

# ISO 17034 及農藥參考物質之簡介

王熙宇<sup>1</sup>、陳慧珊<sup>1</sup>、莊瑋臻<sup>1</sup>、林韶凱<sup>1</sup>、黃鎮華<sup>1</sup>、徐慈鴻<sup>1</sup>、施念昊<sup>1\*</sup>

## 摘要

王熙宇、陳慧珊、莊瑋臻、林韶凱、黃鎮華、徐慈鴻、施念昊。2023。ISO 17034 及農藥參考物質之簡介。臺灣農藥科學 15 : 71-81。

ISO 17034:2016 參考物質生產機構能力之一般要求，其條文可供參考物質生產機構依循，以確保參考物質生產過程及品質符合國際標準。關於均勻性及穩定性評估、定值之策略、選用統計方法等較屬於技術性之評估內容係參考 ISO Guide 35:2017 參考物質-指定值及均勻性與穩定性之評估；證書及參考物質標籤等內容則指向 ISO Guide 31:2015 參考物質-證書、標籤與隨附文件之內容。參考物質可被用於測量過程的所有階段，包含分析方法驗證、校正及品質管制，亦可用於檢驗方法確效之實驗室間共同試驗及作為實驗室參加能力試驗時之定性、定量用標準品。因應新版 CNS 17025:2018 測試與校正實驗室能力一般要求事項，其對量測不確定度評估及計量追溯性的要求都更為嚴謹，測試實驗室所出具之檢驗報告必須更具可靠性，爰對高品質參考物質之需求亦日漸增加。本所殘留管制組農藥參考物質生產實驗室業於 2019 年 11 月 15 日通過財團法人全國認證基金會之符合性評鑑，在製備技術及流程管理層面皆符合 ISO17034 要求，所配製之農藥參考物質混合劑為包含一系列農藥成分，含量及濃度適用於農作物、農產品及其加工品、食品等進行多重農藥殘留分析，且其特性值的擴充不確定度小於或等於 5% 之參考物質，農藥項目約可涵蓋目前衛生福利部食品藥物管理署公告之「食品中殘留農藥檢驗方法－多重殘留分析方法(五)」檢驗品項。本研究簡報概述有關參考物質生產機構之相關國際標準及指引內容，並介紹農藥參考物質之製備、處理、應用、均勻性及穩定性之試驗設計及評估每個程序的量測不確定度，期能提供農藥殘留分析實驗室及食品安全主管機關參考。

**關鍵詞：**ISO 17034、參考物質生產機構、農藥參考物質、量測不確定度

---

接受日期：2023 年 9 月 12 日

\* 通訊作者。E-mail: woody0921@acri.gov.tw

<sup>1</sup> 臺中市 農業部農業藥物試驗所

## 前言

ISO 17034:2016 參考物質生產機構能力之一般要求<sup>(7)</sup>為國際標準化組織 (International Organization for Standardization, ISO) 2016 年發布之國際標準，取代了 ISO Guide 34:2009 參考物質生產機構能力之一般要求<sup>(8)</sup>，由指引變成標準，兩者之差異主要在於：架構上的調整，更加重視公正性、計量追溯性、特性描述及抱怨等要求，除新增保密性要求外，在管理系統要求亦新增選項 A、B 供參考物質生產機構 (Reference Material Producers, RMP) 選擇。ISO 17034 係由 ISO 符合性評估委員會 (Committee on Conformity Assessment, CASCO) 與 ISO 參考物質委員會 (Committee on Reference Materials, REMCO) 合作制定，內容涵蓋所有參考物質 (Reference Material, RM) 之生產，包括驗證參考物質 (Certified Reference Material, CRM)，條文主要說明 RMP 就技術及管理層面應具備之能力，包含生產規劃、生產管制、材料處理、量測程序、均勻性評估、穩定性之評估與監控、特性值及不確定度之指定、分發服務、品質管制、抱怨處理及不符合工作之管理等<sup>(7)</sup>，並敘明所有程序應有文件化紀錄。依條文要求通過符合性評鑑之 RMP，其技術及科學層面之能力被證明能生產品質優良之參考物質及具計量追溯性之驗證參考物質。

