

103-105年度中藥製劑微生物之現況調查

謝佳霖 林雅姿 蔡佳芬 陳惠芳

食品藥物管理署研究檢驗組

摘要

本調查為瞭解中藥製劑中微生物之現況，於103 - 105年收集中藥製劑產品共605件，依臺灣中藥典第二版方法進行好氧性微生物總數(total aerobic microbial count)、大腸桿菌(*Escherichia coli*)、沙門氏桿菌(*Salmonella*)及酵母菌與黴菌總數(total combined yeasts and molds count)之檢驗，並依衛生福利部中醫藥司公告中藥濃縮製劑中好氧性微生物總數、大腸桿菌及沙門氏桿菌之限量標準進行判定，結果顯示463件中藥濃縮製劑有5件不符合規範，142件中藥傳統製劑有1件不符合規範。酵母菌與黴菌總數雖尚未納入公告限量標準中，105年之248件中藥產品酵母菌與黴菌總數均於 10^4 CFU/g以下。本調查不合格檢體均已進行相關處辦，結果並已提供行政主管機關作為行政管理之參考。

關鍵詞:中藥製劑、好氧性微生物總數、大腸桿菌、沙門氏桿菌、酵母菌與黴菌總數

前言

由於中藥製劑從藥材種植、採集、炮制及產品製造等過程，皆有可能受到微生物的污染，導致藥品品質不良，進而破壞藥物成分甚至對人體產生危害，影響民眾用藥衛生及安全，因此藥品之微生物管控是保證其安全性的必要環節。

中藥製劑可分傳統劑型(丸、散、膏、丹、煎劑)及濃縮劑型，傳統劑型之丸、散劑係將藥材直接研粉後做成製劑，製造過程大都未經加熱處理。濃縮製劑則需先將藥材以沸水煎煮、過濾後，濃縮成浸膏再進行噴霧造粒。二者相較，濃縮製劑之微生物數量及種類理應較傳統劑型少。

衛生福利部中醫藥司(含前行政院衛生署)自95年起陸續公告各類製劑中微生物之限量標

準，包含95年公告⁽¹⁾中藥製劑碎片劑型之微生物限量標準，99年⁽²⁾及100年⁽³⁾公告所有複方濃縮製劑及單味濃縮製劑均應進行微生物總生菌數、大腸桿菌及沙門氏桿菌之檢驗，102年公告⁽⁴⁾規定天王補心丹等22項中藥傳統製劑於103年7月1日起需符合相關微生物限量標準。其目的即在管控藥品自原料至最終成品中，好氧性微生物總數(total aerobic microbial count)及特定致病菌之含量。

為瞭解中藥廠執行產品微生物管控之狀況，食品藥物管理署(下稱食藥署)曾於99 - 102年間針對中藥製劑之微生物進行調查^(5,6,7)，結果顯示公告限量後中藥濃縮製劑之好氧性微生物總數有逐漸下降趨勢，但於102年度衛生局抽驗檢體中，仍有2件不符合規範(超過 10^5 CFU/g)，顯示仍有其持續追蹤及監控之必要性。故本調查於103至105年間共收集605件中

藥製劑產品，來源包括由各縣市衛生局至其轄區藥廠、中醫醫院及藥局抽驗公告需做微生物檢驗後所製造之單味及複方濃縮製劑產品，而103年傳統製劑檢體則有部分為公告相關微生物限量檢驗之前所製造之產品。本調查除檢驗好氧性微生物總數、大腸桿菌及沙門氏桿菌外，並增加酵母菌與黴菌總數之檢驗，以得知市面上中藥製劑產品微生物之狀況，除可瞭解藥廠對於已規範及未規範產品間微生物把關狀況，並可建立其微生物污染背景資料，以供作產品風險控管及行政管理之參考，維護民眾用藥安全。

