

# 國產非無菌藥品之微生物品質調查研究

廖婉婷 陳怡頻 黃冠崧 黃莉玲 翁淑菁 章偉浩  
杜慧珍 許家銓 王博譽 曾素香 王德原

食品藥物管理署研究檢驗組

## 摘要

非無菌藥品依給藥途徑包含口服及其他經由直腸、口腔黏膜、牙齦、皮膚、鼻、耳、陰道、經皮吸收貼片及吸入等非口服方式，若產品遭微生物污染，則可能導致藥品療效減少甚至失去功效，且使患者增加感染機會。目前國外如歐洲藥典(European Pharmacopoeia, EP 9.0)、美國藥典(United States Pharmacopoeia, USP 40)及日本藥典(Japanese Pharmacopoeia, JP XVII)等均已針對各類非無菌藥品制定微生物品質建議規格，食藥署106年已進行口服液劑藥品之微生物品質調查研究，107年再針對其他非無菌藥品進行微生物品質調查研究。為了解國內製造廠非無菌藥品之微生物品質現況，故針對國內核准製造之非無菌藥品進行抽樣。檢驗結果顯示206件檢體中，203件檢體(98.5%)符合國際藥典建議規格，3件檢體(1.5%)好氧性微生物總數不符合建議規格，不符合國際藥典建議規格之產品已進行後續處辦或要求製造廠改善。彙整分析106 - 107年之非無菌產品微生物品質調查結果，抽得國產產品共318件(106年國產件數為112件，107年國產件數為206件)，僅有5件(1.6%)產品之好氧性微生物總數(均含天然物質成分)不符合國際藥典建議規格，雖然國內大部分藥廠製程品質皆具有相當水準，但仍可再更加精進，故可將非無菌藥品微生物品質之國際藥典建議規格納入中華藥典中，以增進國人用藥之安全。

**關鍵詞：非無菌藥品、微生物品質、好氧性微生物總數**

## 前 言

非無菌藥品之給藥途徑/部位包含口服及其他經由直腸、口腔黏膜、牙齦、皮膚、鼻、耳、陰道、經皮吸收貼片與吸入等非口服方式，該等給藥部位可能有潰瘍等表皮黏膜受損情形，若患者使用遭微生物污染之產品，將增加感染機會，目前國外如歐洲藥典<sup>(1)</sup>、美國藥典<sup>(2)</sup>及日本藥典<sup>(3)</sup>等已針對該類藥品制定微生物品質建議規格。

國外曾針對非無菌製劑進行微生物品質

調查，2013年Rania等人研究顯示，抽樣90件口服非液劑檢體，有2件檢體之好氧性微生物總數大於2,000 CFU/mL，2件檢體之酵母菌與黴菌總數介於20 - 100 CFU/mL<sup>(4)</sup>；2015年Ratajczak等人研究顯示，抽驗1,285件非無菌藥品，其中714件口服非液劑產品中有3件好氧性微生物總數超過10<sup>3</sup> CFU/mL，4件酵母菌與黴菌總數超過10<sup>2</sup> CFU/mL；另227件含天然物質成分之口服產品中有4件好氧性微生物總數超過10<sup>4</sup> CFU/mL，7件酵母菌與黴菌總數超過10<sup>2</sup> CFU/mL，3件膽鹽耐受性革蘭氏陰性菌超

過 $10^2$  CFU/mL，2件大腸桿菌為陽性<sup>(5)</sup>。

非無菌製劑若遭微生物污染可能會減少甚至降低藥物治療效果、改變藥物有效成分含量以及將藥物轉換成有毒產物<sup>(5)</sup>，而過量菌叢污染亦可能造成製劑成分及性質的改變，若病患服用遭受污染之藥品將危害身體健康<sup>(6)</sup>，更遑論免疫力低之患者服用污染藥品之危害程度。此外，亦有相關文獻指出人體若遭綠膿桿菌感染會引起肺炎、尿道感染及腦膜炎等疾病，若感染具有抗藥性之綠膿桿菌，患者易發生敗血症而導致休克死亡<sup>(7)</sup>；而金黃色葡萄球菌是造成人體感染最常見之革蘭氏陽性球菌，亦是重要且常見之院內感染致病菌，因此非無菌製劑之微生物品質重要性不容忽視。