ISO 17034 關於均勻性及穩定性評估、定值之策略、選用統計方法等屬於技術性之評估內容係指向 ISO Guide 35:2017 參考物質-定值及均勻性與穩定性評估指引<sup>(9)</sup>；證書及參考物質標籤等內容則指向 ISO Guide 31:2015 參考物質-證書、標籤與隨附文件之內容<sup>(10)</sup>。其他與參考物質相關之指引及技術報告尚有：ISO Guide 30:2015 參考物質-選定之名詞與定義<sup>(11)</sup>、ISO Guide 33:2015 參考物質-使用參考物質之良好操作<sup>(12)</sup>、ISO Guide 80:2014 參考物質-內部製備品質管制物質之指引<sup>(13)</sup>、ISO/TR 79:2015 參考物質-定性用參考物質示例<sup>(14)</sup>、ISO/TR 11773:2013 參考物質之全球分銷<sup>(15)</sup>、ISO/TR 10989:2009 參考物質-參考物質分類方案之指引及關鍵字<sup>(16)</sup>及 ISO/TR 16476:2016 參考物質-參考物質定量值之計量追溯性之建立及表示<sup>(17)</sup>等。

## 參考物質之重要性

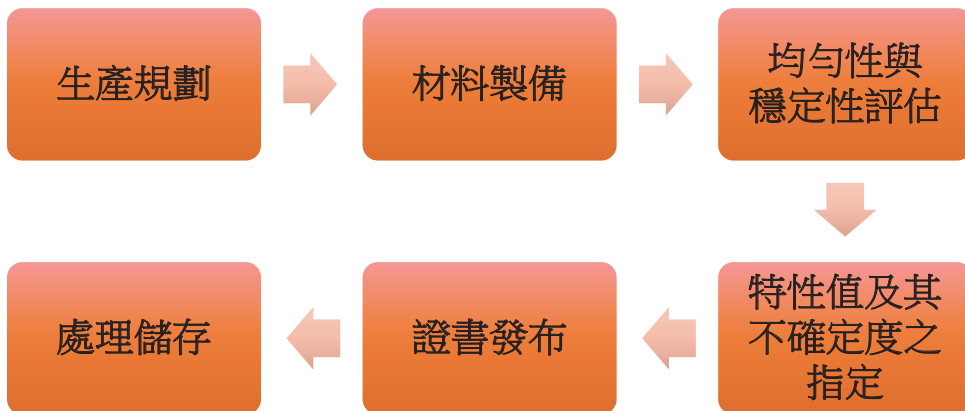
參考物質 (RM) 為具有一種或多種規定特性且足夠均勻與穩定的材料，已被確定其符合量測過程的預期用途<sup>(2)</sup>；驗證參考物質 (CRM) 為採用計量學上有效的程序，對參考物質的一種或多種規定特性做測定，並附有證書提供規定特性的值、其不確定度和計量追溯性的陳述<sup>(2)</sup>。RM 及 CRM 皆可被用於測量過程的所有階段，包含分析方法驗證、校正及品質管制，亦可用於檢驗方法確效之實驗室間共

同試驗及作為實驗室參加能力試驗時之定性、定量用標準品。因應新版 CNS 17025:2018 測試與校正實驗室能力一般要求事項<sup>(3)</sup>，其對量測不確定度評估及計量追溯性的要求都更為嚴謹，測試實驗室所出具之檢驗報告必須更具可靠性，故對高品質參考物質之需求已刻不容緩。農藥參考物質 (Pesticide Reference Material, PRM) 即為「食品中殘留農藥檢驗方法－多重殘留分析方法(五)」中的農藥對照用標準品<sup>(4)</sup>，其為農藥殘留檢驗之要件，進行儀器分析時，樣品中殘留農藥之定性及定量精準度均需仰賴品質優良、具有追溯性之比對用 PRM<sup>(1)</sup>。此外，國內所有取得 ISO 17025 認證之農藥殘留測試實驗室皆須因應條文要求，使用通過 ISO 17034 符合性評鑑之 RMP 所生產之 PRM 執行檢驗工作。