材料與方法

一、檢體

103至105年間收集檢體共605件，皆由各縣市衛生局抽驗所得。檢體種類涵蓋中藥濃縮及傳統劑型，其中濃縮製劑產品463件，包括單味製劑198件(120品項)及複方製劑265件(144品項)；傳統製劑產品142件(41品項)。

二、儀器設備

- (一)乾熱滅菌器(INE600, Memmert, Germany)
- (二)高壓滅菌釜(YTM-B直立式全自動型, 巨興化學儀器有限公司, 台灣)
- (三)恆溫培養箱(Hipoint-740, 巨興化學儀器有限公司, 台灣)
- (四)pH測定儀(S220, Mettler Toledo, Sweden)

三、實驗方法

依據臺灣中藥典第二版所載「微生物限量檢驗法」及「微生物污染檢驗法」進行好氧性微生物總數、酵母菌與黴菌總數、大腸桿菌及沙門氏桿菌之檢驗⁽⁸⁾。另含氧黴素之薩氏葡萄糖瓊脂培養基(SDA – Sabouraud Dextrose Agar

with Chloramphenicol) 購自Neogen(USA)，秤取粉末65.0 g溶於1,000 mL蒸餾水之比例配製，以121℃滅菌15分鐘，pH值為5.6 ± 0.2。若有可疑典型之菌落，大腸桿菌則以生化試驗(IMViC)再確認；沙門氏桿菌則以多價本體(O)抗血清試驗進行確認。

結果與討論

中藥製劑未要求無菌，依照前行政院衛生署公告^(2,3)「中藥濃縮製劑含異常物質之限量」，係不得檢出病原性微生物大腸桿菌及沙門氏桿菌，且好氧性微生物總數不得超過10⁵ CFU/g；衛生福利部中醫藥司於102年更擴大公告⁽⁴⁾規定「天王補心丹等22項中藥傳統製劑含異常物質限量標準及其適用範圍」，且於103年7月1日起需符合微生物限量標準。而「酵母菌與黴菌總數」除中藥碎片劑型之製劑已有規範⁽¹⁾外，其餘尚未訂定。為瞭解酵母菌與黴菌總數在中藥製劑產品中存在情形，本調查於102年⁽⁷⁾起即開始增加該項檢驗，以累積該等檢驗結果資料。

本調查於103至105年間取得之中藥製劑分別來自53家中藥廠，檢體來源為各縣市衛生局抽驗之檢體，其種類涵蓋單味濃縮製劑、複方濃縮製劑及中藥傳統丸、散製劑，共取得檢體605件。以臺灣中藥典第二版「微生物限量檢驗法」及「微生物污染檢驗法」進行中藥製劑好氧性微生物總數、酵母菌與黴菌總數、大腸桿菌及沙門氏桿菌之檢驗。為確保檢驗結果之正確性，於試驗前均依藥典⁽⁸⁾規範進行預試驗，以確保檢品本身不具抑菌作用。

一、濃縮製劑

103至105年間集中藥濃縮製劑檢體463件，其製造日期均為衛生署公告⁽³⁾需執行微生物檢驗之後所製造。好氧性微生物總數之檢驗結果以在10⁴ CFU/g以下為多數，共計404件，

表一、103 - 105年中藥濃縮製劑中微生物調查結果(件數)

種類	件數	好氧性微生物總數(CFU/g)						大腸桿菌	沙門氏桿菌	廠家數
		< 10 ²	> 10 ²	> 10 ³	> 10 ⁴	> 10 ⁵	> 10 ⁶			
單味	198	57	85	41	13	1	1	0	0	21
複方	265	68	83	70	41	2	1	0	0	24
共計	463	125	168	111	54	3	2	0	0	45

10⁴ CFU/g以上接近不合格者則有54件，而超過10⁵ CFU/g限量規範者有5件，其中單味及複方濃縮製劑分別為2及3件。463件中藥濃縮製劑檢體均未檢出可能致病之大腸桿菌及沙門氏桿菌(表一)。

