

藥物食品簡訊

月刊

王金茂 題

第 283 期

日期：民國 93 年 7 月 20 日

發行人：孫慈悌 出版者：行政院衛生署藥物食品檢驗局 地址：臺北市南港區昆陽街 161-2 號
電話：(02) 26531318 網址：<http://www.nfcd.gov.tw>

藥檢局開發出檢驗

素食食品攙偽之新方法

本局日前宣布，已自行開發出即時 PCR(聚合酵素連鎖反應)方法，可有效檢驗出素食是否摻加動物性原料。本局並針對市售素食食品進行攙偽調查，總計檢驗 48 件素食食品，結果 44 件產品為陰性，而有 4 件則呈現陽性(即該產品中明顯含有動物性原料成分)。

過去檢驗含動物性原料食品時，往往因加工過程使得蛋白質產生變性，無法順利以分析蛋白質之方法檢驗。近幾年來由於分子生物技術之進步，本局著力於分子檢測技術之發展，已成功開發出可以鑑別食品中是否含動物性原料成分之即時 PCR 方法，能夠在複雜之加工食品內，有效檢驗出其中之動物性成分。在 93 年 4 月至 5 月間，本局應用此研發方法，針對市售素食食品進行攙偽調查。在所調查之 48 件產品中，包括包裝完整並標示有「素食食品」相關字樣之產品 26 件，以及散裝無標示者 22 件。檢驗結果顯示，44 件產品為陰性，包括所有 26 件有包裝標示及 18 件散裝無標示之產品，但有 4 件散裝無標示之產品則檢出豬陽性反應，其中 2 件還同時呈現雞陽性反應，表示該產品成分中含有動物性原料。該 4 件陽性產品依外觀描述分別為素貢丸、素仿魚板、素四角丸及香菇素貢丸。

針對上述含有動物性原料之產品，行政院衛生署已函請縣市衛生局進行稽查與輔導。衛生署特別建議消費大眾應選擇有完整包裝，標示清楚之產品。同時，亦提醒素食食品製造業者，應使用清洗乾淨之加工生產管線或容器，或建立單獨生產素食之管線，以避免產品在加工生產過程中葷素交叉污染。衛生署今後將持續針對素食食品進行攙偽調查，以促使業者加強生產之品管，讓消費者買的放心，吃的安心。

參加 2003 年美國 PDA 總會 年會暨研討會心得紀要

邱進益

2003 年美國 PDA 總會年會於 11 月 10 12 日在喬治亞洲亞特蘭大之希爾頓大飯店舉行，本著 PDA 一向以科學、技術和教育方式提升國際製藥工業和生技藥物科學水準的使命，本次會議

主題定為：建立在我們的長處——品質、科學和創新上。基本上會議分研討會和興趣分組兩部份，而兩者討論主題則具共通性，會議討論主要為符合性的議題，其子議題包括有一、Part 11 新的 FDA 指引。二、品質系統。三、電腦系統確效。四、無菌製劑指引。整個會議對於無菌製劑之過去、現在和未來從製造、技術和法律規範等層面上做了完整的討論，確定的結論為一、藥物的品質為藥物風險管理中最重要的一環。二、製造的規範必須與病患的風險相緊密連結。三、未來 FDA 對於上述議題須有更緊密的溝通和聯繫以與科學的腳步相並駕其驅。此外，會議結束後亦參加 FDA 訓練與研究研究所(FDA Training and Research Institute)所舉辦的“cGMP 符合性之稽查技巧”訓練課程，對於 cGMP 相關之規範、品質系統稽查技術(QSIT)及六大基本系統等內容均有深入的剖析，將計畫於 2004 年本局之查廠人員教育訓練課程中分享。

一、會議內容重點紀要

(一) 主題演講：二十一世紀之藥物品質系統

大會邀請 FDA 藥物評估暨研究中心代主任 Steve Galson 醫師為本次年會之主題演講者，其演講題目為二十一世紀之藥物品質系統。以消費者、病患、醫療團體、藥物管理者和製藥工業界所共同要求的目標——高品質有效可靠的藥物為前提，就藥物品質系統之製造、規範和創新做了明確的剖析。關於製造方面他強調產品的品質與效能之確保取決於有效率製造程序之設計，其次產品規格的訂定應建立於對處方和製程因子如何衝擊到效能和效能如何衝擊全民健康之了解。然後，加上不斷的應用創新技術才能確保並符合品質。在規範方面他認為應建立在對製造科學和品質管理原理上的深入了解。其次訂定之法規必須是清楚、透明並符合時代要求，而風險管理的架構將是規範和政策的依據。Galson 亦提到 CDER 對於警告函(warning letters)的審核議題，強調 ORA (Office of Regulatory Affairs)和 CDER 間對規範政策之一致性。此外，對於有關電子記錄、電子簽章及其應用之規範——Part 11 的定版以及與創新藥物之製造和品保架構之草案——PAT (Process Analytical Technology)，cGMP 爭議之技術爭議決議草案，小分子及蛋白質之相似性議定書規範草案，以無菌製程所製造之無菌藥物之規範草案等均在會議中提及並希望於 2004 年付諸實施。至於創新方面，他提到組成跨學門之審核小組，以加速審核進行，其次與 CDRH 共同在藥物基因學試驗(Pharmacogenomics tests, PG)和試驗性藥物上進行共同開發。此外，對於 INDs 和 NDAs 提出之 PG 數據訂立規範。總之，FDA 對於藥物品質系統的要求已經就公開化、標準化以及國際協和化的方向邁進，願在新的未來 FDA 在法規上更透明，審核上更快速，技術上更創新。

