檢測的改善方式。

二、積極與國外實驗室技術交流，以持續更新資訊及技術：

日本國立保健醫療科學院生活環境研究部為WHO無菸計畫(Tobacco Free Initiative)之菸草試驗研究協力合作中心，致力於國際菸草實驗室網絡(Tobacco Laboratory Network, TobLabNet)，以提供WHO西太平洋區域菸草試驗研究之技術支援。本次為期3天的研習中，透過該實驗室的部長Dr. Kunugita及研究者Dr. Ushiyama等人的經驗分享及技術交流，進一步了解電子煙暨傳

統菸品其煙霧中之主煙流檢測試驗和化學性相關因素之評估和檢測，受益良多，建議持續與該部門互動，以取得菸流試驗相關技術之第一手資訊並與國際接軌。

三、促進國際間檢驗技術交流合作，培養訓練專業人才

生活環境研究部長Dr. Kunugita及該實驗室研究者等人也表示希望有機會能參與本署之相關的研討會，就彼此專長互相交流學習。往後建議鼓勵同仁持續參加相關交流活動，與國外相關研究人員維持良好溝通與互動，如有機會亦希望促成對方實務經驗之專家蒞台演講，以提昇我國執行檢驗研究相關業務人員之視野與能力。

伍、附錄

一、本篇報告資料來源，來自日本國立保健醫療科學院（National Institute of Public Health, NIPH）之研究人員，列舉如下：Dr. Naoki Kunugita, Dr. Shigehisa Uchiyama, Dr. Yohei Inaba, Dr.Kanae Bekki 等。

二、參考文獻

1. U.S. Food and Drug Administration (FDA), 2014. Summary of Results: Laboratory Analysis of Electronic Cigarettes Conducted By FDA. [線上] Available at: <https://www.fda.gov/newsevents/publichealthfocus/ucm173146.htm>
2. Kosmider, L., et al., Carbonyl compounds in electronic cigarette vapors: effects of nicotine solvent and battery output voltage. Nicotine Tob Res., 2014. 6(10): p. 1319-1326.
3. Michael, I., et al.,. Determination of Carbonyl Compounds in Cigarette Mainstream Smoke. The CORESTA 2010 Collaborative Study and Recommended Method. Beiträge zur Tabakforschung International/Contributions to Tobacco Research, 2012. 25(2): p. 363-374.
4. Uchiyama, S., et al., Determination of Chemical Compounds Generated from Second-generation E-cigarettes Using a Sorbent Cartridge Followed by a Two-step Elution Method. Anal Sci., 2016. 32(5): p. 549-555.
5. Uchiyama, S., Simultaneous determination of nicotine, volatile organic compounds and carbonyls in mainstream cigarette smoke. The Netherlands, RIVM. 2014.