分析歷年(99 - 105年)各縣市衛生局抽驗中藥濃縮製劑之調查結果顯示(表二)，好氧性微生物總數僅101及104年未有超過10⁵ CFU/g者，大於10⁴ CFU/g之產品除103年僅2件(2.7%)情況較佳外，雖有逐年下降之趨勢，但104及105年均維持在12 - 14%左右。顯示，前衛生署公告微生物限量後，各廠家雖對於自家所生

產之中藥產品已逐漸落實相關微生物限量之管控，但顯然仍有持續努力之空間。即便藥品上市前需申請藥品查驗登記取得藥品許可證，但上市後品質的維持更為重要。

二、傳統製劑

103至105年間收集44廠家中藥傳統製劑檢體142件，包含複方124件及單味18件，執行微生物檢驗之結果如表三所示。好氧性微生物總數超過10⁶ CFU/g者共計2件，皆為傳統複方丸劑劑型；在10⁵ CFU/g及10⁴ CFU/g以上者亦分別有14及34件，顯示其品質仍有待加強。142件中藥傳統製劑檢體均未檢出可能致病之大腸桿菌及沙門氏桿菌。

本調查結果好氧性微生物總數超過10⁶ CFU/g的2件檢體中，其中1件為衛生福利部中醫藥司102年公告「天王補心丹等22項中藥傳統製劑含異常物質限量標準及其適用範圍」⁽⁴⁾公告前所製造之產品，因此僅1件判定為不符合規範。

三、酵母菌與黴菌總數

為了擴大瞭解微生物在各製劑中存在情形，本調查特針對酵母菌與黴菌進行檢驗，

表二、99 - 105年中藥濃縮製劑好氧性微生物總數之比較

年度	件數/抽樣件數(%)	
	> 10 ⁵ CFU/g	> 10 ⁴ CFU/g
99	5/48 (10.4)	16/48 (33.3)
100	1/62 (1.6)	13/62 (21.0)
101	0/73 (0)	12/73 (16.4)
102	2/82 (2.4)	15/82 (18.3)
103	2/74 (2.7)	2/74 (2.7)
104	0/187 (0)	23/187 (12.3)
105	3/202 (1.5)	29/202 (14.4)

表三、103 - 105年中藥傳統製劑中微生物調查結果(件數)

種類	件數	好氧性微生物總數(CFU/g)						大腸桿菌	沙門氏桿菌	廠家數
		< 10 ²	> 10 ²	> 10 ³	> 10 ⁴	> 10 ⁵	> 10 ⁶			
單味	18	3	6	5	4	0	0	0	0	7
複方	124	21	25	32	30	14	2	0	0	43
共計	142	24	31	37	34	14	2	0	0	50

