

101年度市售胃腸用口服膠漿及懸液之微生物限量調查

連淑華¹ 郭政佑² 林育如² 許家銓² 王德原² 施養志²

¹食品藥物管理署企劃及科技管理組

²食品藥物管理署研究檢驗組

摘 要

胃腸用口服膠漿及懸液用於緩解腸胃道潰瘍擊發炎等不適症狀，為確保該類藥品使用之安全，TFDA曾於83、88及93年度，3次針對全國市售胃腸用口服膠漿及懸液產品進行微生物限度抽樣調查。不合格率分別為27.5、3.0及2.4%，為持續監測該類藥品之品質，本(101)年度再次進行微生物限度調查。檢驗方法係依據中華藥典第七版微生物限量法檢驗，檢驗規格依行政院衛生署71.09.29衛署藥字398194號規定不得檢出大腸桿菌及綠膿桿菌，且好氧微生物總數不得超過 10^2 CFU/mL(菌落數/毫升)進行判定。檢體來源係委託地方衛生局於101年1至6月間，依抽樣計畫表採分區分階段併行方式，逕至轄區醫療院所及藥廠(包含代理商)抽取市售品與源頭產品，共抽得檢體85件，國產品及輸入品分別各為73件(85.9%)及12件(14.1%)；試驗結果顯示80件檢體符合規定(合格率94.1%)，不合格檢體5件(不合格率5.9%)，不合格項目皆為好氧性微生物總數(生菌數)超過規定，其中2件並檢出綠膿桿菌。不合格產品已移請地方衛生單位進行後續處理，本報告並提供相關單位行政管理之參考。

關鍵詞：胃腸用口服膠漿及懸液、好氧性微生物總數、大腸桿菌、綠膿桿菌

前 言

本調查計畫針對胃腸用藥中之口服膠漿及懸液兩種劑型產品進行抽樣試驗，胃腸用口服膠漿之主成分大多為氫氧化鋁，因其質粒大小幾與膠體質粒相似，其細微粒子可均勻分布在腸胃道表面，增強其吸收能力⁽¹⁾，而胃腸用口服懸液則因其主成分通常含有氫氧化鋁鎂或氫氧化鎂，可快速中和胃酸達到緩衝效果，故腸胃用口服膠漿及懸液之適應症包括腹瀉、消化不良、胃酸過多、胃灼熱、胃及十二指腸潰瘍等胃腸不適之症狀。

胃腸用之口服膠漿及懸液雖非屬於無菌製劑，惟產品之酸鹼值多介於7.0-8.6之間，係微生物喜好之存活環境，以風險評估的角度來看，製造廠於生產過程應嚴加管控微生物負荷量，因其使用者大多為腸胃道發炎、潰瘍或內部黏膜具傷

口之患者，服用遭受污染產品，易引起敗血症感染造成死亡，故對此類製劑所含之微生物種類及數量仍應有所限制，有鑑於此，行政院衛生署於71.09.29頒布衛署藥字398194號公告⁽²⁾「胃腸用口服膠漿及懸液之微生物限度」規範每毫升檢體中之好氧性微生物總數不得超過 10^2 個，且不得驗出大腸桿菌及綠膿桿菌。其中大腸桿菌是存在腸內之正常菌種，但若人體抵抗力下降或遭受大量侵襲時，可侵入人體各組織而造成各種感染，如：急性腸胃炎、泌尿道感染、腦膜炎、肺炎等，腸道出血性大腸桿菌更會釋放出毒素造成腹痛、嘔吐、腹瀉及拉血便等症狀，甚至引起嚴重合併症及死亡。人體若遭受綠膿桿菌感染則會引起肺炎、尿路感染、腦膜炎等疾病，且其抗藥性強，患者可能發生敗血症而導致死亡。

