

行政院所屬各機關出國報告

(出國類別：開會)

參加「2022國際法規科學高峰會- 食品和醫療產品奈米科技發展」

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：許家銓科長、高毓言視察

派赴國家：新加坡

出國期間：111年10月18日至10月22日

報告日期：112年1月5日

摘要

國際法規科學高峰會(The Global Summit on Regulatory Science, GSRS)致力於創新技術的探討，提供予政府、產業及學術界等各領域科學家一個合作夥伴平台，將基礎科學及技術（包括：奈米技術、影像、轉譯科學、個人化醫學、醫療產品安全性與有效性及食品安全等）加以轉化應用於實際生活，客觀評估新興技術的可行性及相關產品管理問題，並討論如何將這些技術轉化為可實際應用的最佳方式，藉由各國管理評估模式之經驗分享，期能更進一步朝國際協和化邁進。

國際法規科學高峰會每年在不同國家舉行，2022 年國際法規科學高峰會(GSRS22)於 10 月 19 日至 21 日在新加坡舉行，共計有約百餘位專家學者出席實體會議，另有部分專家學者因疫情因素採線上參與，成員主要以歐、美官方機構及學校為主，台灣、日本、韓國及大陸亦有代表參與並發表相關研究成果。大會安排 10 個不同主題之演講及壁報論文展示，領域橫跨藥品、食品、環境議題等，共計 66 場演講及 26 篇壁報論文，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、物化特性檢測技術及微奈米物質的環境議題等，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、歐洲食品安全局、新加坡食品局、紐澳食品標準局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。

本次赴新加坡參加 2022 國際法規科學高峰會，於會中發表 1 場專題報告及 1 篇壁報，口頭演講主題為「Analytical technology and regulatory concerns of liponanoparticle medicine-Taiwan FDA's experience sharing in reviewing and testing mRNA COVID-19 vaccines」，分享本署針對 mRNA 疫苗之檢驗與審查經驗，並展示「Guidance on the Registration of Nano-Food / Nanomaterials-contained food containers and packages」壁報，分享本署針對奈米食品及奈米容器具包裝之申請作業指引等，藉此與世界其他國家進行奈米相關管理之經驗交流，精進本署相關產品之管理。

目次

壹、 目的.....	1
貳、 過程.....	2
參、 研討會及會議內容重點摘要.....	3
肆、 心得及建議.....	17
伍、 附錄(照片及大會手冊議程)	19

壹、目的

國際法規科學高峰會成立於 2011 年，該會議為來自政府、工業和學術研究界的科學家提供了一個客觀評估新興技術效用的機會（如奈米技術、成像、轉化科學組學、個性化醫療、醫療產品安全和食品安全），用於解決管理研究問題並討論將這些技術轉化為實際應用的最佳方式。今年國際法規科學高峰會(GSRS22) 於 10 月 19 日至 21 日假 Orchard Hotel Singapore 舉行，由新加坡食品局(SFA)與法規科學研究全球聯盟(Global Coalition for Regulatory Science Research, GCRSR)共同舉辦，延續 GSRS16 與 GSRS19 針對奈米主題再做進一步的經驗交流與分享。

奈米粒子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，期望應用相關技術於醫用產品、食品、食品接觸材料及個人護理等。現今，奈米技術已廣泛應用於產業中，惟奈米產品的安全性及有效性仍是各國政府關注的議題。

本次會議主題為食品和醫藥品奈米技術的進展：關於創新、安全和標準等方面。本署於會中發表 1 場口頭報告，主題為「Analytical technology and regulatory concerns of liponanoparticle medicine-Taiwan FDA's experience sharing in reviewing and testing mRNA COVID-19 vaccines」，分享本署針對 mRNA 疫苗之檢驗審查及開發次世代定序法監測 RNA 序列穩定性；並展示「Guidance on the Registration of Nano-Food / Nanomaterials-contained food containers and packages」壁報，分享本署近年針對奈米食品及奈米容器具包裝之申請作業指引等，藉此增加台灣能見度並展現台灣實力。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

出國人員奉派於 111 年 10 月 18 日起程赴新加坡參加國際法規科學高峰會，並於 10 月 22 日返抵國門。行程與工作紀要如下表：

日期	行程／工作紀要
10 月 18 日	起程（台北－新加坡）
10 月 19-21 日	出席國際法規科學高峰會 The Global Summit on Regulatory Science (GSRS22)
10 月 22 日	返程（新加坡－台北）

二、國際法規科學高峰會簡介

美國食品藥物管理局(US FDA)局長 Dr. Margaret Hamburg 深感法規科學對於食藥管理之重要性，於2011年主導國際法規科學高峰會(GSRS)之成立，該國際會議每年召開一次，致力於創新技術的探討，為來自政府、產業及學術界等各領域科學家提供一個平台，客觀評估新興技術(如生物資訊、奈米技術、影像、轉譯科學等)之安全性、有效性及相關產品之監督管理問題，討論如何將新興技術轉化為可實際應用的最佳方式，並期能更進一步朝國際調和化邁進。

經過多次GSRS之舉辦，為促進國際相關組織積極參與法規科學研究和培訓需求，國際間主要之食品藥物安全管理國家或組織，於2013年共同組成國際法規科學研究聯盟(GCRSR)，由美國食品藥物管理局領導，目前主席為美國童偉達(Weida Tong)博士，成員包括歐盟執委會聯合研究中心(JRC)、歐洲藥品管理局(EMA)、歐洲食品安全局(EFSA)、日本厚生勞動省(MHLW)、日本內閣府食品安全委員會(FSCJ)、日本國立健康科學研究所(NIHS)、韓國食品藥物安全部(MFDS)、加拿大衛生部(Health Canada)、加拿大食品檢驗局(CFIA)、中國食品藥品監督管理總局(NIFDC)、新加坡農糧獸醫局(SFA)、巴西國家衛生管理局(ANVISA)、阿根廷國家藥品食品醫材管理局(ANMAT)、澳洲-紐西蘭食品標準局(FDANZ)及瑞士醫藥品管理局(Swissmedic)等。該聯盟之工作重點包括推動食品安全和醫藥品科學技術之精

進，以應用於公共衛生等方面，並舉辦國際法規科學高峰會(GSRs)，每年一次的 GSRs 會議由各國家或組織輪流主辦，已分別於美國、中國、加拿大、巴西及義大利等國舉行多次高峰會，前兩年之GSRs20及GSRs21因COVID-19疫情關係，皆以線上會議辦理。