表四、中藥濃縮及傳統製劑之酵母菌與黴菌總數調查結果

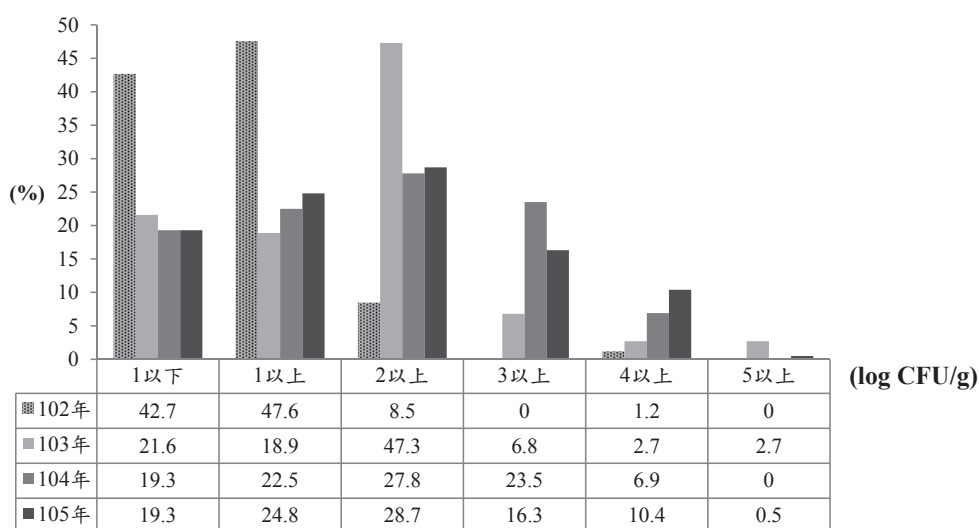
種類	件數	件數(%)				
		無生長	< 10 CFU/g	> 10 CFU/g	> 10 ² CFU/g	> 10 ³ CFU/g
濃縮製劑	單味	198	2 (1.0)	38 (19.2)	51 (25.8)	71 (35.8)
	複方	265	0 (0)	51 (19.2)	55 (20.8)	74 (27.9)
	共計	463	2 (0.4)	89 (19.2)	106 (22.9)	145 (31.3)
傳統製劑	單味	18	0 (0)	3 (16.6)	5 (27.8)	1 (5.6)
	複方	124	0 (0)	18 (14.5)	16 (12.9)	24 (19.4)
	共計	142	0 (0)	21 (14.8)	21 (14.8)	25 (17.6)

檢驗結果如表四所示。中藥濃縮製劑產品(包含單味及複方)之酵母菌與黴菌總數檢驗結果超過10³ CFU/g及10² CFU/g者分別為121及145件，範圍分別為1.0 × 10³ - 1.0 × 10⁶ CFU/g及1.0 × 10² - 9.9 × 10² CFU/g，各佔26.1及31.3%。而中藥傳統製劑產品(包含單味及複方)之酵母菌與黴菌總數檢驗結果超過10³ CFU/g及10² CFU/g者各有75及25件，範圍分別為1.0 × 10³ - 9.7 × 10⁵ CFU/g及1.0 × 10² - 9.9 × 10² CFU/g，各佔52.8及17.6%。

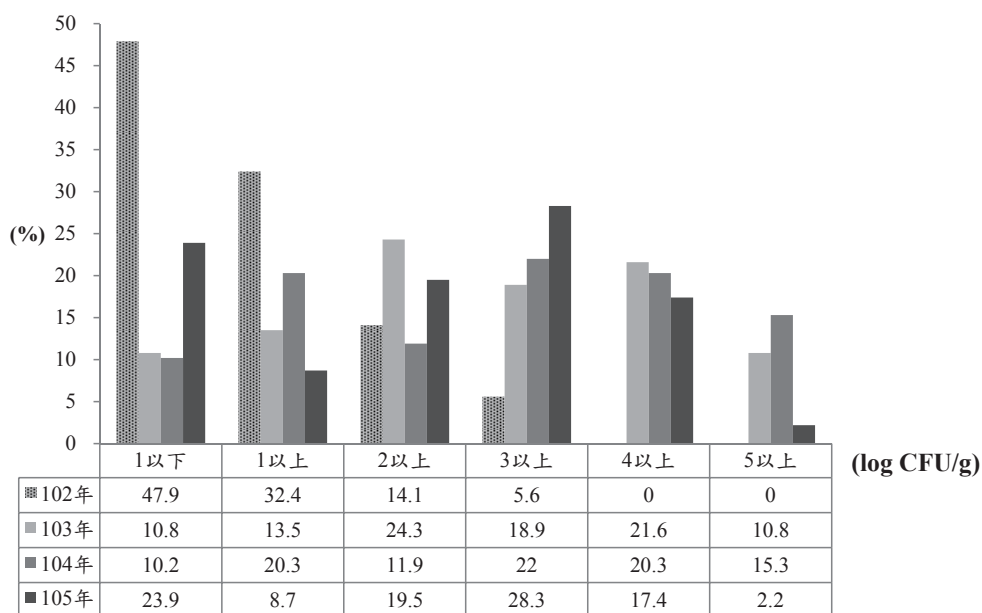
分析比較102 - 105年中藥之濃縮製劑及傳統製劑檢體酵母與黴菌總數調查結果顯示(圖