為提升國內藥廠製造品質、管理水準及拓

展我國產品外銷，行政院衛生署與經濟部於71年5月頒布施行「優良藥品製造標準(Good Manufacturing Practices, GMP)」⁽³⁾，並規定國內藥廠至76年時全面實施GMP，GMP全面實施後，為了解國產及輸入之市售胃腸用口服膠漿及懸液藥品品質，TFDA於83年度進行第1次抽樣調查，於台灣北、中、南、東各地區針對市售胃腸用口服膠漿及懸液藥品進行微生物限度抽樣試驗，總抽驗40件，11件檢體好氧性微生物總數不符合公告規範，且其中1件檢出大腸桿菌，另有1件檢出綠膿桿菌，不合格率達27.5%⁽⁴⁾；88年度進行第2次抽樣調查，總抽驗99件，3件檢體好氧性微生物總數超標及檢出綠膿桿菌，不合格率大幅下降至3.0%⁽⁵⁾。

隨國際間對GMP之要求與時俱進，為持續提升國內製藥水準，行政院衛生署於88年5月公告「藥品優良製造規範(Current Good Manufacturing Practices, cGMP)」，並於88年10月21日公告「藥品確效作業實施表」，明訂實施時程，規定藥品之製造廠於93年7月1日前須完成全面確效作業。並且行政院衛生署為加速查驗登記之流程，特以90.09.28衛署藥字第0900058057號公告⁽⁶⁾「指示藥品審查基準胃腸製劑」，藥品處方成分及含量合於規定之胃腸製劑，改列指示藥品，查驗登記時採書面審核，毋須送驗；另以91.10.02衛署藥字第0910063638號公告⁽⁷⁾「非新藥安全監視期間（七年）內申請之學名藥製劑查驗登記或變更案，採書面審核方式，毋需送驗，惟將加強市售品之抽驗」。為配合上述之公告指示及了解本類製劑品質之改善情形，93年度進行第3次抽樣調查，84件抽樣檢體中有2件好氧性微生物總數不符合規範，不合格率為2.4%⁽⁸⁾，較先前兩次調查之不合格率更為下降，然而3次調查中之不合格產品皆為國產製品，尚須持續加強輔導監控國內製造廠之製造品質，以保障國人用藥安全。

TFDA為配合加強市售品抽樣調查政策之施行，101年度進行第4次市售胃腸用口服膠漿及懸液之微生物限度抽樣調查，持續監控本類製劑品質之改善情形，並將調查結果供權管機關做為行政管理之參考，以期不斷提升國人之用藥品質及

安全。

材料與方法

一、試驗材料

(一)微生物限量試驗用之培養基

1. 好氧性微生物總數(Total aerobic microbial count，亦稱生菌數)試驗用培養基
 - (1)大豆分解蛋白質乾酪素培養基(Tryptic soy broth, TSB; BD-Difco)
 - (2)大豆分解蛋白質乾酪素瓊脂培養基(Tryptic soy agar, TSA; BD-Difco)
2. 大腸桿菌(*Escherichia coli*)試驗用培養基
 - (1)乳糖培養基(Lactose broth, LB; BD-Difco)
 - (2)馬康奇瓊脂培養基(MacConkey agar, Mac; BD-Difco)
 - (3)伊紅亞甲藍瓊脂培養基(Levine Eosine-Methylene Blue agar, EMB; BD-Difco)
3. 綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)試驗用培養基
 - (1)溴化十六基三甲銨瓊脂培養基(Cetrimide agar, 簡稱CA; BD-Difco)
 - (2)檢測二氫螢光黃之綠膿桿菌瓊脂培養基(Pseudomonas agar medium for detection of Fluorescein, PA-F; BD-Difco)
 - (3)檢測綠膿毒素之綠膿桿菌瓊脂培養基(Pseudomonas agar medium for detection of Pyocyanin, PA-P; BD-Difco)

(二)標準菌株

1. 金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, ATCC 6538, Microbiologics)
2. 大腸桿菌(*Escherichia coli*, ATCC 8739, Microbiologics)
3. 綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*, ATCC 9027, Microbiologics)
4. 沙門氏菌(*Salmonella typhimurium*, ATCC 14028, Microbiologics)