參、研討會及會議內容重點摘要

一、開幕全會

本次大會主席為美國食品藥物管理局 Anil Patri 博士及新加坡食品局(SFA)國家食品科學中心(NCFS)主任 Joanne Chan，會議開場由 Joanne Chan 致詞，除歡迎與會嘉賓外，並介紹國際法規科學高峰會的背景、本次 GSRs22 會議目標及議程內容等。國際法規科學高峰會成立於 2011 年，主要參與單位包括官方管理機構、研究單位及產業界等，其宗旨係藉由此年度論壇，各界可互相討論交流，以建立更有效並具科學的方法來管理食品安全，醫療技術和公共衛生等相關議題。今年主題為食品和醫藥品奈米技術的進展：關於創新、安全和標準等方面。會議議程見第 5 頁，第一天共有 2 場全體會議，主要由各國主管單位(如美國食品藥物管理局、歐洲食品安全局、新加坡食品局、紐澳食品標準局等)分享奈米技術、標準及相關法規，第一天下午、第二天及第三天早上則分別安排 2-3 個分會場，依據奈米材料應用於不同的產品類別，包括藥品、醫療器材、食品等，也針對生物資訊、創新技術等開設專題討論(workshops)和圓桌會議，第三天下午再舉行全體會議，由講者分享奈米技術最新近況及未來展望，本次會議並安排壁報論文展示區，使與會者於會議期間第一天下午至第三天上午能觀摩，並交流彼此的經驗，明年之 GSRs23 高峰會預計在義大利帕瑪(Parma)舉辦。

二、主題研討會

接連 3 天的會議係以主題研討會為主軸，原議程有九大專題演講時段，每一主題由 5-8 位國際專家進行口頭發表，每位講者演講結束後皆有問答討論時間，於

最終版會議議程增加第 2 場專題討論，主題為熱門之 Capacity building for the regulation of lipid nanoparticle，並補充說明第 3 天議程之 Plenary and closing remarks 為 session 10。限於同時段有不同演講同時發表，僅就參與之研討會及專題討論部分，整理相關重點如下：

(一) Emerging Regulatory Science Topics in Nanotechnology related to Food and Medical Products (Session 1, Plenary)

- 首先由本次會議共同主席之一的 US FDA 國家毒理學研究中心暨奈米中心主任 Anil Patri 博士演講，主題為「Global Regulatory Science and Standards Landscape of Nanotechnology for Medical Products and Food」，內容開宗明義說明能夠對於奈米級物質有更多的認識與掌握，可造就技術和工業的持續革命，從而造福社會，國際法規科學研究聯盟(GCRSR)首次於 2016 年之 Global Summit on Regulatory Science 探討奈米技術標準及應用、2019 年則探討奈米技術與奈米塑膠，今 (2022) 年探討之主題為奈米技術在食品和醫療產品之創新、安全和標準方面的進展。強調必須靠著全球管理標準、研究機構和組織以及學術界和業界，共同努力達成藥品、醫療器材、食品、食品容器具及個人用品中之奈米物質標準需求，因為建立標準的重要性在於能促進相關產品的評估，簡化上市前審查，提高可預測性，並提供相關產業共同遵循之原則。目前國際上已有許多與奈米技術相關之標準委員會，例如 ASTM 奈米技術委員會 E56 (ASTM Committee E56 on Nanotechnology)、國際標準組織 TC 229 (International organization for standards (ISO) TC 229)、經濟合作與發展組織(The Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD)等。
- 歐洲食品安全局(European Food Safety Authority, EFSA)科學家辦公室首席 George Kass 博士主講「Nanotechnology and Food: EFSA's approach to safety」，其報告奈米技術已對食品行業產生重大影響，例如：通過改變機械和感官特性來獲得具有不同味道或質地，或不同營養價值的食物。奈米技術還應用於食品

包裝以提供更好的保護或指示食品的新鮮程度，然而奈米材料的性質與特性對於人類健康風險逐漸受到重視。自 2006 年以來，EFSA 一直在關注食品和飼料行業的奈米技術發展，在過去十年中，EFSA 發布了幾份指導文件，以解決食品和飼料鏈中奈米科學和奈米技術應用風險評估的人類和動物健康方面的問題。2021 年 EFSA 發布關於用於食物鏈的奈米材料風險評估指南以及關於受管理食品應用技術要求的指南(Guidance on risk assessment of nanomaterials to be applied in the food and feed chain: human and animal health)，在會議中還會有其他講者針對指引進行介紹。

GSR22: Advances in Nanotechnology for Food and Medical Products: Innovations, Safety, and Standards

Program at a Glance			
October 18:	GCRSR Executive Committee Members Meeting		
October 19 Morning	Plenary Session 1: Emerging Regulatory Science Topics in Nanotechnology related to Food and Medical Products		
October 19 Afternoon	Session 2: Innovation in Nanotechnology for Food	Session 3: Nanomaterials for Gene Delivery	Posters
October 20 Morning	Session 4: Monitoring and characterization of Microplastics & Nanoplastics	Session 5: Progress in Nanotechnology Standards	- Bioinformatics Workshop - Posters
October 20 Afternoon	Session 6: Emerging Nanomaterial Contaminants in Food	Session 7: Generic Medical Products containing Nanomaterial	- Bioinformatics Workshop - Posters
October 21 Morning	Session 8: Nanotechnology in Agri-products and Feed	Session 9: Role of Nanotechnology in Precision Medicine	Posters
October 21 Afternoon	Plenary & Closing Remarks		Posters

圖一、GSR22 各天會議主題

- 紐澳食品標準局國際事務總監 Steve J. Crossley 介紹紐澳食品標準局(Food Standards Australia New Zealand, FSANZ)的職責及分享有關奈米物質的風險評估，在紐澳法規架構下，奈米物質的管理屬於 Standard 1.5.1 novel foods 項下，講者亦分享近期歐盟評估二氧化鈦不適合做為食品添加物的案例，並已於 2021 年 2 月 7 日生效，惟紐澳食品標準局綜合該局、英國及加拿大基於科學證據的審查結果，認為二氧化鈦用於食品並無安全問題。

(二) Innovation in Nanotechnology for Food (Session 2)