食藥署於106年已完成口服液劑藥品之微生物品質調查研究，為了解國內製造廠非無菌藥品之微生物品質現況，故107年度再針對國內核准製造之其他非無菌藥品進行抽樣與檢驗。函請地方政府衛生局至轄區進行隨機及源頭抽樣，依據中華藥典第八版之微生物計數法及特定微生物檢驗法<sup>(8)</sup>執行檢驗，以建立國產非無菌藥品之微生物背景資料，研究結果將可提供主管機關作為管理該類藥品微生物品質之依據，進而供作產品品質管理及政策研擬之參考，以增進國人用藥之安全。

## 材料與方法

### 一、試驗材料

#### (一)微生物計數法試驗用之培養基

1. 好氧性微生物總數(Total aerobic microbial count)試驗用培養基
  - (1) 大豆分解蛋白質乾酪素培養液 (Tryptic Soy Broth, TSB; BD-Difco, USA)
  - (2) 大豆分解蛋白質乾酪素瓊脂培養基 (Tryptic Soy Agar, TSA; BD-Difco, USA)

2. 酵母菌與黴菌總數(Total combined yeasts and molds count)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, USA)
  - (2) 薩氏葡萄糖瓊脂培養基(Sabouraud Dextrose Agar, SDA; BD-Difco, USA)
  - (3) 氯黴素(Chloramphenicol; Sigma-aldrich, USA)
3. 大腸桿菌(*Escherichia coli*)試驗用培養基
  - (1) 馬康奇培養液(MacConkey Broth; BD-Difco, USA)
  - (2) 馬康奇培養瓊脂培養基(MacConkey Agar; BD-Difco, USA)
4. 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; BD-Difco, USA)
5. 金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)試驗用培養基
  - (1) 甘露糖醇鹽瓊脂培養基(Mannitol Salt Agar; BD-Difco, USA)
6. 白色念珠菌(*Candida albicans*)試驗用培養基
  - (1) 薩氏葡萄糖培養液 (Sabouraud Dextrose Broth; BD-Difco, USA)
  - (2) 薩氏葡萄糖瓊脂培養基(Sabouraud Dextrose Agar, SDA; BD-Difco, USA)
7. 膽鹽耐受性革蘭氏陰性菌(Bile-Tolerant Gram-Negative Bacteria)
  - (1) 腸內菌增菌培養液(Enterobacteria Enrichment Broth Mossel; BD-Difco, USA)
  - (2) 紫紅膽鹽葡萄糖瓊脂培養基(Violet Red Bile Glucose Agar; BD-Difco, USA)
8. 沙門氏桿菌(*Salmonella*)試驗用培養基

(1)沙門氏桿菌增菌培養液(Rappaport Vassiliadis Salmonella Enrichment Broth; BD-Difco, USA)

(2)木糖離胺酸去氧膽鹽酸瓊脂培養基(Xylose Lysine Deoxycholate Agar; BD-Difco, USA)

#### 9. 中和劑

(1)大豆卵磷脂(Lecithin, from Soybean; WAKO, Japan)

(2)Tween 20 (Millipore, France)

(3)Tween 80 (Millipore, France)

#### (二)標準菌株

1. 綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*, ATCC 9027, MicroBioLogics®, USA)

2. 大腸桿菌(*Escherichia coli*, ATCC 8739, MicroBioLogics®, USA)

3. 金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, ATCC 6538, MicroBioLogics®, USA)

4. 枯草桿菌(*Bacillus subtilis*, ATCC 6633, MicroBioLogics®, USA)

5. 白色念珠菌(*Candida albicans*, ATCC 10231, MicroBioLogics®, USA)

6. 巴西麴菌(*Aspergillus brasiliensis*, ATCC 16404, MicroBioLogics®, USA)

7. 沙門氏桿菌(*Salmonella* species, ATCC 14028, MicroBioLogics®, USA)