(三)檢驗設備

1. 生物安全操作櫃(ABS 1200, Bioquell, UK)
2. 高壓蒸氣滅菌器(SS-326, Tomy, Japan)

3. 30-35°C 恆溫培養箱(LT-1601, TKS, Taiwan)
4. 20-25°C 恆溫培養箱(DER-LE509, YIH, Taiwan)
5. 微生物快速自動鑑定儀(VITEK System, BioMérieux, US)

(四) 檢體

本計畫委託各地方衛生局於101年1至6月間依抽樣計畫表採分區(北、中、南、東區之地方衛生單位抽樣)、分階段(市售品及源頭抽樣)方式，針對胃腸用口服膠漿及懸浮液產品進行市售與源頭抽樣，實施地區包含台灣地區各級醫療院所、藥局、藥房、各藥廠、代理商等處，共抽驗85件。

二、試驗方法

本品質調查計畫依據中華藥典第七版⁽⁹⁾及美國藥典第35版⁽¹⁰⁾中有關微生物限量之檢驗方法相關規定，進行好氧性微生物總數試驗(亦稱生菌數)、綠膿桿菌污染檢驗及大腸桿菌污染檢驗。若檢體檢出疑似綠膿桿菌及大腸桿菌之菌落，則以微生物快速自動鑑定儀或其他微生物試驗方法進一步進行菌種確認。

(一) 培養基配製

上述各式培養基配製及高壓蒸氣滅菌條件，皆依據培養基製造廠載明方式進行。培養基每次配製完成後皆須利用陽性對照標準菌株：金黃色葡萄球菌(ATCC 6538)、大腸桿菌(ATCC 8739)、綠膿桿菌(ATCC 9027)及沙門氏菌(ATCC 140280)進行培養基效能試驗，且亦須同時進行陰性對照試驗，以驗證該批配製之培養基適用於微生物限量試驗。

(二) 好氧性微生物總數試驗

取檢體10 mL加TSB培養基至100 mL成為10倍稀釋液，取此稀釋液各1 mL加入二個90-mm培養皿中(二重複)，再倒入15-20 mL 45-50°C之TSA培養基，水平均勻混合後靜置使其凝固。將培養皿倒置，於30-35°C恆溫培養箱中培養48-72小時，觀察並記錄其菌落生成數，若每一培養皿之菌落數(Colony Forming Unit,

CFU)未在30-300 CFU之間，則應調整稀釋倍數。將兩個培養皿之菌落數求得平均值，再乘以其稀釋倍數，即為每毫升檢體所含之生菌數。

(三) 綠膿桿菌污染檢驗

取檢體10 mL加TSB培養基至100 mL，於30-35°C培養箱中培養24-48小時增菌，取一接種環菌液接種於CA培養基表面(作二重複)，加蓋倒置，再於30-35°C培養箱中培養24-48小時後，觀察是否出現綠色菌落，若此菌落在紫外光照射下為綠色螢光、氧化酶試驗呈陽性反應，且為格蘭氏陰性桿菌，則進行下述試驗；若無則顯示檢體未受綠膿桿菌之污染。

取CA培養基表面之可疑菌落以接種環分別接種於PA-F及PA-P培養基上(作二重複)，加蓋倒置，於30-35°C培養箱中培養3天，若於PA-F培養基上未出現無色至黃色菌落、紫外光照射下不為黃色螢光、氧化酶試驗呈陰性反應，且非為革蘭氏陰性桿菌，又未於PA-P培養基上出現綠色菌落、紫外光照射下不為藍色螢光、氧化酶試驗呈陰性反應，亦非為革蘭氏陰性桿菌，則判定該檢體未受綠膿桿菌之污染。若符合上述之菌落特徵，則將可疑菌落分別接種於經二鹽酸N,N-二甲對苯二胺(N,N-dimethyl-p-phenylene-diamine dihydrochloride)處理過之濾紙，觀察菌落生長，若濾紙非先呈現粉紅色再轉為紫色，則可判定此檢體未受綠膿桿菌之污染；若濾紙先呈粉紅色再變為紫色，則檢出此檢體遭綠膿桿菌污染。