- 因顆粒之物理化學性質決定奈米粒子的許多特性，比利時食品和飼料中微量元素、無機食品接觸材料和奈米材料實驗室的 Jan Mast 介紹電子顯微鏡分析奈米粒子樣本製作的優化，以及使用優化穿透式電子顯微鏡分析(例如：使用 STEM-EDX 技術)，以達成時間與成本效益的提升。
- 中國國家奈米科學中心劉穎教授分享食品中奈米顆粒的安全評估：目前中國還沒有建立奈米粒子的安全評估程序，也沒有針對食品中奈米粒子的具體毒理學和安全評估程序。目前評估奈米粒子安全性的方法主要依賴傳統的毒理學評估，這些評估是基於從高劑量到低劑量，以及從動物到人類的動物實驗推斷，這將限制對奈米粒子安全評估的準確性，也可能限制科學有效的評估程序。講者團隊通過灌胃建立長期慢性暴露小鼠模型，測試常用於食品中的奈米粒子「氧化鐵」在食物中的生物分佈，在體外模擬了其胃腸消化，及其引起肝功能損傷的機制。該數據有望為氧化鐵使用提供理論依據，有助於了解特發性不孕症的發病機制。
- 香港理工大學未來食品研究所所長 Ka Hing Wong 教授透過開發蘑菇多醣-蛋白質複合物功能化的硒奈米顆粒(Cs4-SeNPs)，能明顯促進成骨細胞增殖、分化和礦化，從而改善骨質疏鬆症患者的生活品質。
- Jackie Y. Yin 教授實驗室利用合成有機和無機奈米粒子和奈米複合材料，用於先進的藥物輸送、抗菌、防污、幹細胞培養、組織工程等應用程序。實際應用包括：在種子上應用奈米塗層以促進發芽率和植物生長；開發可生物降解的顆粒，用在城市農業中控制營養物質的釋放；開發用於藥物篩選、體外毒理學、臨床樣品製備和診斷應用的奈米系統和設備。這些技術有助於快速、自動化地處理小體積的候選藥物和臨床樣本，並允許進行準確的藥物測試、傳染病檢測、即時監測、基因分型分析以及癌症診斷和預後。

(三) Nanomaterials for Gene Delivery (Session 3):

- 本場次主持人為日本 Takao Inoue 博士及歐盟 JRC 之 Luigi Calzolari 博士，主題

為奈米物質之基因傳遞，5 位講者中，包含本署在內，有 3 場演講之主題與現在仍大流行之 Covid-19 mRNA 疫苗相關，因現行 mRNA 疫苗係主成分 mRNA 被包覆在脂肪奈米顆粒(lipid nanoparticles, LNP)中，形成 mRNA-LNP 複合物，該類產品亦須符合奈米相關之規範。

- 第 1 場為線上演講，由加拿大衛生部 Michael Johnston 博士報告 LNP 疫苗應用於萊姆病(Lyme Disease, LD)之發展，由於 mRNA-LNP 應用於 Covid-19 之成功經驗，愈來愈多此類疫苗開發中，以因應北美萊姆病友增加之趨勢，早於 2002 有廠商開發之萊姆病疫苗自行撤回，廠商目前已啟動 mRNA-LNP 萊姆病疫苗之第三期臨床試驗
- 另 1 場 Ling Peng 博士演講 dendrimer nanovectors 應用於核酸藥物之傳送，此 dendrimer 會自動形成奈米結構，其具有奈米、脂質及多聚體(lipid and polymer)載體之特性，可有效幫忙藥物傳遞，包含進入免疫細胞、神經細胞及幹細胞等，亦已應用於各種不同疾病之動物模式，唯此技術尚在發展中，仍未進入臨床試驗。

(四) Progress in Nanotechnology Standards (Session 5)

- 本場次主持人為加拿大 Shan Zou 博士及澳洲 Asa Jamting 博士，主題為奈米科技標準物質之發展，共有 7 場演講，英國、加拿大、澳洲、美國、日本、泰國、等講者報告各國及 ISO、NIST 等之標準化進展，泰國講者說明原則採認 ISO TC 229(下頁有說明)標準，其有泰文版可供免費下載，日本講者說明各國奈米標準仍有差異(gap)，應該持續制定標準及辦理訓練，另外，經濟合作暨發展組織(OECD)亦有出版標準文件，如編號 125 (Nanomaterial Particle Size and Size Distribution of Nanomaterials)亦可供參考。
- 任職美國國家標準與技術中心(National Institute of Standards and Technology, NIST)之 Debra L. Kaiser 博士，報告美國材料試驗協會(American Society for Testing and Materials, ASTM)設有奈米技術委員會 E56 (ASTM Committee E56

on Nanotechnology), 其於 2005 年成立, 每年召開 2 次會議, 制定奈米技術與奈米材料之標準及指引, 其下有 6 個次委員會(subcommittee), 制定之文件亦分成 E56.01(Informatics and Terminology)、E56.02 (Physical and Chemical Characterization)、E56.03 (Environment, Health, and Safety)、E56.06(Nano-Enabled Consumer Products)、E56.07 (Education and Workforce Development)、E56.08 (Nano-Enabled Medical Products)等 6 大類。

- E56.02(10 篇)及 E56.08(6 篇)項下多份技術文件可為本署制定檢驗方法參考, 其中 E3238 及 E3351 為體外試驗(*in vitro*)方法。

文件編號	篇名
E2490-09(2021)	Standard Guide for Measurement of Particle Size Distribution of Nanomaterials in Suspension by Photon Correlation Spectroscopy (PCS)
E2578-07(2022)	Standard Practice for Calculation of Mean Sizes/Diameters and Standard Deviations of Particle Size Distributions
E2834-12(2022)	Standard Guide for Measurement of Particle Size Distribution of Nanomaterials in Suspension by Nanoparticle Tracking Analysis (NTA)
E2859-11(2017)	Standard Guide for Size Measurement of Nanoparticles Using Atomic Force Microscopy
E2864-18(2022)	Standard Test Method for Measurement of Airborne Metal Oxide Nanoparticle Surface Area Concentration in Inhalation Exposure Chambers using Krypton Gas Adsorption
E2865-12(2022)	Standard Guide for Measurement of Electrophoretic Mobility and Zeta Potential of Nanosized Biological Materials
E3143-18b	Standard Practice for Performing Cryo-Transmission Electron Microscopy of Liposomes
E3220-20	Standard Guide for Characterization of Graphene Flakes
E3247-20	Standard Test Method for Measuring the Size of Nanoparticles in Aqueous Media Using Dynamic Light Scattering
E3269-21	Standard Test Method for Determination of the Mass Fraction of Particle-Bound Gold in Colloidal Gold Suspensions
E3238-20	Standard Test Method for Quantitative Measurement of the Chemoattractant Capacity of a Nanoparticulate Material in vitro
E3275-21	Standard Guide for Visualization and Identification of Nanomaterials in Biological and Nonbiological Matrices Using Darkfield Microscopy/Hyperspectral Imaging (DFM/HSI) Analysis
E3297-21	Standard Test Method for Lipid Quantitation in Liposomal Formulations Using High Performance Liquid