#### (三)儀器設備

1. 生物安全操作櫃(Bioquell, ABS1800, UK)

2. 20 - 25°C 培養箱(MIR-554, Panasonic, Japan)

3. 30 - 35°C 培養箱(MIR-554, Panasonic, Japan)

4. 高壓蒸氣滅菌器(SS-325, TOMY, Japan)

5. 烘箱(DO-2, 華夏, 台灣)

6. 恒溫水槽(WB212-B1, TKS, 台灣)

7. 微生物快速自動鑑定儀(VITEK System, BioMériux, USA)

#### (四)檢體

本計畫函請地方政府衛生局於107年1月1日至7月31日分3階段進行抽樣，其中第1及第2階段至各級醫療院所、藥局及藥粧店進行市售產品之隨機抽樣；而第3階段至製造商或代理商進行源頭抽樣。3階段實際總抽樣件數共206件，抽樣分配詳述如下：

1. 第1階段：金門縣、連江縣、澎湖縣、台東縣、花蓮縣、苗栗縣、宜蘭縣、基隆市，針對口服及非口服兩類產品進行隨機抽樣，各縣市每類產品隨機抽樣2件。

2. 第2階段：台北市、新北市、桃園市、新竹縣、新竹市、台中市、彰化縣、雲林縣、南投縣、嘉義縣、嘉義市、屏東縣、臺南市、高雄市，針對口服及非口服兩類產品進行隨機抽樣，各縣市每類產品隨機抽樣3件。

3. 第3階段：各縣市衛生局至轄區內製造商或代理商進行源頭抽樣，依照第1及第2階段之隨機抽樣情形及各途徑類型產品之許可證張數作為此階段源頭抽樣分配之依據。

## 二、試驗方法

本調查研究係依據中華藥典第八版「微生物計數法」之檢驗方法進行好氧性微生物總數、酵母菌與黴菌總數之檢驗，並依「特定微生物檢驗法」之檢驗方法進行特定病原菌之檢驗。檢驗之結果再依據各國藥典之建議規格來探討各產品微生物品質之符合情形(表一)。

#### (一)培養基配製

微生物計數法試驗用培養基之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。每批配製完成培養基需進行培養基相關試驗(無菌性、效能性及抑菌性試驗)，以驗證該批配製之培養基適用於檢驗。

表一、各國藥典建議規格 - 非無菌藥品

檢驗項目			
非無菌藥品 給藥途徑/劑型	好氧性微生物 生物總數 CFU/g (mL)	酵母菌與 黴菌總數 CFU/g (mL)	特定微生物檢驗
口服非液劑	$\leq 10^3$	$\leq 10^2$	大腸桿菌
口腔黏膜、牙 齦、皮膚、鼻 用、耳及經皮 吸收貼片	$\leq 10^2$	$\leq 10^1$	金黃色葡萄球菌 綠膿桿菌
陰道	$\leq 10^2$	$\leq 10^1$	金黃色葡萄球菌 綠膿桿菌 白色念珠菌
吸入	$\leq 10^2$	$\leq 10^1$	金黃色葡萄球菌 綠膿桿菌 膽鹽耐受性革蘭 氏陰性菌

## (二)好氧性微生物總數及酵母菌與黴菌總數

取15 mL檢體加135 mL TSB (10倍稀釋) 混合均勻，取上述稀釋液10 mL加90 mL TSB (100倍稀釋)混合均勻。分別取各階稀釋液1 mL置於直徑9 cm 之培養皿，分別加入15 - 20 mL溫度約45°C之TSA及SDA混合均勻後靜置，每種培養基至少執行2重複。待培養基凝固後將培養皿倒置，將TSA放置於30 - 35°C培養箱，培養3 - 5日；SDA放置於20 - 25°C培養箱，培養5 - 7日後觀察並記錄其菌落數(Colony Forming Unit, CFU)。將2個培養皿之菌落數求得平均值，再乘以稀釋倍數，即為每毫升檢體所含菌數。另同時以稀釋液取代檢體進行上述檢驗步驟作為陰性對照組，亦確認培養基之無菌性。