可將CA培養基表面之可疑菌落以微生物快速自動鑑定儀(VITEK)或其他生化鑑別方式進行菌種鑑定檢測。

(四) 大腸桿菌污染檢驗

取檢體10 mL加LB培養基至100 mL，於30-35°C培養箱中增菌培養24-48小時，分別以接種環取菌液接種於二個Mac培養基表面(二重複)，加蓋倒置，再於30-35°C培養箱中培養24-48小時後觀察，若出現磚紅色菌落，

外圍有膽汁沈澱環，且為革蘭氏陰性桿菌，則進行下述試驗；若無，則該檢體未受大腸桿菌之污染。

取上述Mac培養基表面之可疑菌落以接種環接種於EMB培養基上，加蓋倒置，於30-35℃培養箱中培養24-48小時後，若未於培養基上出現藍黑色具金屬特殊光澤之菌落，且不為革蘭氏陰性桿菌，則此檢體仍符合未受大腸桿菌污染之規定；反之，若符合上述菌落特徵，則檢出此檢體遭大腸桿菌污染。

可將Mac培養基表面之可疑菌落以微生物快速自動鑑定儀(VITEK)或其他生化鑑別方式進行菌種鑑定檢測。

(五)試驗環境之監測

微生物限量之各項檢驗皆須在無菌環境中進行，故於操作試驗時須同時進行環境監測。即在每次進行試驗之前，先將TSA培養基放置於無菌操作檯四個角落測其菌落數，待試驗操作完畢後，將培養基先置於20-25℃培養箱中培養72小時，再移至30-35℃繼續培養48小時，觀察是否有細菌及酵母菌、黴菌生長，若有且該次試驗之好氧性微生物總數每mL超過 10^2 個菌落數時，則該次試驗無效，須重新進行試驗。

在進行綠膿桿菌與大腸桿菌檢驗時，若環境監測TSA培養基有菌落生長，則必須將此菌落再接種於CA及EMB培養基上鑑定其是否為綠膿桿菌與大腸桿菌，若有則當該次試驗檢體檢出遭綠膿桿菌或大腸桿菌污染時，試驗亦視為無效，須重新進行試驗。

三、檢驗程序與結果判定

每件檢體執行試驗之前，必須進行預試驗檢驗，了解該試驗檢體是否具有抑菌作用並找到最佳稀釋倍數，若檢體具抑菌結果則須依藥典方法去除其抑菌作用後方能進行試驗。試驗進行階段，若各項檢驗於此階段判定為合格，惟環境監測部分未符合有效試驗之規定，則必須重新檢驗。在檢驗階段每件檢體進行微生物限度試驗時，每項檢驗（好氧性微生物總數、綠膿桿菌污

染檢驗及大腸桿菌污染檢驗）皆依據中華藥典第七版及美國藥典第35版之相關規定進行試驗。

檢驗結果之判定係依據行政院衛生署71.09.29衛署藥字第398194號公告「胃腸用口服膠漿及懸液之微生物限度」、中華藥典第七版及美國藥典第35版之規定：好氧性微生物總數不超過 10^2 CFU/mL、綠膿桿菌及大腸桿菌不得檢出(陰性)。

結果與討論

一、市售檢體抽樣分析

101年度胃腸用口服膠漿及懸液之微生物限量調查監測檢體，係委請台北、新北市、台中、台南及高雄5院轄市衛生局及全國各縣市衛生局，於101年1至6月間逕赴轄區內醫療院所及製造廠抽樣胃腸用口服膠漿及懸液共85件檢體，抽樣策略為分區：係指北、中、南、東區之地方衛生局，再將四區衛生局依抽樣時間區分為第一區、第二區及源頭抽樣區進行抽樣；分階段：係指衛生局先於轄區醫療院所進行市售品抽樣後，再於製造廠或代理商進行源頭產品抽樣。第一階段第一區由地理位置較偏之10個縣市衛生局，先抽得32件檢體；第二區由較具都會區之9個縣市衛生局，再抽得37件檢體；第二階段源頭抽樣抽得檢體16件；總計抽樣檢體85件，符合原預定抽樣件數85件，抽樣達成率為100%。