	Chromatography (HPLC) with a Charged Aerosol Detector (CAD)
E3323-22	Standard Test Method for Lipid Quantitation in Liposomal Formulations Using High Performance Liquid Chromatography (HPLC) with an Evaporative Light-Scattering Detector (ELSD)
E3324-22	Standard Test Method for Lipid Quantitation in Liposomal Formulations Using Ultra-High-Performance Liquid Chromatography (UHPLC) with Triple Quadrupole Mass Spectrometry (TQMS)
E3351-22	Standard Test Method for Detection of Nitric Oxide Production In Vitro

- 澳洲 Asa Jamting 博士報告該國 National Measurement Institute Australia (NMIA) 參與國際標準組織(ISO)標準之制定，ISO 設有 TC 229 技術委員會，其亦於 2005 年成立，制定奈米技術相關標準，其下有 7 個工作小組(working groups)，聯合工作小組(JWG)2 負責測定及特性分析(Measurement and Characterization)相關技術文件，工作小組 4(WG4)則負責產品規格(Material specifications)之制定，目前已出版 101 篇文件，以下僅列出 2020 後新制定，可供本署制定檢驗方法參考之文件 6 篇。

文件編號	篇名
ISO 17200:2020	Nanoparticles in powder form-Characteristics and measurements
ISO 19749:2021	Measurements of particle size and shape distributions by scanning electron microscopy
ISO/TS 21357:2022	Evaluation of the mean size of nano-objects in liquid dispersions by static multiple light scattering (SMLS)
ISO 21363:2020	Measurements of particle size and shape distributions by transmission electron microscopy
ISO/TS 23302:2021	Requirements and recommendations for the identification of measurands that characterise nano-objects and materials that contain them
ISO/TS 23459:2021	Assessment of protein secondary structure during an interaction with nanomaterials using ultraviolet circular dichroism

(五) Bioinformatics about Food and Drug Safety (Workshop Session 1)

- US FDA 生物資訊和生物統計學部童偉達主任介紹有關利用 AI 程序進行毒理學評估，其中包括：
 1. AnimalGAN: 為能落實 3R (replace, reduce, and/or refine)的動物實驗理念，

利用現有動物數據預測未經測試化學品的動物毒理學數據。

2. **SafetAI**：針對毒理學的五個關鍵安全終點：肝毒性、致癌性、致突變性、腎毒性和心臟毒性，開發深度的學習模式，以利在臨床試驗前能篩選有效益的候選藥物。
 3. **BERTox**：開發最先進的人工智能自然語言處理(NLP)，以提供 FDA 文件和文獻分析，提高訊息檢索和毒性評估效率和準確性。
 4. **PathologAI**：開發一個有效和準確的框架來分析動物研究的組織病理學數據，以促進臨床前數位病理學的應用。
- 歐洲食品安全局(EFSA)科學家辦公室首席 **George Kass** 博士主講食品安全數據科學：如何整合新的數據流，應用於風險評估？

在過去十年中，數位科技和資料庫已改變了經濟和社會，進而影響了所有活動領域和日常生活。有鑑於對於數據收集之精進和對外公布的方式有迫切的需求，數據模型和 IT 基礎設施如何用於數據提供者和 EFSA 之間的數據共享，再再顯示出資料應用已經是 EFSA 策略目標核心，包括建置 **European Open Science Cloud**，使資訊更透明更容易取得。此外，管理者包括 EFSA 在內，正持續透過在 3R 努力的新方法學(NAM)和動物衍生 OMICs 數據，改變化學品風險評估方式，為能達成 **one substance, one assessment (OSOA)**的目標，歐盟執行的計畫和倡議也致力提供大量環境和人類生物監測數據，供食品和飼料安全風險評估使用。使數據公開和容易取得是 EFSA 的重要原則，類似目前透過 **Zenodo** 上匯集的開放數據集，**Zenodo** 是 EFSA 精心策劃的開放式存儲庫，用於交換食品和飼料安全風險評估中使用的論文、數據及研究等相關資訊。EFSA 也在研究其他新穎的數據流、完整食物鏈的即時監控系統、“物聯網(Internet of Things)” 結合標準，以提高數據交換能力和確保 EFSA 能以最少量的人力，創造越來越多的大型、複雜的科學數據資料庫。

- 新加坡 SFA 的 **Benjamin Er** 介紹新加坡利用文字分析作為食品安全監測的工

具：SFA 每天收集大量數據，用於監測和評估當地和全球發生的事件造成的食品安全風險。這些待分析的數據沒有固定的格式，使得難以系統化分析，該局利用文字分析(爬蟲)技術，分析從網站上抓取的有關疾病爆發新聞文章，以及大眾透過反饋管道回饋關於食物中毒的資訊，利用抓取特定關鍵訊息，將這些數據加以處理及分類為有意義的報告，使 SFA 能夠從大量訊息中快速評估風險，及時預測任何新發生的食品安全威脅。

- 由阿斯特捷利康(AstraZeneca)安全科學部門的副總裁 Peter Newham 博士分享應用機器學習和人工智慧於藥物毒理學

臨床前毒理學領域傳統上被認為是一門本質上是描述性的學科，但透過分子機制了解藥物對生物系統的影響仍了解有限。近期用藥物生物學效應的深度表型分析(deep phenotyping)可以選擇更安全的替代化合物，進而了解臨床前物種相關性及其對人類的應用性、減少臨床上副作用法，或開發安全性生物標誌物。調查毒理學(investigative toxicology)已逐漸獲得重視，並已成為製藥行業的必備學科。此應用的挑戰在於推動調查毒理學需要多個科學領域和不斷創新技術的投入。

本次演講中介紹調查毒理學如何應用於不斷發展的藥物組合，以及各種影響藥物開發模式的方法，尤其是 AI/ML 方法的使用，在一些臨床前的領域，計算機工具可以在選擇最有前景的分子時成為絕佳的決策工具，尤其在初期化合物設計階段，相關的 AI/ML 方法使將藥物開發可以從幾年縮短到幾個月，從而幫助以更低的成本，更成功地為患者獲得最合適的藥物。

(六) Emerging Nanomaterial Contaminants in Food (Session 6)

- 英國斯旺西大學醫學院(Swansea University Medical School)遺傳毒理學和癌症教授分享奈米材料應用於危害評估的新發展，目前奈米材料的標準體外危害評估策略仍然存在技術挑戰，原因是這些測試基於二維(2D)哺乳動物細胞的單層培養細胞，而這些細胞並無法完整模擬人類生理機制。在三維(3D)中培養的細