## 本所農藥參考物質之發展

本所殘留管制組農藥參考物質生產實驗室於 2019 年 11 月 15 日通過財團法人全國認證基金會 (Taiwan Accreditation Foundation, TAF) 之符合性評鑑，在製備技術及流程管理層面皆符合 ISO17034 要求，配製之 PRM 品質亦接軌國際<sup>(1)</sup>。本所製備之農藥參考物質混合劑為包含一系列農藥成分，含量及濃度適用於農作物、農產品及其加工品、食品等進行多重農藥殘留分析，且其特性值的不確定度小於或等於 5% 的農藥參考物質混合劑，其製備流程大致為：生產規劃→材料製備→均勻性與穩定性評估→特性值及其不確定度之指定→證書發布及處理儲存，詳圖一<sup>(1)</sup>。於生產規劃時需注意外部需求及庫存量，完成規劃後則依程序進行生產管制，使用

### 農藥參考物質製備流程



圖一、農藥參考物質製備流程<sup>(1)</sup>。

Fig. 1. Procedure used to prepare pesticide reference materials<sup>(1)</sup>.

符合允收標準之材料與定期校正之儀器設備進行配製及量測。於農藥參考物質混合劑批次配製且完成最終包裝後，依分裝單元(瓶)選定適當之樣本數進行均勻性評估，並於建議之儲存條件下進行穩定性評估。農藥參考物質混合劑之定值係以購入之各參考物質原體隨附確效證書(Certificate of Analysis, COA) 上之標示純度，換算配製為高濃度之單劑農藥參考物質儲備液，再配製成濃度為 10 µg/mL 之混合劑，不確定度則包含原體純度之標準不確定度、配製過程中之量測不確定度及

來自均勻性與穩定性評估等之貢獻。證書內容依 ISO Guide 31:2015 要求，需包含 PRM 唯一識別碼、PRM 名稱、預定用途、有效期限、儲存資訊及確保 PRM 完整性之處理與使用說明等。庫存之 PRM 則應儲存於伴隨監測記錄系統之適當條件下，並定期對 PRM 進行穩定性監控，以確認其穩定性。本所提供之 PRM 項目約可涵蓋目前衛生福利部食品藥物管理署公告之「食品中殘留農藥檢驗方法－多重殘留分析方法(五)」<sup>(4)</sup>，其類別及參數詳圖二<sup>(1)</sup>。

## 農藥參考物質項目及參數

### 生產參考物質之類別：A3.1 純有機化合物

項目	參數
Acaricide (殺蟎劑)	10 µg/ml ; Expanded Uncertainty ≤ 5%
Fungicide (殺菌劑)	10 µg/ml ; Expanded Uncertainty ≤ 5%
Herbicide (除草劑)	10 µg/ml ; Expanded Uncertainty ≤ 5%
Insecticide (殺蟲劑)	10 µg/ml ; Expanded Uncertainty ≤ 5%
Nematicide (殺線蟲劑)	10 µg/ml ; Expanded Uncertainty ≤ 5%
Plant growth factor (植物生長調節劑)	10 µg/ml ; Expanded Uncertainty ≤ 5%
Other substance (其他物質) : Piperonyl butoxide (協力精)	10 µg/ml ; Expanded Uncertainty ≤ 5%

圖二、農藥參考物質項目及參數<sup>(1)</sup>。

Fig. 2. Pesticide reference material items and parameters<sup>(1)</sup>.

## 農藥參考物質均勻性之評估

本所農藥參考物質混合劑每批次可配製 200 mL，最終將其分裝為每瓶 10 mL，共 20 瓶。為確保分裝樣態足夠均勻每瓶特性值一致，需進行均勻性試驗。且執行均勻性試驗前，應評估抽樣數量，有足夠的樣本數統計結果才具有代表性。

本均勻性試驗之虛無假設 (null hypothesis,  $H_0$ ) 為  $H_0: \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_{20}$ ，預設結果希望 20 瓶農藥參考物質混合劑足夠均勻也就是接受  $H_0$ ，當統計結果接受  $H_0$  時則可能發生第二類型錯誤 ( $\beta$ )。ISO Guide 35:2017 建議在決定樣本數時，可將信心水準 ( $1-\alpha$ ) 設定為 95%，檢定力 ( $1-\beta$ ) 設定為 80%，以此條件下計算抽樣數量。本試驗以 G\*Power<sup>(5, 6)</sup> 計算抽樣數量，當抽樣瓶數為 6 瓶，每瓶重複檢驗 6 次，即可滿足上述要求。再以單因子變方分析 (one-way ANOVA) 評估瓶間變異 (表一) 並依照下列公式計算均勻性不確定度 ( $u_{\text{hom}}$ )：