計畫開始執行之初，由「藥物、醫療器材、化妝品許可證查詢系統」搜尋，查得胃腸用口服膠漿及懸液產品許可證共計73張(實際抽得與未抽得許可證分別33張及40張)，實際抽得有效許可證33張中，含市售品27張及源頭6張，其中源頭發文抽樣43張，僅抽得6張許可證，其原因為產品未生產或已停止生產。本次抽得85件檢體，分屬19家製造廠生產之34種產品，包括15家國內製造廠73件(85.9%) 29種產品，及4家國外製造廠12件(14.1%) 4種產品(表一)。

以檢體抽樣區域(北、中、南、東區)分布情形及檢驗結果分析(表二)，以北區(基隆至苗栗)38.9%抽得檢體最高，其後依序為南區(臺南至屏東)28.2%，中區(臺中至嘉義)22.3%，東區(宜

表一、101年度抽樣檢體之製造廠分析

製造廠	家數	產品總類	件數	比例%	國家名稱
國內(國產)	15	29	73	85.9	台灣
國外(輸入)	4	5	12	14.1	韓國、日本、義大利、英國
總計	19	34	85	100.0	

表二、101年度檢體抽樣區域分布

區域	抽樣件數		合格件數		不合格件數	
	件數	%	件數	%	件數	%
北區	33	38.9	31	36.5	2	2.3
中區	19	22.3	18	21.2	1	1.2
南區	24	28.2	23	27.0	1	1.2
東區	9	10.6	8	9.4	1	1.2
合計	85	100.0	80	94.1	5	5.9

蘭至臺東) 10.6 %；若以抽樣區域之檢驗結果分析，以北區不合格件數2件(不合格率2.3%)最多，中、南、東區各1件不合格(不合格率1.2%)。以檢體抽樣來源及地點分析(表三)，市售產品及源頭產品以抽樣別及不合格件數分析，分別為69件(81.2%)及3件(3.5%)、16件(18.8%)及2件(2.4%)；由表可知檢體大都為轄區醫療院所所抽得，倘以醫療院所之抽樣地點分析，結果顯示69件檢體，以藥局或藥房54件(63.5%)抽樣為主，醫院或診所14件(16.5%)為輔，不合格率以藥局(2件，2.3%)最高、醫院或診所(1件，1.2%)次之；另自原製造廠

表三、101年度檢體抽樣來源分析

來源		抽樣件數		合格件數		不合格件數	
		件數	%	件數	%	件數	%
市售抽樣	藥局	54	63.5	52	61.2	2	2.3
	醫院	14	16.5	13	15.3	1	1.2
	診所	1	1.2	1	1.2	0	0
	小計	69	81.2	66	77.7	3	3.5
源頭抽樣	製造廠/代理商	16	18.8	14	16.5	2	2.4
	小計	16	18.8	14	16.5	2	2.4
總計		85	100.0	80	94.1	5	5.9

表四、101年度抽樣檢體包裝型態分析

包裝	毫升 (mL)	抽樣件數		合格件數		不合格件數	
		件數	%	件數	%	件數	%
塑膠瓶	60-500	21	24.7	20	23.5	1	1.2
鋁箔	10-20	64	75.3	60	70.6	4	4.7
總計		85	100.0	80	94.1	5	5.9

或代理商抽得者則佔16件(18.8%)，不合格率2件(2.4%)。可知產品取得係以消費者可以自行購得的途徑為主，從產品出廠前到各種不同的銷售途徑，各種架儲狀況皆有，可能對產品品質發生影響之環境因子皆涵蓋在內，調查結果應足以代表本類製劑之實際品質狀況。