胞增加了更能代表體內環境的結構複雜性。因此，合併多種細胞類型(co-culture models)的 3D 組織結構和複雜的共培養模型，拉近奈米材料危害評估的體外與體內差距，可以大幅減少動物試驗。例如，包含上皮細胞和巨噬細胞的共培養模型可以檢測繼發性遺傳毒性(secondary genotoxicity)，這原本是一種只能在體內檢測到的奈米材料作用模式。此外，3D 體外肝球體(liver spheroids)表現出更高的代謝能力，這對於識別致癌物很重要。這些模型還支持更長期、重複的給藥，這更能代表奈米材料人體暴露。因此，奈米材料危害評估體外模型的進步正逐步改進預測毒理學。雖然這些新方法論(NAM)顯示出巨大的價值，但一個重要的挑戰是向管理機構提供足夠、廣泛的驗證數據，以鼓勵將 NAM 用於管理風險評估目的，這可能需要幾十年才能實施。因此，為了鼓勵儘早採用，政策制定者、管理機構、科學家和業界之間需要密切合作和溝通討論，以促進對科學上已經取得的相關技術可儘早應用於管理面。

- 丹麥技術大學國家食品研究所 Katrin Loschners 副教授報告奈米塑料從食品接觸材料中釋放出來，可能通過受污染的水、空氣和土壤進入食物鏈。過去因為缺乏分析方法，供作風險評估的食品中奈米塑料暴露數據非常有限。由於食品基質的複雜性以及奈米尺寸小所造成預期的低濃度，食品中的奈米塑料分析有其困難度。在過去的幾十年中，Multidetector field flow fractionation 已成為一種有力的金屬和金屬氧化物奈米粒子分析技術，並且已有首篇研究使用該技術分析複雜基質中的奈米塑料。結合在線檢測器和離線分析，Multidetector field flow fractionation 因可降低樣品的複雜性，故能提供食品中奈米塑料分析的強大工具。

(七) Plenary Session on Safety Assessment & Closing Remarks (Session 10)

- 美國食品藥物管理局(US FDA)食品安全與應用營養中心(CFSAN)中心主任 Suzanne Fitzpatrick 博士報告美國食品藥物管理局長期致力於促進新技術的開發和使用，以評估該局管理產品之安全性、有效性，包括：食品添加物、食品

包裝、化妝品等。US FDA 的食品計畫係促進全球政府研究人員與管理機構、產業界和學術界之間的合作，確保具有潛力的技術能夠被開發、驗證並整合到風險評估中。US FDA 計劃於全球範圍內與 EFSA、OECD、JRS 和其他國際食品安全管理機構合作，以推動使用更有預測性、更及時和更具成本效益的新方法，以減少對動物試驗的依賴。

- EFSA 毒理學家 Ms Maria Chiara Astuto 報告 EFSA 科學委員會探索使用新方法 (New Approach Methodologies, NAM) 在 2021 年 8 月更新其評估使用於食品和飼料中之奈米材料風險評估指引，並發布對傳統原料的補充指引。該補充指引包括評估奈米顆粒可能的消化及降解途徑，也凸顯了風險評估過程中應納入奈米粒子安全性之必要性。兩項指引文件都強調 NAM 作為測試和評估綜合方法 (Integrated Approaches to Testing and Assessment, IATA) 的一部分，以評估奈米級毒性和毒性動力學。一個初步項目正在進行中，旨在解決利用體外和晶片腸模型 (gut-on-chip models) 評估已廣泛用於食物和飼料用途的奈米纖維素。2022 年 7 月，EFSA 發起一個名為 “NAMS4NANO” 的大型活動。在第一階段，該項目將通過與歐盟成員國組織的合作，製作一套概念驗證 (proof-of-concept) 之 IATA 案例研究，將目前可獲得由材料化學資訊所掌握的毒性資料，與新開發的 NAM 研究整合在一起。最終目標是應用於食品和飼料風險評估，NAM 的 IATA 模式具有比進行其他體內研究，能獲得更完整資訊的優勢。下一階段努力的方向將致力於風險評估方法擴展到食品中的奈米級污染物研究，特別是奈米級塑料，這有助於對這些化學物質進行全球影響層面的風險評估。

(八) Capacity building for the regulation of lipid nanoparticle (Workshop Session 2)

- 本場次由任職 US FDA 國家毒理研究中心 (NCTR) Goncalo Gamboa 博士及加拿大衛生部 Michael Johnston 博士主持，共有 4 位講者，主題是 LNP (lipid nanoparticle) 相關產品簡述，包含 LNP 製造與配方、品質、安全性與有效性之審查考量、LNP 疫苗特性分析及各項標準之建立等。首先是 Michael Johnston

博士簡述 LNP 生醫產品之優點，如減少毒性、增加安定性、增加有效性、及促進不易溶藥品之傳遞等，並說明 2018 年第 1 個小型核醣核酸干擾(RNA interference, RNAi)已被核准用於降血中膽固醇，LNP 產品因而蓬勃發展，其必用 nanoparticle (LNP)幫忙藥物傳送，並非傳統之 liposome 藥品，可透過 PEG (polyethylene glycol)控制粒徑大小(濃度增加會減少粒徑)，製程亦須控制 N/P 比例，N (nitrogen)為正電荷之 amino polymer，P (phosphate)為負電荷之 nucleic acid(亦即 mRNA)。

- 第 2 場演講是 US FDA 的 CBER 疫苗研究與審查辦公室病毒性產品組 DNA 疫苗實驗室主管 (Chief of Laboratory of DNA Viruses, Division of Viral Products) Keith Peden 博士報告 LNP-mRNA 產品之法規考量，首先說明核酸疫苗之可能優點，例如無須於 BSL-3 培養活病毒，僅需抗原序列即可快速製造，但也要注意 mRNA 之不安定性及 mRNA 帶負電恐不易進入細胞等議題，因此，藉由開發藥物傳遞之 LNP 載體，目前已上市之 2 款 mRNA 疫苗均帶有 3 大類脂質(各有 4 種脂質)，分別為 PEG 脂質、帶正電脂質(cationic lipid)及中性脂質(neutral lipid)，並有其各自的比例，講者亦報告 US FDA 之化學製造及管制 (CMC)、安全性評估、臨床有效性、產品效價試驗、多價疫苗及對抗新型變種病毒等各項審查之經驗。
- 第 3 場由職歐盟 JRC 之 Luigi Calzolari 博士報告 LNP 物化特性分析，其先說明並比較各種測定粒徑大小之工具，如電子顯微鏡、動態散射儀、分析式超高速離心機等，而歐盟奈米醫學特性分析實驗室(European Union Nanomedicine Characterization Laboratory, EUNCL)已建立超過 30 個關於物化特性與毒理分析之標準作業程序，茲列舉特性分析相關 SOP 清單如下供參。而加拿大國家研究員(NRC)資深研究員報告建立標準品對於品質管控之重要性，標準品應符合其使用目的，並具產品一致性及安定性。

