



人工淚液眼用藥品之無菌試驗品質監測調查

陳怡頻 杜慧珍 章偉浩 黃冠崧 翁淑菁
黃莉玲 許家銓 林美智 曾素香 王德原

衛生福利部食品藥物管理署研究檢驗組

摘 要

人工淚液眼用藥品可維持眼睛濕潤，可緩解眼睛乾澀不適感，如使用受污染之人工淚液將導致嚴重感染進而造成身體損傷，112年初美國疾病管制與預防中心公佈一起由印度藥廠生產之人工淚液因污染導致細菌群聚感染事件，造成民眾死亡或永久性失明。有鑑於此，為瞭解現階段市場品質現況，確保國人使用安全，旋即針對適應症為暫時緩解因眼睛乾澀所引起灼熱感與刺激感等人工淚液產品進行無菌品質調查。列入本抽樣計畫之有效許可證共35張(含國產15張及輸入20張)，並依藥廠或代理商所在地委請衛生局逕至源頭抽樣，共抽得27件檢體，再由本署依據中華藥典第九版進行無菌試驗，該27件檢體之無菌試驗結果均符合中華藥典第九版無菌試驗法規範，確保國民用藥安全。

關鍵詞：人工淚液、無菌試驗

前 言

人工淚液眼用藥品係適應症為暫時緩解因眼睛乾澀所引起灼熱感與刺激感之眼用製劑(以下簡稱為人工淚液)，可提供眼睛之滋潤並緩解眼睛乾澀不適感，眼睛分泌淚液來維持眼球濕潤並具備免疫球蛋白之免疫作用⁽¹⁾，避免眼睛受外來病菌之入侵，長期缺乏淚液會導致角膜受損，並易使眼睛遭外來病菌感染，近年來國人長期使用3C產品、長期配戴隱形眼鏡、待在空調房間、罹患乾眼症或年紀增長，皆會導致淚液分泌減少，故點人工淚液維持眼睛濕潤，如使用受污染之人工淚液將導致嚴重感染進而造成身體損傷；因應112年年初美國疾病管制與預防中心(Centers for Disease

Control and Prevention, CDC)公佈一起由印度藥廠生產之人工淚液因污染導致細菌群聚感染事件，造成民眾死亡或永久性失明⁽²⁾，衛生福利部食品藥物管理署(以下簡稱食藥署)旋即針對人工淚液進行品質調查。查目前我國核准此類藥品之有效許可證共44張(含國產17張及輸入27張)，扣除不得製造、輸入及近年無輸入之產品，故列入抽樣計畫之許可證共35張(含國產15張及輸入20張)，皆屬醫師藥師藥劑生指示用藥，抽得的藥品將依據中華藥典第九版之無菌試驗法執行檢驗以瞭解市售產品品質，避免不良產品流入市面，以確保國民用藥安全。

月旦知識庫

材料與方法

一、檢體

本計畫針對適應症為暫時緩解因眼睛乾澀所引起灼熱感與刺激感人工淚液產品，由食藥署依藥廠或代理商所在地委請當地衛生局逕至源頭抽樣。每件檢體須抽樣同批號且完整包裝2份，每份10瓶，共20瓶，共抽得27件檢體。

二、材料、儀器裝置與試藥：

(一)材料：

1. 滅菌之剪刀。
2. 硫醇乙酸鹽培養基(Fluid Thioglycollate Medium, FTG, Bimerieux)。
3. 大豆分解蛋白質乾酪素培養基(Soybean Casein Digest Medium, SCD, Millipore Co.)。
4. 沙氏葡萄糖瓊脂培養基(Sabouraud Dextrose Agar, SDA, Millipore Co.)。
5. 胰蛋白大豆瓊脂培養基(Tryptic Soy Agar, TSA, 啟新)。
6. 抗生素無菌檢查管(Millipore Co.)。
7. 乳膏及軟膏無菌檢查管(Millipore Co.)。
8. 沖洗液A (Rinse fluid A, Millipore Co.)。
9. 沖洗液D (Rinse fluid D, Millipore Co.)。
10. Tween 80 (Millipore Co.)。

(二)儀器與裝置：

1. 滅菌機(LST-V TOP 5000, Belimed, Germany)。
2. 空氣採樣器(MAS-100 NT, Millipore Co., Germany)。
3. 生物安全操作櫃(ABS1200, BioQuell, UK)。
4. 20 - 25℃培養箱(MIR-554, Panasonic, Japan)。
5. 30 - 35℃培養箱(MIR-554, Panasonic, Japan)。
6. 醫藥品無菌檢測裝置(Steritest

