

臺北地區市售「非無菌性要求藥品」 之微生物污染情形調查

李志恒 游祥榮

摘要

於民國72年6月在臺北地區抽購市售「非無菌性要求藥品」共251件（包括中藥丸劑57件、維生素錠劑59件、維生素膠囊劑21件、胃乳液43件、硬空膠囊24件及腔劑47件），依據中華藥典第三版並參照美國藥典第廿版的方法，進行微生物限度試驗。各種製劑並分別依據或參照如下公定書的標準加以判定：中華藥典第三版（硬空膠囊）、行政院衛生署公告（胃乳液）、WHO一般製劑微生物容許量基準（維生素錠劑及膠囊劑、中藥丸劑、腔劑）。檢驗結果發現，與規定標準不符比率以中藥丸劑的86.0%（49/57）為最高，以下依次為胃乳液20.9%（9/43）、維生素錠劑8.5%（5/59）、硬空膠囊8.3%（2/24），維生素膠囊劑及腔劑則均在標準範圍內。顯見部分藥品遭微生物污染之比率偏高，有加強管理之必要。

鍵語：非無菌性要求藥品、微生物限度試驗。

前言

鑑於目前我國尚未制訂「非無菌性要求藥品微生物容許標準」，為了解市售該類製劑的微生物污染情形，以作為訂定標準之參考，並配合GMP的實施，因而於民國72年6月底，在臺北地區執行抽購計劃，進行微生物限度試驗。

材料及方法

一、檢體：

抽購台北地區市售「非無菌性要求藥品」共251件，其中包括中藥丸劑57件，維生素錠劑59件，維生素膠囊劑21件，胃乳液43件，硬空膠囊24件及腔劑47件。

二、檢驗方法：

依據中華藥典第三版及參照美國藥典第廿版的

方法^{1,2}，測定需氧微生物總數（Total Aerobic Microbial Count），並檢驗是否含有大腸菌群或大腸桿菌、綠膿桿菌、金黃色葡萄球菌及沙門氏菌，部分藥品製劑尚未建立國家微生物限量標準者，除上述試驗外，同時也進行總黴菌及酵母菌數試驗（Total Molds and Yeasts Count）。

結果

抽購之251件「非無菌性要求藥品」檢體檢驗結果，其中43件胃乳液與行政院衛生署公告之規定³不符者有9件，佔20.9%，如表一。24件硬空膠囊與中華藥典第三版規定之標準⁴不符者有2件，佔8.3%，如表二。而中藥丸劑、維生素錠劑及膠囊劑、腔劑因目前尚無國家標準，如參照世界衛生組織（WHO）「一般製劑微生物容許量」⁵之規定，則不符規定之比率分別是中藥丸劑（57

藥物食品檢驗局調查研究年報 (Ann. Rept. FDB)

表一 市售胃乳液 (43 件) 之微生物污染測定結果 *

檢驗項目	需 氧 微 生 物 總 數 (個 / 公 撮)					特 定 細 菌	
	< 10	10 ~ < 10 ²	10 ² ~ < 10 ³	10 ³ ~ < 10 ⁴	10 ⁴ 以上	綠膿桿菌	大腸桿菌
件數	34	0	5	0	4	3	3

* 依據行政院衛生署公告³之標準 (每公撮需氧微生物總數不超過 100 個，且應無綠膿菌類及大腸桿菌存在)，與規定標準不符者有 9 件，佔 20.9 % (9/43)。

表二 市售硬空膠囊 (24 件) 之微生物污染測定結果 *

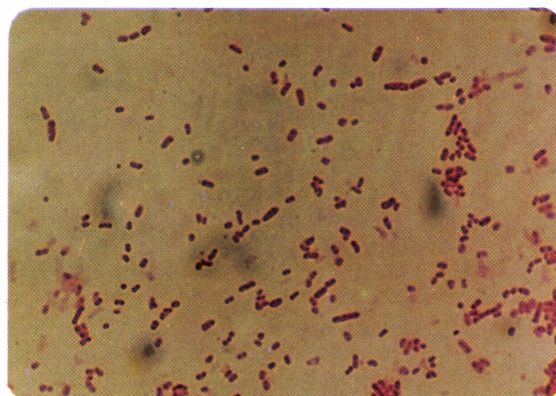
檢驗項目	需 氧 微 生 物 總 數 (個 / 克)				特 定 細 菌	
	< 100	100 ~ < 1000	1000 ~ < 5000	5000 以上	大腸桿菌	沙門氏菌
件數	6	15	1	2	0	0

* 依據中華藥典第三版⁴明膠檢驗標準 (每克細菌總數不得超過 5000 個，且不得有大腸桿菌存在，每 10 克不得有沙門氏菌存在)，與規定標準不符者有 2 件，佔 8.3 % (2/24)。

件) 的 86.0 %，及維生素錠劑 (59 件) 的 8.5 %，至於維生素膠囊劑 (21 件) 及錠劑 (47 件) 均在容許範圍內，如表三。

討 論

目前的「非無菌性要求藥品」除胃乳液及硬空膠囊有法定微生物容許標準可以遵循外，餘均缺如。就此次調查得知，如依 WHO 的容許標準，則部分藥品製劑不符規定之比率似乎偏高。若基於保障國民用藥安全的觀點，我們建議把 WHO 「一般製劑微生物容許量」訂為法定標準，即「每克生菌數細菌在 1000 個以下、真菌在 100 個以下，且不得含有大腸菌群、綠膿桿菌、金黃色葡萄球菌」，另外基於「法尚周延」的考慮，建議在「……球菌」之後加上「及其他有害人體之病原菌」等幾個字。這個顧慮一方面是因為參考 (表四) 某些國家所制訂的標準，另一方面則是因為筆者曾於一件查驗登記「硬空膠囊」案件中分離出一種多形性的 (pleomorphic) 革蘭氏陰性菌 (圖一)，經進一步生化