一、二)，濃縮製劑之酵母菌與黴菌總數在10³及10⁵年有超過10⁵CFU/g者，分別佔2.7%及0.5%，102 - 105年超過10⁴ CFU/g者則分別佔1.2、2.7、6.9及10.4%。傳統製劑之酵母菌與黴菌總數102 - 105年間超過10⁵CFU/g者分別佔0、10.8、15.3及2.2%，超過10⁴ CFU/g者則分別佔0、21.6、20.3及17.4%。

因中藥製劑本身所含之好氧性微生物總數較高於一般藥品，為釐清酵母菌與黴菌結果偏高之原因是否係因依臺灣中藥典第二版⁽⁸⁾方法執行之結果易雜有細菌所致，因此105年度針對此項檢驗除採用薩氏葡萄糖瓊脂培養



圖一、102-105年中藥濃縮製劑之酵母菌與黴菌總數調查結果



圖二、102 - 105年中藥傳統製劑之酵母菌與黴菌總數調查結果

基(SDA - Sabouraud 4% Dextrose Agar)培養基外，亦同步使用添加Chloramphenicol之培養基⁽⁹⁾，以抑制細菌之生長。實驗結果顯示(表五)，使用添加Chloramphenicol培養基之酵母

菌與黴菌總數明顯降低，可見對中藥製劑產品而言，如欲檢測酵母菌與黴菌總數時，建議應採加有Chloramphenicol之培養基較可得到真實結果。而目前酵母菌與黴菌總數僅碎片劑型

表五、SDA培養基添加Chloramphenicol對中藥製劑中酵母菌與黴菌總數檢驗結果之影響

類別	件數	培養基	百分比% (檢出範圍, CFU/g)					
			< 10 CFU/g	>10 CFU/g	> 10 ² CFU/g	> 10 ³ CFU/g	> 10 ⁴ CFU/g	> 10 ⁵ CFU/g
濃縮複方	102	SDA	20.6 (< 10)	18.6 (10 - 90)	26.5 (1.0 × 10 ² - 8.9 × 10 ²)	19.6 (1.0 × 10 ³ - 9.2 × 10 ³)	14.7 (1.0 × 10 ⁴ - 6.7 × 10 ⁴)	0
		SDA + ^a	48.0 (< 10)	38.2 (10 - 90)	13.7 (1.1 × 10 ² - 8.8 × 10 ²)	0	0	0
濃縮單味	100	SDA	18.0 (< 10)	31.0 (10 - 70)	31.0 (1.0 × 10 ² - 9.9 × 10 ²)	13.0 (1.1 × 10 ³ - 9.4 × 10 ³)	6.0 (1.0 × 10 ⁴ - 4.4 × 10 ⁴)	1.0 (6.2 × 10 ⁵)
		SDA +	43.0 (< 10)	45.0 (10 - 90)	12.0 (1.1 × 10 ² - 4.1 × 10 ²)	0	0	0
傳統複方	46	SDA	23.9 (< 10)	8.7 (10 - 90)	19.6 (1.1 × 10 ² - 6.5 × 10 ²)	28.3 (1.0 × 10 ³ - 8.4 × 10 ³)	17.4 (1.1 × 10 ⁴ - 9.9 × 10 ⁴)	2.2 (1.1 × 10 ⁵)
		SDA +	82.6 (< 10)	17.4 (10 - 60)	0	0	0	0

a. SDA +表示SDA培養基添加Chloramphenicol

訂有規範，需於 10^4 CFU/g以下，若以此為標準，105年之248件中藥產品均符合規範。

結 論

本調查於103 - 105年收集中藥製劑產品共605件，依中臺灣中藥典第二版法進行好氧性微生物總數(total aerobic microbial count)、大腸桿菌(*Escherichia coli*)、沙門氏桿菌(*Salmonella*)及酵母菌與黴菌總數(total combined yeasts and molds count)之檢驗，結果顯示463件中藥濃縮製劑有5件不符合規範，142件中藥傳統製劑有1件不符合規範。