EUNCL Identifier	Type of Characterisation
EUNCL-PCC-20	Cryo-TEM
EUNCL-PCC-21	Measuring NP aggregation propensities with DLS

EUNCL-PCC-22	Size, Size Distribution
EUNCL-PCC-31	Free vs. encapsulated drug
EUNCL-PCC-32	Lipid composition
EUNCL-PCC-35	Drug release in complex media
EUNCL-PCC-23	Particle Tracking Analysis

三、口頭報告之討論

- (一) 本次筆者口頭演講主題為「Analytical technology and regulatory concerns of liponanoparticle medicine-Taiwan FDA's experience sharing in reviewing and testing mRNA COVID-19 vaccines」，大會安排在第 1 天下午 session 3 (Nanomaterials for Gene Delivery)，係分享本署針對 mRNA 疫苗之審查經驗，及本署對 2 家輸入台灣 mRNA Covid-19 疫苗之國家檢驗，簡報先介紹台灣食藥署組織架構及職掌，及研究檢驗組食品藥物國家實驗室任務，之後演講分成 4 大部分，(1) mRNA 疫苗及奈米物質簡介，(2) mRNA 疫苗之法規考量，(3) 本署對 mRNA Covid-19 疫苗之逐批檢驗放行，(4) 總結與結論。
- (二) 在第 2 部分之法規考量，搭配 2022 年 4 月 WHO 出版之技術文件 1039 號(WHO TRS No. 1039 之附件 3，標題為「Evaluation of the quality, safety and efficacy of messenger RNA vaccines for the prevention of infectious diseases: regulatory considerations」，深入報告品質、安全、有效性之各項審查與評估，例如：藥品或疫苗產品的一般考量(特性分析、原物料管控、製程管控、放行檢驗、一致性、安定性、儲存及有效期限等)、及 LNP 奈米化、酵素反應製程(非一般生物性製程)、經修飾或最佳化 mRNA 等特殊審查考量。
- (三) 於第 3 部分則先簡要說明本署之疫苗國家檢驗放行政程序，其包含疫苗冷鏈運送溫度之查核及抽樣、文件審查與檢驗及核發封緘證明書與黏貼藥物檢查證放行等 3 大步驟，而本署執行 mRNA 疫苗之檢驗項目，有外觀、鑑別、pH 值、RNA 含量及包覆率、無菌試驗、細菌內毒素試驗、純度與不純物、粒徑大小與動態光散射程度(dynamic light scattering)、脂質鑑別與含量、及效價測定等，另外亦分享本署用於監控 mRNA 疫苗品質之 2 項技術，分別是次世代定序(next

generation sequencing)偵測各批疫苗核酸之一致性與安定型，及體內動物效價試驗。

四、壁報論文展示

- (一) 來自新加坡 Singapore institute of food and biotechnology innovation 的研究人員利用合成不同尺寸之碳酸鈣乳化球體，研究其對於體外細胞之毒性反應，及於腸道之吸收效率分析。
- (二) 來自日本 National Institute of Health Sciences 的研究團隊研究 14 項食品類別中銀奈米粒子的含量，作為日本民眾普遍暴露於銀奈米粒子的含量分析，研究結果顯示雖然所有食品類別皆測到銀奈米粒子的殘留，但危害風險程度不高，研究也發現 2020 年測到的銀奈米粒子量明顯比 2019 年高，原因可能是 Covid-19 期間使用抗微生物製劑增高，而其中含有銀奈米粒子。
- (三) 由於表觀遺傳的異常與癌症、心血管疾病皆有關係，而組蛋白修飾(包括：DNA 甲基化、乙醯化、磷酸化等)皆與表觀遺傳控制有關，來自美國 FDA National Center for Toxicological Research 的團隊研究以二氧化鈦奈米粒子對於組蛋白修飾的影響，可得知奈米粒子確實會藉由影響改變組蛋白修飾酵素，進而影響組蛋白修飾，故奈米粒子對於人類細胞表觀遺傳毒性評估有其必要性。
- (四) 筆者展示「Guidance on the Registration of Nano-Food / Nanomaterials-contained food containers and packages」壁報，分享本署近年參考國際規範針對奈米食品及奈米容器具包裝訂定之申請作業指引，內容包含：業者申請應檢附之資料，本署收件後進行之安全評估項目(包括：物理化學特性、不純物及污染物資料、產品目的用途、物質遷移數據、毒性數據、其他國家國際組織核准文件等)，藉此與世界其他國家進行奈米相關管理之經驗交流。

肆、心得與建議

透過出席本次 2022 國際法規科學高峰會，了解世界各國皆致力於奈米創新技術的研究與開發，並應用於改善人類生活，而由於奈米粒子之物理化學特性與傳統物質有明顯差異，故客觀評估其安全性、降解代謝機制是目前一項挑戰及努力目標，歐盟繼 2018 年訂定第一份指引後，經會員國回饋意見，及透過圓桌會議，廣納利害關係人之意見後，於 2021 年再次公布最新指引，惟本次會議歐盟出席代表亦說明，目前尚未有案件完全循該指引走過所有程序，故仍需待後續各界實際依該指引執行見後，始能得知該指引的適切性。

另，此次會議透由紐澳食品標準局國際事務總監 Steve J. Crossley 之演講，也得知紐澳對於先前各界關注歐盟評估二氧化鈦不適合做為食品添加物的案例，另啟動專案審查評估，該局並綜合英國及加拿大之科學證據，認為二氧化鈦用於食品目前並無安全問題。

因應 mRNA 疫苗於 Covid-19 疫情之廣泛使用經驗，各先進國家或國際組織都希望建立相關審查與檢驗之標準，會中本署及美國 FDA 均分享 mRNA 之法規審查經驗，本署之化學製造管制(CMC)、藥毒理、臨床試驗等審查及成品檢驗等一般考量與特殊考量均與美國 FDA 或 WHO 發表之技術文件相近，顯見本署人力素質與先進國家專家學者看法相近，唯本次疫情，台灣並無國內廠商研發出 mRNA 疫苗並進而進入臨床試驗，另，可能因為 Covid-19 疫情持續，各國仍存在有入、出境之管制，美國及加拿大之 mRNA 疫苗主管機關以線上分享其法規審查經驗，筆者無法在新加坡會場與其直接面對面交流與討論，殊為可惜。