## (三)特定微生物檢驗法 - 大腸桿菌

取10倍稀釋檢液10 mL (內含檢品量1 g) 接種至90 mL TSB，另取小於100 CFU之大腸桿菌菌液接種至100 mL TSB作為陽性對照組，放置於30 - 35°C培養箱培養18 - 24小時。取上述TSB培養液1 mL接

種於100 mL MacConkey broth中，放置於42 - 44°C培養箱培養24 - 48小時。取上述MacConkey broth培養液劃線接種於MacConkey agar，放置於30 - 35°C培養箱培養18 - 72小時。另同時以稀釋液取代檢體進行上述檢驗步驟作為陰性對照組，亦確認培養基之無菌性。待培養結束觀察有無菌落產生，若有可疑菌落需進一步鑑別加以確認。

## (四)特定微生物檢驗法 - 綠膿桿菌

各取10倍稀釋檢液10 mL (內含檢品量1 g) 接種至90 mL TSB，另取小於100 CFU之綠膿桿菌菌液接種至100 mL TSB作為陽性對照組，放置於30 - 35°C培養箱培養18 - 24小時。取上述TSB培養液及稀釋液劃線接種於Cetrimide agar，放置於30 - 35°C培養箱培養18 - 72小時。另同時以稀釋液取代檢體進行上述檢驗步驟作為陰性對照組，亦確認培養基之無菌性。待培養結束觀察有無菌落產生，若有可疑菌落需進一步鑑別加以確認。

## (五)特定微生物檢驗法 - 金黃色葡萄球菌

各取10倍稀釋檢液10 mL (內含檢品量1 g) 接種至90 mL TSB，另取小於100 CFU之金黃色葡萄球菌菌液接種至100 mL TSB作為陽性對照組，放置於30 - 35°C 培養箱培養18 - 24小時。取上述TSB培養液及稀釋液劃線接種於Mannitol salt agar，放置於30 - 35°C 培養箱培養18 - 72小時。另同時以稀釋液取代檢體進行上述檢驗步驟作為陰性對照組，亦確認培養基之無菌性。待培養結束觀察有無菌落產生，若有可疑菌落需進一步鑑別加以確認。

## (六)特定微生物檢驗法 - 白色念珠菌

取10倍稀釋檢液10 mL (內含檢品量1 g)接種至90 mL Sabouraud dextrose broth，另取小於100 CFU之白色念珠菌菌液接種至100 mL Sabouraud dextrose broth作為陽性

對照組，放置於30 - 35°C 培養箱培養3 - 5日。取上述Sabouraud dextrose broth培養液劃線接種於SDA，放置於30 - 35°C 培養箱培養24 - 48小時。另同時以稀釋液取代檢體進行上述檢驗步驟作為陰性對照組，亦確認培養基之無菌性。待培養結束觀察有無菌落產生，若有可疑菌落需進一步鑑別加以確認。

(七)特定微生物檢驗法 - 膽鹽耐受性革蘭氏陰性菌

取檢品15 g加至135 mL TSB，另取小於100 CFU之大腸桿菌及綠膿桿菌菌液接種至100 mL TSB作為陽性對照組，放置於20 - 25°C 培養箱培養2 - 5小時，取上述TSB培養液10 mL接種於100 mL腸內菌增殖培養液中，皆放置於30 - 35°C 培養箱培養24 - 48小時。取上述腸內菌增殖培養液劃線接種於紫紅膽鹽葡萄糖瓊脂培養基，放置於30 - 35°C 培養箱培養18 - 24小時。另同時以稀釋液取代檢體進行上述檢驗步驟作為陰性對照組，亦確認培養基之無菌性。待培養結束觀察有無菌落產生，若有可疑菌落需進一步鑑別加以確認。

## 結 果

### 一、檢體抽樣分析

本調查研究函請各地方政府衛生局於107年1月1日至7月31日分3階段進行抽樣，實際抽樣第1階段(隨機抽樣) 32件、第2階段(隨機抽樣) 85件、第3階段(源頭抽樣) 89件，總抽樣件數206件(表二)。