SYMBL FH01, Millipore Co., Germany)。

三、實驗方法：

依據中華藥典第九版⁽³⁾所載無菌試驗法之相關規定進行檢驗。

(一)試驗環境之監測：

無菌試驗需在無菌環境中進行，試驗前後需將胰蛋白大豆瓊脂培養基(TSA)及沙氏葡萄糖瓊脂培養基(SDA)置入空氣採樣器內，以進行無菌操作檯環境之監測。試驗中取胰蛋白大豆瓊脂培養基及沙氏葡萄糖瓊脂培養基各3片，置於生物安全櫃之左、中、右3個角落並打開上蓋進行環境落菌監測，待試驗結束後再將蓋子蓋上。試驗結束後操作人員於生物安全操作櫃內以雙手接觸胰蛋白大豆瓊脂培養基及沙氏葡萄糖瓊脂培養基，監測手套表面之微生物含量。將胰蛋白大豆瓊脂培養基於試驗結束後置於30-35℃ (培養箱溫度設定為33℃)之培養箱中培養5日；沙氏葡萄糖瓊脂培養基於試驗結束後則置於20-25℃ (培養箱溫度設定為23℃)之培養箱中培養7日，以監測試驗前後及期間之環境有無微生物。

(二)油性及乳膏狀檢體前處理

將油性及乳膏狀檢體加入含有1% Tween 80沖洗液A溶液中，均勻混合後觀察是否有溶解，若不溶則以水浴槽40℃加熱，讓檢體完全溶解於溶液中。

(三)無菌試驗-微孔膜過濾法

於無菌操作櫃內進行下述操作：取密閉式微孔濾膜套組(內含兩管濾膜，濾膜孔徑為0.45 μm)，先行以少許沖洗液A或D浸潤濾膜。轉開眼藥水瓶身外蓋，以無菌剪刀打開滴頭，將檢體以等量方式分別通過微孔濾膜套組之兩管濾膜，再以沖洗液A或D沖洗濾膜，最後於微孔濾膜套組分別注入硫醇乙酸鹽培養基及大豆分解蛋白質乾



酪素培養基，培養基各100 mL，並分別置於30-35℃ (培養箱溫度設定為33℃)及20-25℃ (培養箱溫度設定為23℃)培養箱中培養14日後觀察有無微生物生長。

(四)結果判定

於觀察期間及培養期結束，檢視每一培養瓶是否有微生物生長。若培養期結束當天觀察無微生物生長，則判定該檢體符合無菌試驗之規定。若有證據顯示檢體組有微生物生長，綜觀試驗之環境(設備)監測、使用材料、試驗程序及陰性對照等情形，顯示環境監測結果不符合規定或無菌試驗操作有誤，則本試驗無效，須以相同數量之原試驗檢體重新進行試驗。若有證據顯示檢體組有微生物生長，但無證據顯示本試驗無效，則判定該檢體不符合無菌試驗之規定。

結果與討論

112年2月美國CDC發布健康警報，「EzriCare」公司之印度製造廠生產之人工淚液產品遭綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)污染，造成病人死亡及永久性失明⁽²⁾。食藥署旋即啟動112年「藥品眼用製劑之無菌試驗品質調查」計畫，委託所管轄之各地方政府衛生局至原廠及代理商執行源頭抽樣。

一、抽樣計畫及分佈

查44張有效許可證中(含國產17張及輸入27張)並無印度EzriCare公司製造之產品。扣除不得製造、輸入及近年無輸入之產品，故列入抽樣計畫之有效許可證共35張，分別為輸入許可證共計20張，國產產品許可證共計15張，其中5張許可證(分別係3張輸入及2張國產)有健保申報紀錄，優先抽樣。本年度抽樣計畫為輸入產品依製造廠進行抽樣(倘該製造廠生產多種產品則擇1產品抽樣)，另國產產品依每張許

表一、人工淚液抽樣許可證涵蓋率

監測品項	有效許可證 (張)	實際抽得許可證 (張)	涵蓋率 (%)
人工淚液	35	27	77.1

表二、人工淚液之生產國統計

	生產國	許可證
國產	台灣	14
輸入	美國	3
	日本	2
	法國	2
	德國	2
	愛爾蘭	1
	義大利	1
	比利時	1
	新加坡	1
合計		27

可證執行抽樣；本次抽樣檢體許可證共計27張，涵蓋率77.1%(表一)，抽樣件數分別為國產14件及輸入13件，依生產國統計以國產佔最多(14件)，依序為美國(3件)、日本(2件)、法國(2件)、德國(2件)、愛爾蘭(1件)、義大利(1件)、比利時(1件)及新加坡(1件)(表二)。另無法抽樣原因如下：衛生局執行抽樣時，國產有一項產品因現場無庫存無法進行抽樣，國內業者表示其產品最後一批生產日期為104年，如有廠商下訂，才再進行生產；輸入產品依製造廠進行抽樣，如該製造廠生產多種產品則擇1產品抽樣，本調查共12家製造廠，其中有2家製造廠重複抽樣，另輸入有一項產品因現場無庫存，輸入業者表示因原物料缺乏，導致無法生產，故無法抽樣。