$$u_{\text{hom}} = \sqrt{u_{\text{bb}}^2 + u_{\text{wb}}^2}$$

表一、均勻度試驗結果進行單因子變方分析

**Table 1.** One-way ANOVA to assess homogeneity of reference materials

S.O.V	df	SS	MS
Between bottle (bb)	$t-1$	$SS_{\text{bb}} = \sum_{i=1}^t \sum_{j=1}^n (\bar{Y}_{i.} - \bar{Y}_{..})^2$	$M_{\text{bb}} = \frac{SS_{\text{bb}}}{t-1}$
Within bottle (wb)	$N-t$	$SS_{\text{wb}} = \sum_{i=1}^t \sum_{j=1}^n (Y_{ij} - \bar{Y}_{i.})^2$	$M_{\text{wb}} = \frac{SS_{\text{wb}}}{N-t}$

$u_{\text{bb}}^2$  為瓶間均勻性的標準不確定度， $u_{\text{wb}}^2$  為瓶內均勻性的標準不確定度。

$$u_{\text{bb}}^2 = \frac{M_{\text{bb}} - M_{\text{wb}}}{n}$$
，如為負值，

另以  $u'_{\text{bb}} = \sqrt{\frac{M_{\text{wb}}}{n} \cdot 4 \sqrt{\frac{2}{v_{M_{\text{wb}}}}}}$  公式估計瓶間不確定度，其中  $v_{M_{\text{wb}}}$  為瓶內自由度 ( $N-t$ )。