依檢體抽樣來源(表三)區分為市售抽樣及源頭抽樣兩部分，市售抽樣計117件佔56.8%，源頭抽樣計89件佔43.2%。另依檢體劑型分析(表三)，依序為口服非液劑46.6%、皮膚外用劑32%、口腔黏膜外用劑7.7%、經皮吸收貼片5.8%、鼻用噴液劑4.9%，以及陰道錠及吸入

表二、國產非無菌藥品各階段抽樣檢體件數

抽樣階段	第1階段	第2階段	第3階段	總計
	隨機抽樣 (8縣市)	隨機抽樣 (14縣市)	源頭抽樣	
實際抽樣 件數	32	85	89	206
預計抽樣 件數	32	84	84	200
抽樣率	100%	101%	106%	107%

表三、檢體抽樣來源及劑型比例

來源	口服 非液劑	口腔 黏膜 外用劑	牙齦膏	皮膚 外用劑	鼻用 噴液劑 件數	耳用 滴劑	經皮吸 收貼片	陰道錠	吸入劑 件數	小計 件數	%
<u>市售抽樣</u>											
藥局(件)	21	2	0	17	2	0	6	0	0	48	23.3
醫院(件)	34	3	0	16	3	0	3	0	1	60	29.1
藥妝店(件)	3	0	0	4	1	0	1	0	0	9	4.4
合計										117	56.8
<u>源頭抽樣</u>											
製造商/代理商(件)	38	11	1	29	4	1	2	2	1	89	43.2
總計	96	16	1	66	10	1	12	2	2	206	100
抽樣比例(%)	46.6	7.7	0.5	32.0	4.9	0.5	5.8	1.0	1.0		

表四、國產非無菌藥品 - 口服非液劑之微生物品質監測結果

給藥途徑(n)	檢驗方法	微生物計數法			特定微生物檢驗法	
		好氧性微生物總數(CFU/g)		酵母菌與黴菌總數(CFU/g)	大腸桿菌	
		$\leq 10^3$	$> 10^3$	$\leq 10^2$	$> 10^2$	陰性
口服非液劑 (n = 96)		93	3	96	0	96

劑檢體各1件，牙齦膏及耳用滴劑各0.5%。

## 二、檢驗結果

國產非無菌藥品抽驗206件檢體之各檢驗項目結果分析如下：

### (一)口服非液劑之微生物品質檢驗結果（表四）

96件檢體中，好氧性微生物總數  $\leq 10^3$  CFU/g有93件(96.8%)， $> 10^3$  CFU/g有3件，其好氧性微生物總數分別為 $6.8 \times 10^3$  CFU/g、 $3.1 \times 10^3$  CFU/g及 $4.0 \times 10^3$  CFU/g (表五)；酵母菌與黴菌總數  $\leq 10^2$  CFU/g有96 件(100%)；大腸桿菌檢測96件皆為陰性。

### (二)口腔黏膜外用劑、牙齦膏、皮膚外用劑、鼻用噴液劑、耳用滴劑、經皮吸收貼片、陰道錠及吸入劑之微生物品質檢驗結果(表六)

此8類檢體共抽樣110件，皆符合建議規格，僅有少部分檢體本身具有抑菌成分，依據中華藥典第八版通則-(7007.1)微生物計數法及(7007.2)特定微生物檢驗法之說明：「若無適

表五、口服非液劑(不符合建議規格)檢體資料

製造廠 編號	抽驗衛 生局	抽查 地點	檢驗結果		
			好氧性微 生物總數 (CFU/g)	酵母菌與 黴菌總數 (CFU/g)	大腸 桿菌
			$6.8 \times 10^3$	$< 10$	陰性
A	基隆市	藥局	$6.8 \times 10^3$	$< 10$	陰性
B	苗栗縣	藥妝店	$3.1 \times 10^3$	$< 10$	陰性
	雲林縣	製造廠	$4.0 \times 10^3$	$< 10$	陰性