二、標示查核結果分析

本次抽樣產品外包裝均與許可證標示一致，無標示不符合情況；惟1張輸入許可證之



表三、歷年市售眼用製劑無菌性品質調查結果

年度	抽樣品項	抽樣件數	合格件數	不合格件數	合格率
70	眼藥水及眼藥膏	212件	156件	56件	73.6%
78	眼藥水及隱形眼鏡用液	100件	96件	4件	96.0%
83	眼藥水及眼藥膏	60件	59件	1件	98.3%
84	國產眼藥膏	40件	40件	0件	100.0%
87	眼藥水及眼藥膏	53件	53件	0件	100.0%
95	眼藥水	137件	137件	0件	100.0%
104	類固醇眼藥水	57件	57件	0件	100.0%
112	人工淚液	27件	27件	0件	100.0%

產品，其外包裝與最小單位包裝之批號不同，廠商回復因內部系統升級，瓶身批號為內部追溯使用，依據原廠成績書可確認成品批號及瓶身批號具有追溯關聯性，食藥署亦於112年4月即函知該公司，惟為避免消費者誤解，建議評估藥品瓶身及成品批號應具有一定關聯性或採取其他相應措施。

三、無菌試驗結果與分析

無菌試驗法依據中華藥典第九版無菌試驗微孔膜過濾法進行實驗。27件人工淚液(含油性及乳膏狀產品各一件)以硫醇乙酸鹽培養基及大豆分解蛋白質乾酪素培養基培養14天後皆無微生物生長，無菌試驗均合格(表三)。

食藥署自民國70年開始即陸續針對眼藥水及眼藥膏等相關眼用製劑之無菌性進行品質監測⁽⁴⁾(表三)。分別為民國70年、78年、83年、84年、87年、95年及104年，70-83年合格率由73.6%上升至98.3%，近幾年(84、87、95及104年)4次監測結果合格率均為100%。品質提升原因與71年起陸續開始公告實施優良藥品製造標準(GMP)，104年國內藥廠全面實施PIC/S GMP，帶動眼用製劑之無菌品質漸符合要

求，證實了國內藥廠施行GMP及無菌確效之成效，提升國內藥品製造之品質管理。

本計畫無菌監測之結果全數合格(含有健保申報紀錄之5張許可證)，均符合中華藥典第九版無菌試驗法規範。食藥署亦將持續監控以期保障國人之健康及醫療品質。

參考文獻

1. Sen, D.K. and Sarin, G.S. 1979 May. Immunoglobulin concentrations in human tears in ocular diseases. Br J Ophthalmol. 63(5): 297-300.
2. Outbreak of Extensively Drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* Associated with Artificial Tears. [https://www.cdc.gov/hai/outbreaks/crpa-artificial-tears.html]
3. 中華藥典第九版編修諮議會。2021。中華藥典第九版。衛生福利部食品藥物管理署，台北。
4. 謝郁琦、杜慧珍、黃冠崧、黃莉玲等。2015。類固醇眼藥水之無菌品質監測計畫。食品藥物研究年報，7: 106-112。



月旦知識庫

Sterility Surveillance of Artificial Tears in Taiwan

YI-PIN CHEN, HUEY-JEN DUH, WEI-HAO CHANG, KUAN-SUNG HUANG,
SHU-CHING WENG, LI-LING HUANG, JIA-CHUAN HSU, MEI-CHIH LIN,
SU-HSIANG TSENG, AND DER-YUAN WANG

Division of Research & Analysis, TFDA, MOHW

ABSTRACT

Artificial tears are used to provide moisture and relieve symptoms of eye dryness. Using artificial tears contaminated with bacteria increases risk of severe infections that could lead to blindness and even death. In 2023, the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) issued an outbreak notice regarding a cluster infection related to contaminated artificial tears. In order to ensure the medication safety, this study aimed to investigate the sterility of artificial tears. Twenty-seven randomly selected samples were collected by local health authorities from factories and distributors in 2023. The sterility test was conducted according to the membrane filtration method as described in the ninth edition of Taiwan Pharmacopeia. The results showed that all of the samples were qualified for the sterility test and this meets the criteria for public health and medication safety.

Key words: artificial tears, sterility