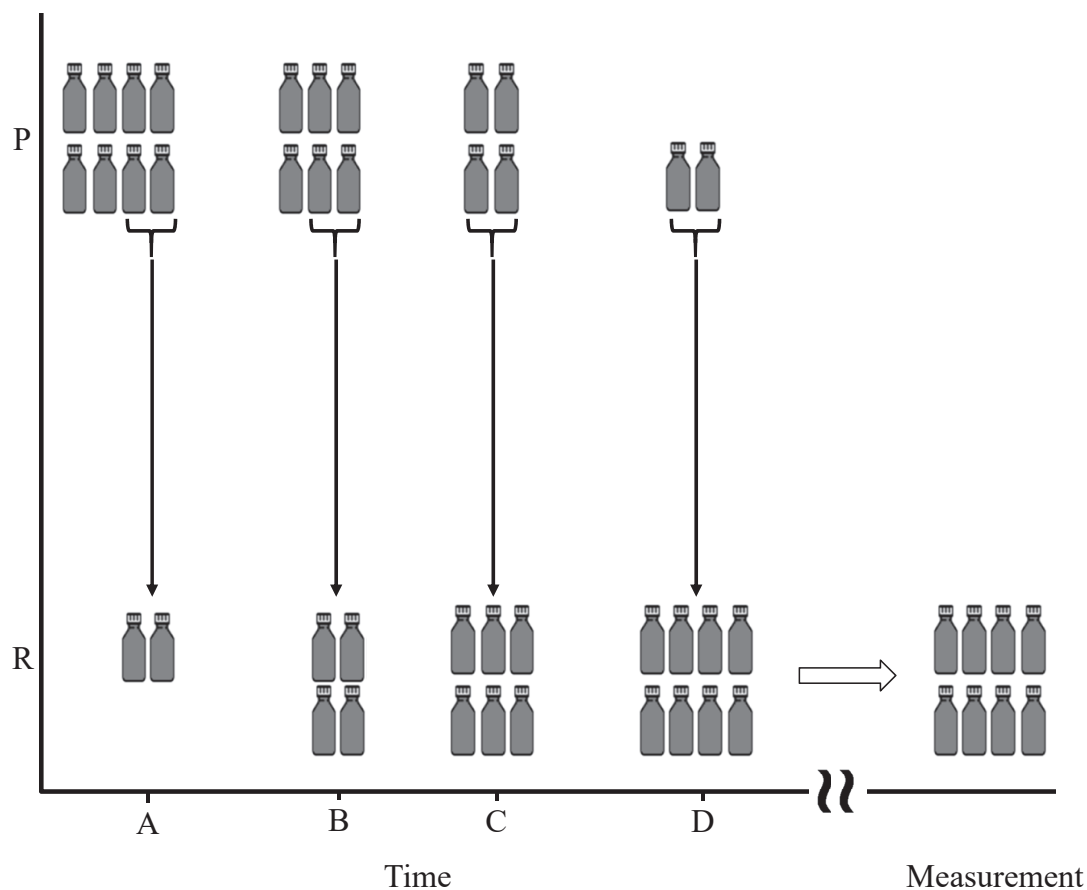
$$u_{\text{wb}}^2 = M_{\text{wb}}$$

## 農藥參考物質穩定性之評估

本所農藥參考物質混合劑在指定條件下儲存之有效期限為 1 年，為訂定有效期限，需進行穩定性試驗。穩定性試驗設計參考 ISO Guide 35:2017，可分為經典 (classical) 穩定性試驗及同步 (isochronous) 穩定性試驗 2 種，經典穩定性試驗是同一批次樣品放置於相同條件下，之後在不同時間點取樣並即時測定其特性值，此方法試驗規劃簡單，但可能因為測量儀器在不同時間點下有量測誤差，

導致相對較高的不確定度。同步穩定性試驗是同一批次樣品先放置於預定特性值會發生降解的條件 (如室溫)，之後在不同時間點取樣放置於特性值不會發生降解的條件 (如-20°C) 下，最後樣品於同一時間

下測定其特性值，詳圖三<sup>(9)</sup>。此方法也可逆向方式進行，將樣品先放置於特性值不會發生降解的條件下 (如-20°C)，之後不同時間點後再放置於預定特性值會發生降解的條件 (如室溫)。



P : planned storage conditions (e.g. 25°C)

R : reference conditions (e.g. -20°C)

圖三、同步穩定性試驗示意圖<sup>(9)</sup>。

Fig. 3. Illustration of an isochronous study<sup>(9)</sup>.

本穩定性評估採同步穩定性試驗(18)，配製完成之農藥參考物質混合劑首先於冷凍環境 (-20°C) 下避光儲存，之後分別於固定之時間間隔，隨機選取 3 瓶移置於室溫儲存，當試驗期程結束後每瓶進行 3 次重複分析，同步試驗相較於經典試驗的最大優點為排除儀器量測於不同時間點的變異，確保分析樣品時儀器條件一致。獲得試驗數據後，再進行二因子巢式設計分析 (two-way fully nested ANOVA) (表二) 並依照下列公式計算穩定性不確定度 ( $u_{stab}$ )：