當中和方法可消除檢品之抑菌活性，可假設該檢品具抑菌力而導致接種菌株無法生長，顯示該檢品不會被接種之菌株污染」，故具有抑菌成分之檢體檢驗結果為未檢出。

## 三、抽樣檢體外觀及標示查核

食藥署於接獲各地方政府衛生局抽樣檢體後，均針對各檢體外觀進行拍照並由「藥品、醫療器材、化妝品許可證查詢系統」核對其許可證資料，結果顯示少部分抽樣檢體之標示與許可證核定內容不符，不符情形為：(1)外包裝未標示申請商或製造廠名稱與地址、(2)英文名稱與許可證不符、(3)製造廠名稱與許可證不符，上述不符合事皆以違反藥事法第46條相關規定，函請原抽樣衛生局進行調查處辦，以保障國人使用藥品時擁有正確藥品資訊之權利。

## 討 論

食藥署於106年曾針對口服液劑進行微生物品質調查，抽驗124件口服液劑檢體，包含國產共計112件，其中2件口服液劑產品之好氧性微生物總數及酵母菌與黴菌總數不符合歐美日<sup>(1,2,3)</sup>藥典建議規格。另，為了解國內製造廠非無菌藥品之微生物品質現況，故本(107)年度針對國內核准製造之其他非無菌藥品進行微生物品質調查。抽樣206件非無菌藥品(包含口服非液劑、口腔黏膜外用劑、牙齦膏、皮膚外用劑、鼻用噴液劑、耳用滴劑、經皮吸收貼片、陰道錠及吸入劑)，結果顯示口服非液劑類檢體有3件均含天然物質，其好氧性微生物

表六、國產非無菌藥品之各種外用劑型之微生物品質監測結果

給藥 途徑(n)	微生物計數				特定微生物檢驗							
	好氧性微生物 總數(CFU/g)		酵母菌與黴菌 總數(CFU/g)		金黃色 葡萄球菌		綠膿桿菌		白色念珠菌 <sup>d</sup>		膽鹽耐受性革 蘭氏陰性菌 <sup>d</sup>	
	≤10 <sup>2</sup>	>10 <sup>2</sup>	≤10 <sup>1</sup>	>10 <sup>1</sup>	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性
口腔黏膜外用劑 (n = 16)	16	0	16	0	16	0	16	0	-	-	-	-
牙齦膏 (n = 1)	1	0	1	0	1	0	1	0	-	-	-	-
皮膚外用劑 (n = 66)	66	0	53 <sup>a</sup>	0	66	0	66	0	-	-	-	-
鼻用噴液劑 (n = 10)	10	0	10	0	10	0	10	0	-	-	-	-
耳用滴劑 (n = 1)	0 <sup>b</sup>	0	1	0	0 <sup>b</sup>	0	0 <sup>b</sup>	0	-	-	-	-
經皮吸收貼片 (n = 12)	12	0	12	0	12	0	12	0	-	-	-	-
陰道錠 (n = 2)	2	0	1 <sup>c</sup>	0	2	0	2	0	1 <sup>c</sup>	0	-	-
吸入劑 (n = 2)	2	0	2	0	2	0	2	0	-	-	2	0

<sup>a</sup> 66件皮膚外用劑中有13件檢體本身具有抑菌成份，故酵母菌與黴菌總數之檢驗結果為未檢出

<sup>b</sup> 1件耳用滴劑之檢體本身具有抑菌成份，故該類除了酵母菌與黴菌總數之外，其餘所有檢驗項目檢驗結果為未檢出

<sup>c</sup> 2件陰道錠中有1件檢體本身具有抑菌成份，故酵母菌與黴菌總數及白色念珠菌之檢驗結果為未檢出

<sup>d</sup> “-”依據表一之各國藥典建議規格，未進行該項檢驗

總數大於10<sup>3</sup> CFU/mL，製造廠分別為2家製造廠所生產之3件產品(其中2件為同1張許可證，不同批號之產品)。抽樣地點分別為藥局、藥妝店及製造廠(源頭)，此3件不符合國際藥典建議規格之產品，經食藥署評估業已函請2家製造廠參考藥典修訂成品檢驗規格及方法，並至食藥署辦理變更登記。