檢視抽得之檢體的包裝型式與容量，計有鋁箔袋裝及塑膠瓶裝2種包裝型式。鋁箔袋裝包裝之產品容量皆為10-20mL，總共64件(75.3%)，其中不合格檢品有4件(不合格率4.7%)；以塑膠瓶裝之容量範圍則為60-500 mL，總共21件(24.7%)，其中不合格檢品有1件(不合格率1.2%)(表四)。本計畫抽得小包裝檢體最多，小包裝易於攜帶且開啟後之污染風險遠低於大容量之瓶裝產品，故市面產品以小包裝為主十分符合消費者及製造廠之利益，惟本實驗不合格以鋁箔袋裝包裝佔多數，仍需製造廠對製造流程及品質持續改善、匡正，以保障國人用藥安全。

二、檢體檢驗結果分析

101年度所抽驗85件檢體，共發現5件檢體不合格，不合格率5.9%，其不合格產品皆為國產品，不合格項目皆為好氧性微生物總數超標，其中有2件檢體檢出綠膿桿菌污染。本計畫5件不合格檢體中(表五)，分屬A、B兩家製造廠各生

表五、101年度5件不合格檢體之檢驗相關資料

製造廠編號	檢體編號	抽查衛生局	抽查地點	包裝劑量	檢驗結果		
					生菌數 (cfu/mL)	綠膿桿菌	大腸桿菌
A	S-31	花蓮市	藥局	15 mL/包	2.7×10^3	陽性	陰性
	S-45	新北市	藥局	15 mL/包	1.33×10^3	陽性	陰性
	S-78	台南市	源頭	15 mL/包	8.0×10^4	陰性	陰性
B	S-66	台中市	醫院	500 mL/瓶	2.85×10^5	陰性	陰性
	S-72	桃園縣	源頭	15 mL/包	4.9×10^6	陰性	陰性

註：

1.不合格檢體品項分屬兩家製造廠分別生產同產品不同批號、包裝之檢體

2.判定標準：生菌數 $<10^2$ CFU/mL，綠膿桿菌及大腸桿菌不得檢出(陰性)

表六、歷年來市售胃腸用口服膠漿及懸液之微生物現量調查國產及輸入檢體統計

執行年度	國產			輸入			合計		
	抽樣件數	不合格件數	%	抽樣件數	不合格件數	%	總抽樣件數	不合格件數	%
83	38	11	28.9	2	0	0	40	11	27.5
88	80	3	3.4	19	0	0	99	3	3.0
93	74	2	2.8	10	0	0	84	2	2.4
101	73	5	6.8	12	0	0	85	5	5.9

產之同一種不同批號之產品。其中3件檢體(編號S-31、45、78)為A製造廠生產之同一種不同批號之產品，此3批產品之好氧性微生物總數皆超標，且其中2批檢出綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*) (編號S-31、45)污染，另編號78檢體雖未檢出致病原菌綠膿桿菌污染，卻檢出戀臭假單胞菌(*Pseudomonas. Putida*)污染，雖然致病性未及綠膿桿菌，然仍屬“伺機性致病菌”，在免疫力下降之患者將威脅其生命安全。本計畫抽驗A藥廠生產產品計8件，分屬2種產品，第1種產品抽中4件，有3件不合格及1件合格，第2種產品抽中4件檢驗均合格；另2件不合格產品(編號S-66、72)則由B藥廠生產同一種不同包裝(鋁箔袋裝及塑膠瓶裝)、批號之產品，為本年度抽取該廠之全部產品，不合格項目均為好氧性微生物總數超標。上述不合格檢體之抽樣地點分屬藥局、醫院及源頭抽樣，初步認為，不合格產品應是在生產製造的過程中即遭受微生物污染，並非因運送及儲存所造成之污染。