$$u_{stab} = \sqrt{u_{lts}^2 + u_{bb}^2 + u_{wb}^2}$$

$u_{lts}^2$  為長時間穩定性的標準不確定度， $u_{bb}^2$  為瓶間的標準不確定度， $u_{wb}^2$  為瓶內的標準不確定度。

$$u_{wb}^2 = M_{wb}$$

$$u_{bb}^2 = \frac{M_{bb} - M_{wb}}{n}$$

$$u_{lts}^2 = \frac{M_t - nu_{bb}^2 - M_{wb}}{nb}$$

### 農藥參考物質特性值量測不確定度之評估

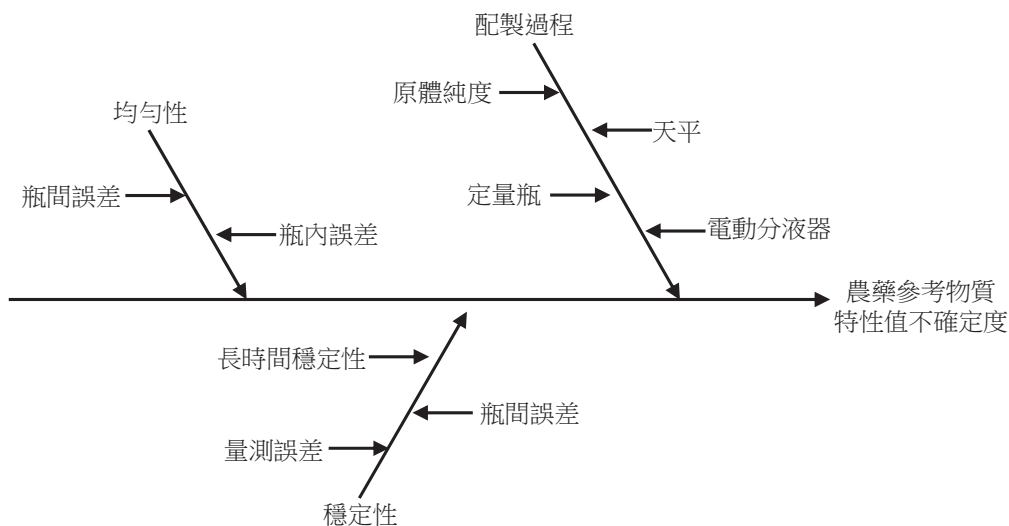
本所農藥參考物質混合劑之量測不確定度採 bottom-up 方法進行評估，計算並結合所有可能影響結果因子之量測不確定度，其主要因子包含三項：配製過程、均勻性及穩定性，其中配製過程之不確定度 ( $u_{Cst}$ ) 由原體純度、定量瓶及儀器 (天平及電動分液器) 之不確定度組成，均勻性之不確定度 ( $u_{hom}$ ) 由瓶間誤差及瓶內誤差組成，穩定性之不確定度 ( $u_{stab}$ ) 由長時間穩定性、瓶間誤差及瓶內誤差組成 (圖四)，並依照下列公式計算農藥參考物質特性值量測不確定度 ( $u_{CRM}$ )：

$$u_{CRM} = \sqrt{u_{Cst}^2 + u_{hom}^2 + u_{stab}^2}$$

表二、穩定度試驗結果進行二因子巢式設計分析

Table 2. Two-way fully nested ANOVA to assess stability of reference materials

S.O.V	df	SS	MS
Time (t)	a-1	$SS_t = bn \sum_{j=1}^a (\bar{Y}_{i.} - \bar{Y}_{...})^2$	$M_t = \frac{SS_t}{a-1}$
Between bottle (bb)	a(b-1)	$SS_{bb} = n \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b (\bar{Y}_{ij.} - \bar{Y}_{i.})^2$	$M_b = \frac{SS_b}{a(b-1)}$
Within bottle (wb)	ab(n-1)	$SS_{wb} = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b \sum_{k=1}^n (Y_{ijk} - \bar{Y}_{ij.})^2$	$M_w = \frac{SS_w}{ab(n-1)}$



圖四、量測不確定度要因分析之魚骨圖。

Fig. 4. Fishbone diagram illustrating our uncertainty estimation and its components.

## 結論

本研究簡報概述有關參考物質生產機構之相關國際標準及指引內容，並介紹農藥參考物質之製備、處理、應用、均勻性及穩定性之試驗設計及評估每個程序的量測不確定度，期能提供農藥殘留分析實驗室及食品安全主管機關參考。

## 謝辭

本所農藥參考物質生產實驗室認證業務之執行承蒙本組林鳳宜小姐、李麗茹小姐、王昱雯小姐及劉佩珊小姐等協助參考物質配製及試驗進行，謹此致謝。

## 引用文獻

1. 王熙宇、張瑞璋。2020。國內唯一！農藥參考物質(標準品)製備服務大躍進藥毒所取得 ISO 17034 認證肯定。行政院農業委員會新聞資料第 453 號。
2. 財團法人全國認證基金會。2021。參考物質生產機構能力之一般要求。參考物質生產機構認證規範。TAF-RMP-R01(5)。
3. 經濟部標準檢驗局。2018。測試與校正實驗室能力一般要求事項。中華民國國家標準 CNS 17025:2018。
4. 衛生福利部。2022。食品中殘留農藥檢驗方法－多重殘留分析方法(五)。衛授食字第 1111901537 號。