關於奈米產品之技術規範或標準，各國際奈米組織或國家實驗室均有制定一系列之技術文件供各界參考，EUNCL、OECD 等技術文件可免費下載，但 ASTM 及 ISO 等則需收費，因應 mRNA 疫苗為 LNP-mRNA，需針對其原料或成品進行相關之試驗，如各種脂質鑑別與含量測定、粒徑大小與分布、mRNA 包覆率等，唯目前並無國際標準方法或共同試驗法，本署擬參考前述之國際標準，制定相關方法並

依程序公開方法。

此次出席會議並結識各國相關官員及學者，包括：美國 FDA National Center for Toxicological Research 奈米中心主任 Anil K Patri.、歐洲食品安全局(European Food Safety Authority, EFSA)科學家辦公室首席 George Kass 博士、歐盟 JRC 計畫主持人 Luigi Calzolari 博士、紐澳食品標準局國際事務總監 Steve J. Crossley、加拿大衛生部 Michael Johnston 博士、新加坡 National center for food science 研究及暴露科學中心李安芝組長及食品科學快速反應中心吳國生組長等，並獲新加坡 SFA 邀請本署參與 2022 年 10 月 25 日新加坡濱海灣金沙會展中心舉辦之新食品法規圓桌會議(以線上方式參與)，該會議係由政府管理部門、國際組織成員和業界成員分享安全評估和管理新型食品的實際經驗。建議本署未來有機會可持續參加 GSRS 會議，俾能掌握國際間最新法規與新興科技之發展脈動，並能透過與其他國家之官員與專家學者交流，提升台灣在相關領域之國際能見度。

伍、附錄(照片及大會手冊議程)



筆者於大會會場合影



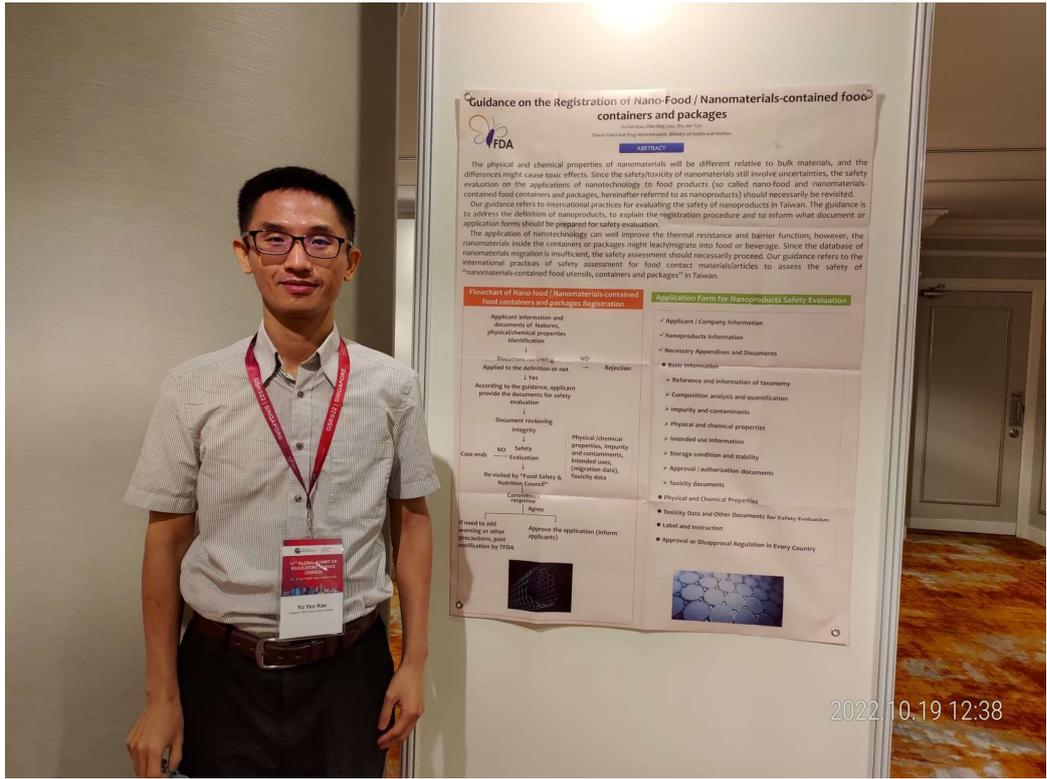
筆者與新加坡 National center for food science 研究及暴露科學中心李安芝組長(右一)及食品科學快速反應中心吳國生組長(右二)



筆者與大會主席、美國 FDA National Center for Toxicological Research 奈米中心主任 Anil K Patri.合影



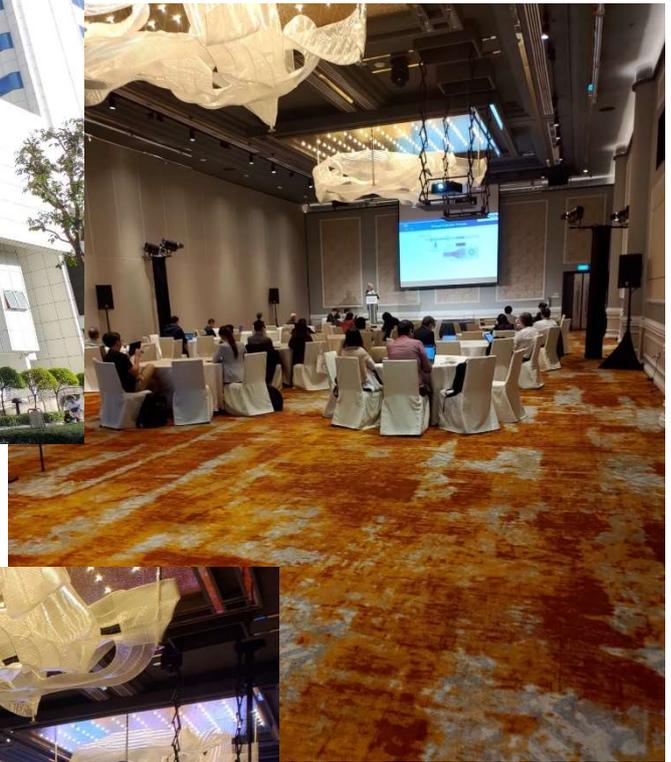
筆者與邀請本署參與 10 月 25 日新加坡濱海灣金沙會展中心舉辦之新食品法規圓桌會議之新加坡 SFA 同仁合影