三、本(101)年度與歷年來不合格檢體分析

為了解全國市售胃腸用口服膠漿及懸液產品含微生物污染狀況之調查，TFDA於83、88、93與本(101)年度共進行4次檢驗調查，總計抽樣308件檢體，合格件數287件(合格率93.2%)，不合格件數21件(不合格率6.8%)(表六)，4個年度的不合格率分別為27.5、3.0、2.4及5.9%，其不合格率前3次有逐漸下降趨勢，惟本(101)年度有緩升跡象，尚須製造廠持續努力改善並提升品質。若以國產及輸入類別分析，國產品共抽265件，不合格件數21件(不合格率7.9%)；輸入產品共抽43件，未有不合檢體，輸入品以88年度抽得19件最多，其次為本(101)年度的12件、93年度10件，而83年度的2件為最低，輸入國包括韓國、義大利、日本、英國及德國等。顯示前後18年間4次抽樣調查不合格檢體皆為國產品，可能肇於國產品的佔有率較高且輸入檢體量不夠大之故，亦或國內製造廠之品質系統尚有提升之空間，可能還需近

一步了解其他調查品項是否有相同之趨勢、評估 cGMP 之查廠結果等各項客觀因素方能下最後的結論。

以歷年來不合格產品之檢驗項目及結果分析(表七)，總計308件檢體，其好氧性微生物總數(生菌數)檢測結果，符合規定者287件，超過規定者共21件，其中菌落數大於 10^3 者有9件，大於 10^4 者有10件，大於 10^5 者有2件；21件不合格產品並檢出綠膿桿菌污染有7件，檢出大腸桿菌污染有2件，其中同時檢出綠膿桿菌及大腸桿菌污染有2件。口服膠漿及懸液製造雖無無菌製造要求，但製程管制過程應進行生物負荷菌監測，持續監控微生物污染情形，以避免產品含菌落數過高或遭受致病原菌污染，而危及患者之生命安全。

為瞭解歷年不合格產品及廠商之改善情形，101年度針對往年不合格產品加強抽驗監測，由歷年來及101年度不合格檢體製造廠及檢驗結果分析(表八)可知，A藥廠於83、88、93及本(101)年度之調查中，僅93年度未驗出不合格情形外，其餘3次皆有檢出好氧性微生物總數超標及綠膿桿菌污染，且不合格檢體皆為同一種產品，101年度抽得8件檢體分屬兩種不同品項之產品，其中3件不合格檢體亦為不同批號之相同產品；B藥廠則於101年度第1次檢出不合格檢體，抽得之2件檢體皆為好氧性微生物總數不合格；C藥廠於83及93年度時檢出不同品項產品之微生物總數不合格，101年度因該產品未生產則無法抽得送驗檢體；H與I藥廠於101年度抽驗之檢體皆合格；G藥廠則於後3

表七、歷年來不合格產品之檢驗結果分析

年度	不合格件數/總件數	好氧性微生物總數 (cfu/mL)			綠膿桿菌	大腸桿菌
		> 10^3	> 10^4	> 10^5		
83	11/40	5	6	0	2	2
88	3/99	0	3	0	3	0
93	2/84	2	0	0	0	0
101	5/85	2	1	2	2	0

表八、歷年來及本年度抽樣不合格製造廠、產品、數量及檢驗結果分析

年度	製造廠編號	不合格件數	檢驗結果	歷年不合格廠於101年之抽驗結果
83	A	2	好氧性微生物總數超標及皆檢出綠膿桿菌	不合格
	C	1	好氧性微生物總數超標	未生產
	D	1	好氧性微生物總數超標	合格
	E	1	好氧性微生物總數超標	合格
	F	1	好氧性微生物總數超標及檢出大腸桿菌	合格
	G	1	好氧性微生物總數超標	未生產
	H	1	好氧性微生物總數超標及檢出大腸桿菌	合格
	I	2	好氧性微生物總數超標	合格
88	A	3	好氧性微生物總數超標及皆檢出綠膿桿菌	不合格
93	C	2	好氧性微生物總數超標	未生產
101	A	3	3件好氧性微生物總數超標及其中2件檢出綠膿桿菌	不合格
	B	2	好氧性微生物總數超標	101年第1次不合格