(二) 符合性議題：

本議題涵蓋了四個子題，包括：1. Part 11—新的 FDA 指引 2. 品質系統 3. 電腦系統確效 4. 無菌製程指引。

1. 21 CFR Part 11 子議題

本子議題主要就符合 FDA 新指引——Part 11 方面如何建立程式標準化和提高效率進行討論。其範圍包括 Part 11 目標、新 FDA Part 11 指引、FDA Part 11 指引如何影響計畫、有效的與主要人物溝通、矩陣解決問題、傳統系統的兩難、傳統系統之風險評估、程式之錯誤等。由於相關的指引或規範常一再的變更，因此會議上就有人提出這樣的感慨——當我們剛剛了解如何玩遊戲時，遊戲規則竟然又改變了。因此 2003 年 9 月剛剛定案的 Part 11 就讓很多藥界有變化太快的感覺。對於大多數的公司也都處於 Part 11 計畫目標中所指的初始矯正階段，因此符合 Part 11 所需的花費已成各公司考量的地方。然而本議題也討論到成本的節省事實上也可以從程式的標準化和程式的效率來達成，其次風險管理在 Part 11 將扮演一重要的角色。基本上，講者也提到 FDA 在審查新的 Part 11 指引之時，藥廠在某些範圍內係可以採行自決方式的，亦即新指引強調風險基準的符合性，也提供了藥界有較大的彈性空間。即使如此，對於傳統系統在有些範圍

乃存在著許多不一致和缺乏效率的現象，因此有效的與資深管理者溝通將成為執行符合 Part 11 重要的一環，會中也討論到盡量如何利用 Part 11 所提到的彈性空間來溝通。本議題講者們也一再強調業者建立矯正分解矩陣(remediation solution matrix)，一旦建立標準的矯正機制，就能尋找有效的應用途徑。至於如何有效的應用這些矩陣分解，會議提到建立共同的系統目錄，包括建立綜合性的系統資料庫、建立邏輯系統目錄並建立共同的系統分組及足夠可供搜尋之資訊。至於系統目錄如：實驗室系統 HPLC、溶離儀器及光譜分析儀等，製造系統 混合機、打錠機等，臨床系統 資料獲得系統、AE (acoustic emission)系統和 CDM (clinical data management)系統等，QA 系統 年報系統、變更管理資料庫及 CAPA (corrective action and preventive action)系統的問題，到底是採取保守的面對、自由放任的態度、溫和平等的對待或是以風險為基準的方式切入，均面臨著不同的挑戰。然而，以風險為基準的方式來探討較受與會者熱烈討論。本議題的結論概括有三：1.對於所用的系統不但須了解，而且要知道在商業上如何被利用，方可以確信在 Part 11 的符合性要求上已完整達成。2.在符合 Part 11 上須透過組織建立標準化的研究機制。3.須發展有效之風險管理。

2. 品質系統

本子議題主要討論品質系統改變之管理，並就技術和規範的層面探討其對已存在的系統所扮演的角色。會議開始演講者首先就對到底我們擁有的是品質過程或是品質系統提出質問。例如：去年你的客戶抱怨記錄是零，那麼就表示你的品質系統是完美無缺？答案當然是否定的，因為客戶抱怨只是品質系統偏差中小小的一環，你也許可以藉著品質過程來矯正，但並不能防範於未然，所以稱不上是完美的品質系統。因此品質系統應該是動態的，一個靜態的品質系統不會是一有效的品質系統，因為法規在變，工業製造規範也在變。或許你現在已經不再製造五年前的產品，或是製造的方法已改進，是以品質系統須跟上腳步，如此才可以避免偏差的發生，並減少實施矯正措施的機率。換言之，品質系統須以規範為依歸。其次，以電腦為基礎之新的技術也是評估品質系統之好方法，因為新的技術似乎較有效且較準確。因為電腦技術可以 1.減少紙類檔案的使用。2.整合不同之品質功能。3.增進了解趨勢和報告能力。4.整合人力資源。5.增進技術資源。本議題的結論是由於規範要求、製造技術、國際企業等方面的改變以及新方法的應用，評估現有的品質過程，並整合成完整的品質系統將是提升製造品質當務之急。藉由此品質系統之改變管理，立即可獲得的利益是更精確的數據收集、更精確的趨勢預測和整體品質的增進。