筆者壁報論文



筆者口頭報告

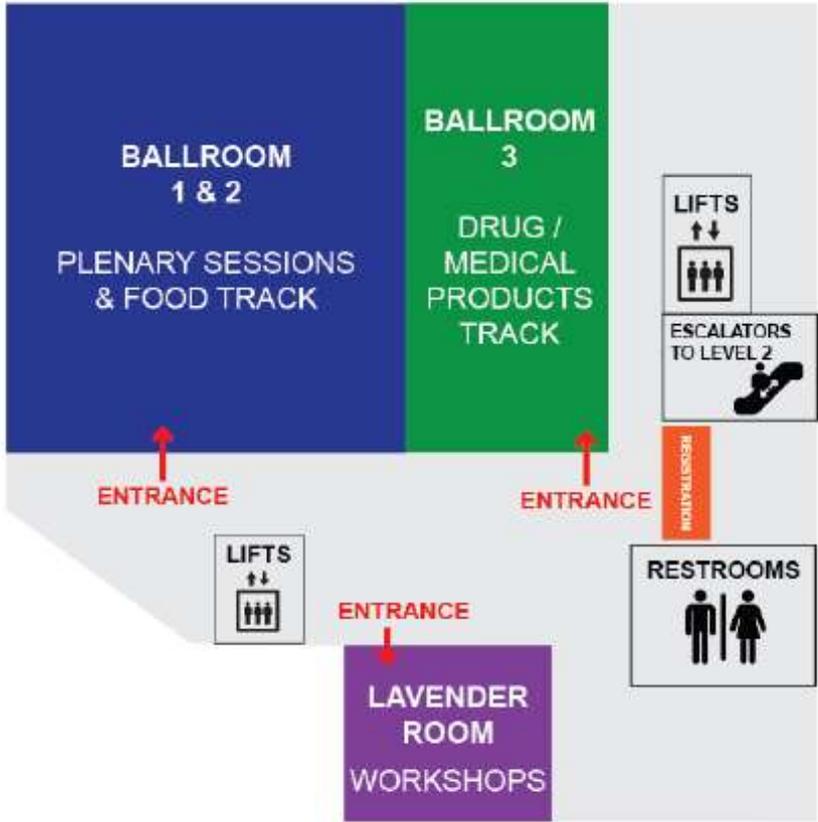


本次舉辦大會之場地(飯店(上)、Ballroom 1&2(下)、Ballroom 3(中))

Conference Venue Map

Orchard Hotel Singapore
442 Orchard Road, Singapore 238879

LEVEL 3 – PLENARY, TRACKS & WORKSHOPS



19 October 2022 (Wednesday)			
Time	Programme		
	FOOD TRACK Session 2: Innovation in Nanotechnology for Food Location: Level 3, Ballroom 1 & 2	DRUG / MEDICAL PRODUCTS TRACK Session 3: Nanomaterials for Gene Delivery Location: Level 3, Ballroom 3	POSTER DISPLAY Location: Level 2, Rosewood Room & Nutmeg Room
1610	Nanotechnology for Biomedical and Food Applications Prof Jackie Y. Ying Director, NanoBio Lab and A*STAR Senior Fellow	Analytical technology and regulatory concerns of liponanoparticle medicine – Taiwan FDA's experience sharing in reviewing and testing mRNA COVID-19 vaccines Dr Jiachuan Hsu Section Chief, Division of Research and Analysis, Taiwan Food and Drug Administration (TFDA), Ministry of Health and Welfare Taiwan	Poster display room is open for viewing
1640	Polymer Nanocomposite for Sustainable Food Packaging Dr Li Xu Senior Scientist, Institute of Sustainability for Chemicals, Energy and Environment (ISCE2), Institute of Materials Research and Engineering (IMRE), Agency for Science, Technology and Research (A*STAR)	Modular and adaptive dendrimer nanovectors for nucleic acid delivery Dr Ling Peng Research Director Centre Interdisciplinaire de Nanoscience de Marseille (CINaM) Aix-Marseille University, CNRS	
1710	End of Session 2	End of Session 3	Room Closed
1730	GSR22 Networking Reception Location: Level 2, Drinks Bar		

Name	Affiliation	Title
George Hammons Marta Pogribna, Beverly Word, and Beverly Lyn-Cook	Division of Biochemical Toxicology, National Center for Toxicological Research, U.S. Food & Drug Administration, Jefferson, Arkansas USA	Epigenotoxicity of Titanium Dioxide Nanomaterial in Human Cell Lines.
Goutam Palui, Achyut Raghavendra, Sanghamitra Majumdar, Uday Nasini, Sunil Ramasahayam and Anil K Patri	Nanotechnology Core Facility, Office of Scientific Coordination, National Center for Toxicological Research, U.S. Food and Drug Administration, Jefferson, AR 72079	Standard Test Method for Liposomal Lipid Quantitation using HPLC and Evaporative Light Scattering Detector
Jeffery Koh Wei Heng, Boey Hui Kuang Adrian & Ho Han Kiat	National University of Singapore, Department of Pharmacy	Hepatotoxicity of Acute Polystyrene Nano- and Micro-plastics Exposure
Josefa Barrero ¹ , Hind El Hadri ¹ , Ivana Bianchi ¹ , Otmar Geiss ¹ , Panagiotis Daskaleros ²	¹ European Commission, Joint Research Centre (JRC), 21027 Ispra, Italy ² European Commission, Health and Food Safety Directorate General (DG SANTE), Food Processing Technologies and Novel Foods Unit, Brussels, Belgium	Nanomaterials in Food: A collaborative effort to strengthen analytical capacity in EU Member States
Kao Yu Yen	Taiwan FDA Food Safety Division	Guidance on the Registration of Nano-Food / Nanomaterials-contained food containers and packages
Kennard Gan ¹ , Stefan Halbherr ² , Petra Gottier ² , Matthias G. Wacker ¹	¹ Department of Pharmacy, Faculty of Science, 4 Science Drive 2, 117544 Singapore, Singapore. ² InnoMedica Holding AG, Gesellschaftsstrasse 16, 3012 Bern, Switzerland.	Evaluating Bioequivalence of Liposomal Drug Delivery Systems of Doxorubicin through Hybridizing Biopredictive <i>In-Vitro</i> Release Assays and <i>In-Silico</i> Methodologies