中藥製劑產品如欲檢測酵母菌與黴菌總數時，建議應採加有Chloramphenicol之培養基才可得到真實結果。酵母菌與黴菌總數雖尚未納入公告限量標準中，本調查105年執行之248件中藥產品檢驗結果均於 10^4 CFU/g以下。

本調查除可瞭解中藥製劑產品微生物之管控情形，藉此督促藥廠提供安全、有效及良好的藥品，提升國人用藥的品質及安全。不合格檢體均已進行相關處辦，結果並已提供行政主管機關作為行政管理之參考。

參考文獻

1. 行政院衛生署。2006。藥事法第二十一條第三款所稱藥品中一部或全部含有污穢者，關於中藥製劑部分之解釋。95.10.26署授藥字第0950003236號令。
2. 行政院衛生署。2010。中藥濃縮製劑含異常物質之限量。99.05.28署授藥字第0990003141號公告。
3. 行政院衛生署。2011。中藥濃縮製劑含異常物質之限量之適用範圍及其實施日期。100.08.29署授藥字第1000002752號公告。
4. 衛生福利部。2013。藥事法第二十一條第三款所稱「藥品中一部或全部含有污穢或異物者」，於天王補心丹等二十二項中藥傳統製劑部分之解釋。102.12.26衛部中字第1021881313號令。
5. 林雅姿、謝佳霖、劉宜祝、施養志等。2012。中藥製劑中微生物之調查(I)。食品藥物研究年報，3: 404-409。
6. 林雅姿、謝佳霖、劉宜祝、施養志。2013。中藥製劑中微生物之調查(II)。食品藥物研究年報，4: 244-250。
7. 林雅姿、謝佳霖、劉宜祝、林美智等。2014。中藥製劑中微生物之調查(III)。食品藥物研究年報，5: 192-196。
8. 行政院衛生署臺灣中藥典編修委員會。2013。臺灣中藥典。第二版。37-43頁，行政院衛生署，台北。
9. United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2015. The United States Pharmacopeia 38, The National Formulary 33. Test for Specified Microorganisms <62>. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, Md. USA.

Investigation of the Microorganism Status in Chinese Medicinal Preparations, 2014 - 2016

JIA-LIN HSIEH, YA-TZE LIN, CHIA-FEN TSAI AND HWEI-FANG CHENG

Division of Research and Analysis, TFDA

ABSTRACT

Six hundred and five samples of Chinese medicinal preparations (CMP) including Chinese medicinal concentrated preparations and traditional medicine preparations were randomly collected for the investigation of the microorganism contamination from 2014 to 2016. Microorganisms including *Escherichia coli* and *Salmonella*, total aerobic microbial counts and total combined yeasts and molds count were determined according to the methods in the Taiwan Herbal Pharmacopeia II. The limit of total aerobic microbial counts, *E. coli* and *Salmonella* in Chinese medicinal concentrated preparations are promulgated by the Department of Chinese Medicine and Pharmacy (DCMP). The results indicated that 5 samples of concentrated preparations and 1 sample of traditional medicine preparations had failed the requirements. Total combined yeasts and molds count limit was not included in the relevant regulations. However, the results indicated that all 248 Chinese medicinal preparations had total combined yeasts and molds count below 10^4 CFU/g in 2016. This survey was a preliminary study and would be provided as a reference for the administration authority.

Key words: Chinese medicinal preparations, total aerobic microbial counts, *Escherichia coli* and *Salmonella*, total combined yeasts and molds counts