3. 電腦確效

本議題討論到電腦確效的現代化，會議中提到以往舊的電腦確效規範已經不適用於今日商場上銷售之套裝軟體，今日商場銷售之軟體主要以大眾使用為依歸，因市場的需求產品會經常且連續的變更。然而市場銷售之軟體提供給顧客變更權限是有限的，產品內部撰寫的程式更是無法透視，這將是造成電腦確效現代化困難所在。會議討論大家得到的共識是電腦的確效觀念現在已到了轉折點的階段，解決這個問題需要一個思惟的方式，而非在傳統“瀑布”式探討上作臆測。在本議題的討論上，大家也提出了 PDA 主動設立現代化電腦確效課程的建議，這課程應從以往以“檔案為中心”改為著重在以“過程為中心”的觀念。本議題討論大家的共識是須與 Carnegie Mellon 大學軟體工程研究所 (Software Engineering Institute, SEI)建立學術合作關係，藉以 1.對於以 COTS (Commercial Off- The Shelf)為基礎之系統以現代化之方法進行訓練和教育。2. PDA 對於任何原始之“優良系統規範”應進行研究，就如同 PDA 執行之供應商稽核計畫 - TR-32 (technical report-32) 一樣。3. PDA 應與 SEI 進行第二次會議就共同的課程進行討論。4. PDA 教育訓練研究所應成立執行小組以建立現行優良系統規範課程。

4. 無菌製程指引

本議題主要是就 FDA 對 1987 年無菌製程指引之改版提出討論。其中以風險為基準的評估方式最受討論，尤其管制點的風險評估例如：電子顯微鏡應用和培養基的填充更是討論的重點。會中提到本改版是在指引草案出版前，史無前例的先經過 GMP 思惟預審者。而 PQRI 無菌製程的工作小組更是由學界、業界及 FDA 等共 41 位委員所組成，因此更改的版本絕非少數人的意見。改版主要目的及原因在於 1. 反應知識的進化。 2. 加入最近科學的原理。 3. 移除過時的信息。 4. 闡述新的技術。 5. 反應現行標準。 6. 闡述重複違反 cGMP 原因。總歸之，創新是無菌製程指引改版最主要的原因之一。現代化的儀器、設備和技術例如：氣鎖、自動化、隔離技術和阻隔觀念等在舊版均無提及，此外，過時舊的標準更是需要揚棄的地方。更新此指引好處在於藉由自動化和隔離 / 阻隔的觀念和其他有利的創新來強化產品之保護性和安全性。另一方面，藉此改版讓 FDA 及產業界有更完善之 cGMP 規範可遵循。最重要的是改版後之指引更能使產品有一致性和可預期性。同時，cGMP 一成不變的規定也藉此得到了修正和改進，因為新版適當的澄清避免了耗時或相同的問題一再重複地發生。由於無菌製造充填存在著潛在的危險，因此本修正指引所倡導之以風險為基礎之探討方向，例如：環境監測、人員和培養基的充填等，被視為是 21 世紀 FDA 以風險為基礎之 cGMP 的濫觴。至於前述之管制點，演講者也提出幾個問題供大家審思：1. 污染的原因為何？在一無菌製程中哪些是污染潛在的途徑？2. 污染問題之偵測 在指出無菌確保中哪些措施是最值得的？ 3. 專注在所考量的議題上 專注之重點須集中在評估和闡述影響設施和製程管制之因子上。因此，製程的模擬 / 培養基充填應考量的問題最少應有確效設計的考量和培養基充填的評估。確效設計要儘可能的模擬真實製程的情況。其次，要導入發生在生產過程造成污染之相同風險因子，並導入發生在操作中最差的情況等。總之，本議題對於 FDA 之無菌製程指引之改版作了詳盡的說明，講者以 FDA 的立場歡迎與會者給予意見或建議。

二、訓練課程

本次會議結束後，本人亦參加 PDA 訓練與研究研究所所舉辦的課程。課程分有滅菌、製造、電腦確效及 cGMP 等不同的課題，由於均在相同時間上課，所以只能擇其一，本人選擇訓練的課程為『cGMP 符合性之稽查技巧』。課程主講者為 Ms. Renee B. Galkin，她是位資深品質管理顧問，也是兩家管理顧問公司的總裁，尤其對於製藥工廠品質管理更是她的專長，而本次課程主要係針對藥廠之內部稽查而設。在整個訓練課程安排上，分成下列幾個子題：1. cGMP 相關之規範。2. 品質系統稽查技術 (QSIT)。3. 六大基本系統。4. 缺失範例。5. 品質稽查計畫及報告。有關整個訓練課程的內容，將於本局稽查員 cGMP 訓練課程中分享。