106 - 107年不符合國際藥典建議規格之非無菌產品，食藥署亦協同製造廠進行後續相關調查，舉一例說明如下，不符合建議規格之批號產品，經檢視發現該次由新進人員執行清潔動作，推測此新進人員於生產完產品後僅以自來水沖洗，而檢查者以目視檢查未確認其作業過程，造成產品污染。該廠模擬僅以自來水清潔調配桶及儲存桶，其微生物狀況確實超出建議規格，另亦針對上述產品之前後生產批次產品進行微生物品質檢驗，其結果符合國際藥典

之建議規格。上述調查結果推論為新進人員未確實依據標準作業程序執行相關清潔程序，該製造廠亦已配合進行藥品回收相關作業。

本計畫之每一檢體之檢驗條件皆須進行適用性試驗，此適用性試驗是為了確保檢體不含抑菌成分(或檢驗條件已中和或去除檢體之抑菌力)，使得檢驗方法能正確檢驗出檢體真實之微生物污染狀況。而本計畫中之皮膚外用劑、耳用滴劑及陰道錠皆有少數檢體之適用性試驗無法通過國際藥典所制定之標準，其原因為產品本身含有抗細菌成分(如Econazole nitrate、Sulfadiazine Silver、Neomycin與Tyrothricin)及抗黴菌成分(如Terbinafine hydrochloride及Econazole nitrate)。依據中華藥典第八版通則-(7007.1)微生物計數法及(7007.2)特定微生物檢驗法之說明：「已使用多種中和方法，但仍無法消除檢品之抑菌

活性，可假設該檢品具抑菌力而導致接種菌株無法生長，顯示該檢品不會被接種之菌株污染」，故檢品之檢驗結果判定為未檢出。

## 結論與建議

依據檢驗項目分類彙整106 - 107年非無菌藥品符合國際藥典建議規格之比例(表七)，口服液劑之好氧性微生物總數及酵母菌與黴菌總數為98.2%(不符合建議規格2件)，特定微生物檢驗為100%；口服非液劑之好氧性微生物總數為96.8%(不符合建議規格3件)，酵母菌與黴菌總數及特定微生物檢驗皆為100%；口腔黏膜外用劑、牙齦膏、皮膚外用劑、鼻用噴液劑、耳用滴劑、經皮吸收貼片、陰道錠及吸入劑之好氧性微生物總數、酵母菌與黴菌微生物總數及特定微生物檢驗均符合國際藥典建議規格。

有關非無菌藥品之微生物品質相關規範，美國藥典、歐洲藥典及日本藥典已將之納入其

建議規格中，而我國雖已將非無菌藥品之檢驗方法納入中華藥典供各界參考，但中華藥典尚未載明微生物品質相關規範，此乃因規範之制定仍需有專業可信之背景資料佐證以作為風險評估之依據，故106 - 107年採取循序漸進之方式進行非無菌藥品之微生物品質背景調查，從前一(106)年度單一種類，到本(107)年度之9大類非無菌藥品，藉此能全盤了解國內非無菌藥品製造廠製程品質。

綜觀106 - 107年之背景調查結果，106年總抽樣124件中112件為國產，12件為輸入；107年抽樣206件皆為國產，故106 - 107年之國產非無菌藥品共計抽得318件，其中僅5件(1.6%)產品之微生物品質不符合國際藥典建議規格，顯示國內非無菌藥品製造廠之製程品質皆具有相當水準。雖然大部分製造廠皆能符合歐美日藥典之微生物品質建議規格，但仍可再更加精進，故可將非無菌藥品微生物品質之國際藥典建議規格納入中華藥典中，以增進國人用藥之安全。

表七、106及107年國產非無菌藥品微生物品質監測結果

年度	非無菌藥品給藥途徑	檢體數(件)	符合建議規格之比例(%)		
			好氧性微生物總數 CFU/g (mL)	酵母菌及黴菌微生物總數 CFU/g (mL)	特定微生物檢驗
106	口服液劑	112	98.2	98.2	100 <sup>a</sup>
107	口服非液劑	96	96.8	100	100 <sup>a</sup>
	口腔黏膜外用劑	16	100	100	100 <sup>b</sup>
	牙齦膏	1	100	100	100
	皮膚外用劑	66	100	100	100
	鼻用噴液劑	10	100	100	100
	耳用滴劑	1	100	100	100
	經皮吸收貼片	12	100	100	100
	陰道錠	2	100	100	100 <sup>c</sup>
	吸入劑	2	100	100	100 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>大腸桿菌