次調查中，因該產品未生產則無法抽得送驗檢體進行檢驗；D、E及F3家製造廠，TFDA於83年度第1次調查時曾發現不合格檢體，連續3次調查抽驗該產品均合格。

統整83-101年間4次調查之結果發現：第1次調查之不合格率為27.5%，檢出2件大腸桿菌及1件綠膿桿菌污染，第2次調查不合格率降為3.0%，有1件綠膿桿菌之污染，第3次調查之不合格率更下降為2.4%，僅檢出好氧性微生物總數超標項目，顯示歷年來透過製藥廠藥品GMP與cGMP的強制實施及TFDA歷次的全國性品質調查，國產藥品品質已有逐步改善，雖本(101)年度不合格率微上升為5.9%，且檢出2件綠膿桿菌污染，其不合格率係因同一品項產品不同批號件數增加所致。由上顯示多年之監測結果，大部分藥廠之微生物限度試驗大為改善，惟仍有1-2家藥廠未來仍須提升改善藥品品質，另針對多次驗出不合格且未改善之廠家進行後續加強追蹤處理，一旦發現有不合格產品立即啟動回收、調查與機動性查廠機制。藥品品質建立在藥廠製藥技術之精進，政府單位之行政管理、製藥工廠稽核及後續之檢測追蹤，建置綿密多管齊下併行管理制度，以保障全民之健康安全。

參考文獻

1. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。2011。中華藥典。第七版。68頁，行政院衛生署，台北。
2. 行政院衛生署。1982。腸胃用口服膠漿及懸浮液之微生物限度規範。71.09.29衛署藥字第398194號公告。
3. 行政院衛生署。1982。優良藥品製造標準。71.05.26衛署藥字第380087號公告。
4. 林宮梅、葉美伶、謝榮添。1995。市售腸胃用口服膠漿及懸浮液微生物限度調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，13：257~259。
5. 王德原、周清邦、陳作琳、陳惠芳、謝榮添、林嘉伯。2001。市售腸胃用口服膠漿及懸液微生物限度調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，19：61-72。
6. 行政院衛生署。2001。指示藥品審查基準-胃腸製劑。90.09.28衛署藥字第0900058057號公告。
7. 行政院衛生署。2002。學名藥製劑採書面審查加強市售品抽驗。91.10.02衛署藥字第0910063638號公告。
8. 傅淑卿、杜慧珍、楊若英、陳作琳、林嘉伯。2005。市售胃腸用口服膠漿及懸液之微生物限度調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，23：28-50。
9. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。2011。中華藥典。第七版。109-114頁，行政院衛生署，台北。
10. United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2012. The United States Pharmacopeia 35, The National Formulary 30. pp. 56-65. United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, USA.

Investigation of Microbial Limit for Oral-Gastrointestinal Gels and Suspensions

SHU-HWA LIAN¹, CHENG-YU KUO², YU-JU LIN², JIA-CHUAN HSU²,
DER-YUAN WANG² AND YANG-CHIH SHIH²

¹Division of Planning & Research Development, FDA

²Division of Research and Analysis, FDA

ABSTRACT

Oral-gastrointestinal gels and suspensions are used in the treatment of peptic ulcer, inflammation and other stomach and gastrointestinal discomforts. The quality and bio-burden of these medicines should be well defined by the health authority to ensure their safety. According to the Chinese pharmacopoeia 7th Edition and announcement No.398194 of the Department of Health of Taiwan, the total aerobic microbial count of these gels and suspensions should be no more than 10² CFU per gram/mL and must not be contaminated with *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. In order to investigate and monitor the quality of oral-gastrointestinal gels and suspensions, three microbial limit investigations were conducted in 1994, 1999 and 2004, and the percentages of non-compliant products found were 27.5, 3.0 and 2.4% respectively. Totally, 85 samples of oral-gastrointestinal gels and suspensions were collected by local health authorities from January to June in 2012. The results showed that 5 samples were non-compliant and the non-compliant percentage of non-compliant was 5.9%. The total aerobic microbial counts of the 5 non-compliant samples exceeded the regulatory limit and 2 of them were *Pseudomonas aeruginosa* positive. All the non-compliant samples should be retrieved from the market and the local health authorities concerned were informed to launch follow-up investigations.

Key words: oral-gastrointestinal gels and suspensions, total aerobic microbial count, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*