三、心得與建議

- (一) 由本次的會議大略可以看出風險評估和電腦確效已成為無菌製劑品質系統確效中極重要的一環，不但在 PDA, FDA 受重視，本次參與的產業界人士也在會中熱烈的討論，都一致認為議題已到一個轉折點的階段，可見在產業界並未完全的準備就緒，因此有建議 PDA 提出訓練課程的要求，也有業界提出如何達成符合性要求的方式。台灣 PDA 在這類的課程訓練亦舉辦了多次，步伐上與世界先進國家並駕齊驅，惟是否確實已完全滿足了廠商的需求，應有更進一步探討的空間。而本局在稽查員之訓練上，對於電腦確效方面先後曾邀請講員來局授課，惟專任稽查員流動大，新進稽查員在這方面應該有再加強的必要，至於風險評估的課程更應該請這方面的專家作深入的教導。
- (二) 本次會議結束後本人亦參加 PDA 舉辦之 cGMP 訓練課程，感覺上是講員素質和上課的熱忱均佳，但是課程收費卻也是驚人，本人有機會在會議期間與美國 PDA 訓練與研究研究所主任 Robert J. Mello 博士深入談到邀請 PDA 專家來局授課的事宜，他為本局設計了六個完整授課單元，索價竟高達三十四萬美元，似乎美國 PDA 的取向有由非營利組織轉為營利為導向的趨勢。在本局缺乏足夠之訓練經費下，本人覺得權宜方式可以派語文能

力良好且具不同專長之資深稽查人員參與其各種訓練，作為本局 cGMP 訓練課程之種子師資，以便稽查訓練能在本局生根。

- (三) 語文的表達在國際會議上有其絕對的必要性，而能力的養成取決於平時的不斷練習。本次參加美國 PDA 會議，臨出發前台灣 PDA 分會要求本人代表其參加各 PDA 分會之領導人會議。事實上，因為事先並不知道要討論何議題，手邊也無詳細的資料，因此當主持人臨時要台灣分會報告去年之活動狀況時，著實心裡有點慌，然多年來在 Toastmasters club 的即席演講訓練，竟然讓我能從容不迫的把我所知道的台灣 PDA 去年舉辦之理監事改選、各委員會的成立以及各項的訓練活動能很清楚的交代，也獲得在座美國 PDA 及其他國家各分會參與者的熱烈回應和討論，我覺得這應該歸功於 Toastmasters club 良好訓練所建立的自信和表達能力，建議本局同仁，為追求更高的成就與理想，應多多參加 Toastmasters club 會議，以建立自信和能力。

利用免疫親和性管柱及高效液相層析檢測乳品中黃麴毒素 M₁

林蘭砮、傅幼敏

黃麴毒素是一群具肝臟毒性、致癌性、致突變性及致畸胎性之黴菌二級代謝物 (secondary products)。當動物攝食遭黃麴毒素 B₁ 污染之飼料，平均有 1-2 % 以黃麴毒素 M₁ 形式於乳汁中分泌出。由於乳製品是人類飲食中相當重要的營養來源，尤其對嬰兒及成長中的幼兒更是主要的營養供應源，故世界各國對乳製品是否含黃麴毒素視為重要的食品衛生議題。我國於 1993 年公告了食品中黃麴毒素限量標準，規定鮮乳、乳粉及嬰兒乳粉之黃麴毒素 M₁ 限量分別為 0.5 ppb、5 ppb 及不得檢出。對於液狀乳目前有中國國家標準 CNS13631/N6282 號檢驗方法可依循，惟步驟較複雜，利用含黃麴毒素 M₁ 單株抗體之免疫親和性管柱淨化及高效液相層析定量黃麴毒素 M₁ 是較簡便之方法，茲將適用範圍原理及步驟詳述如下。

一、適用範圍：

適用於液狀乳、乳粉及醱酵乳中黃麴毒素 M₁ 之檢驗。

二、原理：

以免疫親和性管柱萃取、純化，續以高效液相層析儀搭配螢光檢出器分析乳製品中黃麴毒素 M₁ 之含量。

三、檢驗方法：

(一)儀器：

1. 高效液相層析儀：

檢出器：具有激發波長 365 nm 及發射波長 435 nm 之螢光檢出器 (fluorescence detector)。

層析管：RP-18，5 μm，內徑 4.6 mm × 25 cm。

溶媒輸送系統：提供 1 mL/min 固定流速。

樣品注入系統：200 μL。

2. 離心機 (Centrifuge)：可達 2,500×g 者。