5. Faul, F., Erdfelder, E., Buchner, A., and Lang, A. G. 2009. Statistical power analyses using G\*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behav. Res. Meth.* 41: 1149-1160.
6. Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G., and Buchner, A. 2007. G\*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav. Res. Meth.* 39: 175-191.
7. International Organization for Standardization (ISO). 2016. General requirements for the competence of reference material producers. ISO 17034:2016.
8. International Organization for Standardization (ISO). 2009. General requirements for the competence of reference material producers. ISO Guide 34:2009.
9. International Organization for Standardization (ISO). 2017. Reference materials-Guidance for characterization and assessment of homogeneity and stability. ISO Guide 35:2017.
10. International Organization for Standardization (ISO). 2015. Reference materials-Contents of certificates, labels and accompanying documentation. ISO Guide 31:2015.
11. International Organization for Standardization (ISO). 2015. Reference materials- Selected terms and definitions. ISO Guide 30:2015.
12. International Organization for Standardization (ISO). 2015. Reference materials-Good practice in using reference materials. ISO Guide 33:2015.
13. International Organization for Standardization (ISO). 2014. Guidance for the in-house preparation of quality control materials (QCMs). ISO Guide 80:2014.
14. International Organization for Standardization (ISO). 2015. Reference materials-Examples of reference materials for qualitative properties. ISO/TR 79:2015.
15. International Organization for Standardization (ISO). 2013. Global distribution of reference materials. ISO/TR 11773:2013.
16. International Organization for Standardization (ISO). 2009. Reference materials-Guidance on, and keywords used for, RM categorization. ISO/TR 10989:2009
17. International Organization for Standardization (ISO). 2016. Reference materials-Establishing and expressing metrological traceability of quantity values assigned to reference materials. ISO/TR 16476:2016.
18. Lamberty, A., Schimmel, H., and Pauwels, J. 1998. The study of the stability of reference materials by isochronous measurements. *Fresenius J. Anal. Chem.* 360: 359-361.

# Introduction to ISO 17034 and Pesticide Reference Material

Shi-Yu Wang<sup>1</sup>, Hui-Shan Chen<sup>1</sup>, Wei-Chen Chuang<sup>1</sup>, Shao-Kai Lin<sup>1</sup>, Chen-Hua Huang<sup>1</sup>, Tsyr-Horng Shyu<sup>1</sup>, Nien-Hao Shih<sup>1\*</sup>

## Abstract

Wang, S. Y., Chen, H. S., Chuang, W. C., Lin, S. K., Huang, C. H., Shyu, T. H., and Shih, N. H. 2023. Introduction to ISO 17034 and pesticide reference material. *Taiwan Pestic. Sci.* 15: 71-81.

The ISO 17034:2016 document establishes international standards for production of reference materials as well as general requirements that must be followed by reference material producers to ensure quality and consistency. ISO Guide 35:2017 contains technical information pertaining to evaluation (e.g., homogeneity and stability assessments, assignment of property values, statistical methods, etc.) ISO Guide 31:2015 describes information that must or should be included in certificates and labels. Reference materials can be used in all stages of the measurement process, including analytical method verification, calibration, and quality control. Reference materials can also be used in inter-laboratory comparisons to validate analytical methods and as qualitative and quantitative standards for laboratories participation in proficiency tests. However, the updated version of the CNS 17025:2018 document lays out stricter requirements for testing and calibration laboratories. (Specifically, these requirements pertain to measurement uncertainty and metrological traceability.) As reports issued by testing laboratories must be more reliable, the demand for high-quality reference materials is also increasing. Our laboratory for production of pesticide reference materials, managed by the Agriculture Chemicals and Research Institute's (ACRI) residue control division passed ISO 17034 conformity assessment from the Taiwan Accreditation Foundation (TAF) on November 15, 2019. The technology and procedures employed in the manufacturing of this new reference material

---

Accepted: September 12, 2023.

\* Corresponding author, E-mail: woody0921@acri.gov.tw

<sup>1</sup> Agricultural Chemicals Research Institute, Ministry of Agriculture, Taichung

are in compliance with requirements of ISO 17034. Pesticide mixtures that serve as reference materials contain a series of pesticide active ingredients, with concentrations suitable for conducting multiresidue analysis in crops, raw agricultural products, and processed products. Further, the expanded uncertainty of property values must be than or equal to 5% for pesticide mixture reference materials. Pesticide items can cover the current inspection items listed in the "Method of Test for Pesticide Residues in Food-Multiresidue Analysis (5)" document produced by the Taiwan Food and Drug Administration of the Ministry of Health and Welfare. This scientific note briefly outlines relevant international standards and guidelines for reference material producers and describes the preparation, treatment, and application of pesticide reference materials. We also summarize the design of homogeneity and stability experiments and evaluate the measurement uncertainty of each procedure. Information contained herein should be useful to pesticide residue analysis laboratories and food safety authorities.

**Key words:** ISO 17034, reference material producers, pesticide reference material, measurement uncertainty