<sup>b</sup>金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌

<sup>c</sup>金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌、白色念珠菌

<sup>d</sup>金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌、膽鹽耐受性革蘭氏陰性菌

## 參考文獻

1. European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care (EDQM). 2017. European Pharmacopoeia 9.0. p.579-580. European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care (EDQM). Strasbourg, France.
2. United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2017. The United States Pharmacopeia 40, The National Formulary 35. p.1415-1416. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD, USA.
3. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. 2011. The Japanese Pharmacopoeia, Sixteenth Edition. p.2209-2211. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.
4. Rania, S. E. H., Mohammad, M. A., Walid, F. E. and Nadia, A. H. H. 2013. Recovery and Detection of Microbial Contaminants in Some Non-Sterile Pharmaceutical Products. iMedPub Journals. 4(6): 1-14.
5. Ratajczak, M., Kubicka, M. M., Kaminska, D., Sawicka, P., et al. 2015. Microbiological quality of non-sterile pharmaceutical products. Saudi Pharmaceutical Journal. 23(3): 303-307.
6. Gamal, F. M. G., Reham, A. I. A. and Mohamed, S. E. A. 2011. Microbial Evaluation of Some Non-sterile Pharmaceutical Preparations Commonly Used in the Egyptian Market. Tropical Journal of Pharmaceutical Research. 10(4): 437-445.
7. 連淑華、郭政佑、林育如、許家銓等。2013。101年度市售腸胃用口服膠漿及懸液之微生物限量調查。食品藥物研究年報，4:162-170。
8. 衛生福利部中華藥典編修委員會。2016。中華藥典。第八版。296-306頁，行政院衛生福利部食品藥物管理署，台北。

# Microbial Quality Investigation of Non-sterile Pharmaceutical Products in Taiwan

WAN-TING LIAO, YI-PIN CHEN, KUAN-SUNG HUANG, LI-LIN HUANG,  
SHU-CHING WENG, WEI-HAO CHANG, HUEY-JEN DUH,  
JIA-CHUAN HSU, PO-YU WANG, SU-HSIANG TSENG  
AND DE-YUAN WANG

Division of Research and Analysis, TFDA

## ABSTRACT

Non-sterile pharmaceutical products can be divided into oral, rectal, oromucosal, gingival, cutaneous, nasal, auricular, vaginal, transdermal patches and inhalation uses according to the routes of administration. Micro-organisms contamination in non-sterile pharmaceutical products could diminish the therapeutic effect and cause infection. European Pharmacopoeia (EP 9.0), United States Pharmacopeia (USP 40) and Japanese Pharmacopoeia (JP XVII) have established the recommended acceptance criteria of microbiological quality for non-sterile pharmaceutical products. We have investigated the quality and microbial limits of the oral liquid medicine in 2017. This study was thus aimed to investigate and monitor the quality and microbial limits of other dosage forms of non-sterile pharmaceutical products made in Taiwan in 2018. 203 out of 206 samples met the recommended acceptance criteria, except 3 samples were noncompliance. We notified local health authorities of these noncompliant results and requested the manufacturers to take corrective and preventive action. In summary, a total of 318 samples were tested (112 and 206 samples in 2017 and 2018, respectively). The result showed that the total aerobic microbial counts of 5 samples (1.6%), all of which contained raw material from natural origin, were noncompliant with the recommend acceptance criteria. In conclusion, most of the production quality of pharmaceutical manufacturers in Taiwan met the recommended acceptance criteria. To ensure the safety of medicines for public health, the recommended acceptance criteria of microbial quality of non-sterile pharmaceutical products should be adopted in Chinese Pharmacopoeia.

Key words: non-sterile pharmaceutical product, microbial quality, total aerobic microbial count