圖一 由一件查驗登記「硬空膠囊」案件中分離之 *Acinetobacter anitratus*。(革蘭氏染色)

鑑定 (表五) 確定其為 *Acinetobacter anitratus* 後，並以動物實驗證實其具病原性。此菌為機會性病原菌 (Opportunistic pathogens)，曾有造成小孩及年輕人腦膜炎、菌血症的病例⁷，但並非法定不得含有之特定菌，造成判定上的困擾。

GMP 實施在即，一個藥廠品質管制的好壞，

非無菌性要求藥品之微生物污染調查

表三 市售中藥丸劑(57件)、維生素錠劑(59件)、維生素膠囊劑(21件)、
腔劑(47件)之微生物污染測定結果*

檢驗項目		劑類 類別	件數			
			中藥丸劑	維生素錠劑	維生素膠囊劑	腔劑
需氧微生物總數 (細菌總數)	< 10		4	22	13	38
	10 ~ < 10 ²		2	22	6	7
	10 ² ~ < 10 ³		2	10	2	2
	10 ³ ~ < 10 ⁴		17	5		
	10 ⁴ ~ < 10 ⁵		31			
	10 ⁵ 以上		1			
總微生物及酵母菌數 (真菌總數)	< 10		42	54	20	47
	10 ~ < 10 ²		9	5	1	
	10 ² ~ < 10 ³		5			
	10 ³ 以上		1			
特定細菌	綠膿桿菌		2	0	0	0
	大腸菌群		6	2	0	0
	金黃色葡萄球菌		0	0	0	0

* 參照「WHO 一般製劑微生物容許量⁵」之標準(生菌數細菌1000個/克以下、真菌100個/克以下,且不得含大腸菌群、綠膿桿菌、金黃色葡萄球菌),與參照標準不符之比率分別為:中藥丸劑86.0%(49/57)、維生素錠劑8.5%(5/59)、維生素膠囊劑0%(0/21)、腔劑0%(0/47)。

表四 部分制訂「非無菌性要求藥品」之國家及其微生物容許基準⁶

國別	生菌數	不得檢出之特定菌
瑞典	100 / 克以下	沙門氏菌、大腸桿菌、病原性葡萄球菌、綠膿桿菌
捷克	100 / 克以下	病原性菌、糞便污染指標菌、絲狀菌
瑞士	100 / 克以下	病原性菌、大腸菌群
WHO	細菌 1000 / 克以下 真菌 100 / 克以下	大腸菌群、綠膿桿菌、金黃色葡萄球菌

表五 *Acinetobacter anitratus* 之重要
生化特性^{7,8}

Lactose	10%	+
	1%	-
Mannitol		-
Dulcitol		-
Motility		-
Fluorescein		-
O-F Medium		Oxidative
MacConkey Agar		+
Oxidase		-
Growth	42°C	+
	4°C	-
Gluconate oxidation		-
Glucose (O-F)		+
Gelatinase		-
Arginine dihydrolase		-
Seller's Medium	Slant color	Blue
	Butt color	No change
	Band color	Yellow
	Under UV light	-
	Nitrogen Gas	-

由其成品之微生物污染情形，可以作一個大略的評估，所以「非無菌性要求藥品」之微生物容許標準有建立的必要性。

參考文獻

1. 微生物污染檢驗法·民國 69 年·中華藥典第三版附錄·pp. 64 ~ 65.
2. U.S. Pharmacopeia. XX Edition. 1980. pp. 873-878.
3. 行政院衛生署 71.9.29. 衛署藥字第 398194 號公告.
4. 同 1. , pp. 205 ~ 206.
5. 鈴木，小松，石田。1973. 日本藥學會第 92 年會報告。
6. 日本化粧品技術者會編。1979. 化粧品と微生物·化粧品科學ガイドブック。第三章。
7. Davis, B. D. et al. 1973. The enteric bacilli and similar gram-negative bacteria. In "Microbiology". Chapter 29, pp. 754-789.
8. Carter, G. R. 1973. Diagnostic procedures in veterinary microbiology. Chapter 13, pp. 89-92. 2nd Edition. Moraxella, Mima, Herellea.

非無菌性要求藥品之微生物污染調查



STUDIES ON THE MICROBIAL CONTAMINATION OF NONSTERILITY-REQUIRED DRUG PREPARATIONS PURCHASED IN TAIPEI AREA

JIH-HENG LI AND SHIANG-RONG YU

ABSTRACT

251 cases of nonsterility-required drug preparations, including herb drug pill 57 cases, vitamin tablet 59 cases, vitamin capsule 21 cases, aluminum hydroxide gel 43 cases, empty hard capsule 24 cases and vaginal suppository & tablet 47 cases, were purchased in Taipei area on June, 1983. Microbial limit tests were performed with the methods described in Ch.P III and U.S.P.XX. The standards for each drug preparations are as follows, Ch.P III (for empty hard capsules), Bulletin of Department of Health (for aluminum hydroxide gels) and WHO standards for general

drug preparations (for vitamin tablets & capsules, herb drug pills, vaginal suppositories & tablets), respectively. Herb drug pills showed high ratios of contamination: 86.0% (49/57), and seriatim in a decreasing order were aluminum hydroxide gels 20.9% (9/43), vitamin tablets 8.5% (5/59), empty hard capsules 8.3% (2/24), while both vitamin capsules and vaginal preparations met the standards. That some of the drug preparations were severely contaminated by microorganisms was shown in this study, and this fact reflects the necessity of reinforcing drug-production control.

Key words: Nonsterility-required drug preparations, microbial limit tests.