

93-100年度抗生素製劑之品質監測結果分析

連淑華 陳怡臻 許家銓 王德原 施養志

食品藥物管理局研究檢驗組

摘要

為瞭解台灣地區抗生素之品質，及保障民眾使用藥物之安全及有效性，自93年起啟動「藥物品質監測計畫」(即現今產品後市場品質監測計畫)，結合中央、地方衛生機關資源與民間檢驗能量共同執行產品品質調查與監控。本計畫委請台北市政府衛生局、新北市政府衛生局、台中市政府衛生局、台南市政府衛生局、高雄市政府衛生局及各縣市政府衛生局持續就轄區內醫療院所、製造廠協助抽取檢體。93至100年底，8年間共執行9個計畫，35種抗生素品項之調查，分屬青黴素類(Penicillins)等9種藥理分類、口服膠囊等9種劑型及力價/含量測定等9種試驗項目。監測項目之檢驗規格與方法，主要依據新版中華藥典、美國藥典或原廠規進行檢驗。8年間共檢測1,567件檢體，國產1,364件(87%)與輸入產品203件(13%)，檢驗結果合格件數1,508件(96.2%)不合格件數59件(3.8%)，不合格檢體以恩諾類(Quinolones)(10.2%)及口服錠劑劑型(11.0%)居多，檢驗不合格試驗項目，由以往不合格率較高之力價/含量測定項有逐漸下降趨勢(0.2%)，惟93年起增加檢驗項目與輔助藥品安定(含水量測定)(0.9%)及吸收(溶離度試驗)(4.4%)有關之品質檢測，仍有部分製劑不符合規定，尚須製造廠持續有效矯正與嚴格控管。

關鍵詞：抗生素、藥物品質監測、產品後市場品質監測

前言

自1928年英國科學家弗萊明(Alexander Fleming)意外的發現第一個抗生素—盤尼西林(Penicillin)起，抗生素開啟了人類醫學治療新紀錄，目前抗生素產品已有幾千種，主要由微生物的培養液提取或用合成及半合成方法製造⁽¹⁾。抗生素(Antibiotics)具抑制微生物生長或殺死微生物之能力，臨床醫療主要用於治療細菌感染之疾病，亦是目前用於抗感染治療之最佳藥物。

抗生素製劑品質優劣，攸關治療感染症之效力，為維護國人用藥安全，自68年起即開始系統性的抽驗台灣地區市售抗生素類製劑產品，惟因抗生素種類繁多，僅選擇單一檢測項目進行調查，檢測項目著重於與治療療效相關之抗生素力

價(含量檢測)。

為配合與貫徹91年10月2日衛生署公告⁽²⁾「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」，93年起結合中央、地方衛生機關資源與民間檢驗能量，整合規劃辦理「品質監測計畫」並執行之，對於檢驗門檻較低及檢驗方法已成熟之相關項目，可委由民間實驗室執行以提升民間檢驗技術水準，故檢驗項目由抗生素力價(含量檢測)檢驗，全面性擴充至與品質相關之各檢驗項目，以進行上市後抗生素品質安全監測調查。鑒於衛生署於99.05.20署授食字第0991405606號公告⁽³⁾：「減免新藥、核醫放射性藥品及過敏原藥品查驗登記須送驗之規定」(簡化藥品查驗登記審查準則之申請資料及審查程序)，

93-100年度抗生素製劑之品質監測結果分析

為因應法規鬆綁，免除部分上市前藥物之檢驗作業，並加強後市場品質監測政策之執行。迄今連續8年執行該監測計畫，檢驗項目除外觀及抗生素力價/含量測定外，更包含鑑別、含水量、pH值、重量差異、溶離度、細菌內毒素試驗及無菌試驗等項目，檢驗規格方法主要依據新版中華藥典、美國藥典或原廠規進行檢驗。

93至100年來抗生素製劑檢驗品項之選定係依據風險評估策略評估市面上使用量高、歷年市售抽驗不合格率較高者、全民健康保險醫療常用第一線用藥、健保給付金額高者、許可證數量多者、不良品通報系統收載者及產品品質疑慮影響較大之品項進行監測，其監測結果，可提供完整該類藥品之品質現況，供施政機關作為管理該類藥品之依據，亦可作為不合格產品處置及要求製造廠改善之依據，以防範劣質產品流入市面之危害，並進而作為產品品質管理之參考及確保國人健康之安全。

材料與方法

一、檢體來源

本局自93年起迄100年間辦理抗生素各類產品之全國性抽樣調查，其檢驗品項選定，係依據風險評估市面上使用量高、歷年市售抽驗不合格率較高者、全民健康保險醫療常用第一線用藥、健保給付金額高者、許可證數量多者、不良品通報系統收載者、未曾調查過品項及產品品質疑慮影響較大之抗生素品項進行監測，每年選定品項經由衛生署許可證查詢系統，查詢該品項之許可證資料、張數、效期、處方明細等相關登錄資料，再依據此資料函請台北市政府衛生局、新北市(98

年前為台北縣)政府衛生局、台中市政府衛生局、台南市政府衛生局、高雄市政府衛生局及各縣市政府衛生局就轄區內醫療院所(醫院、診所、藥局、藥房)、製造廠及輸入代理商處進行抽樣，其抽樣策略採分階段(第一階段抽取市售產品，第二階段抽取源頭產品)、分區(分三區：第一區、第二區、源頭抽樣區)方式併行，並依各衛生局所分配抽取件數與地點，逕至轄區醫療院所及製造廠或代理商進行市售產品及源頭產品之抽樣(表一)。8年間抽樣品項涵蓋35種抗生素，品質調查件數總計1,567件⁽⁴⁻¹³⁾。

二、檢驗項目與方法

檢驗項目之檢驗規格及方法，係依據中華藥典第五和第六版、美國藥典第27、29、30和32版以及原廠提供之檢驗方法進行檢驗。檢驗項目包括外觀、水分/含水量測定、pH值、重量差異、主成分鑑別、力價/含量測定、溶離度、細菌內毒素或無菌試驗等項目之檢測。

(一) 檢體外觀

以目視方式紀錄檢體外包裝、標示及檢體本體之描述。

(二) 水分測定

1. 費氏法：本法應用碘、二氧化硫、吡啶及甲醛所組成之費氏試劑滴定檢品中所含之水分。
2. 乾燥減重：取本品約100 mg，置於有蓋之乾鍋或玻璃瓶中，於60°C真空乾燥(不超過5 mmHg) 4小時，求減失之重量百分比。

(三) 酸鹼值測定(pH值)

以電位測定法，利用酸鹼測定儀(pH meter)

表一、93-100年抗生素檢體抽樣策略

		時間		
		1-2月	3-4月	5-6月
委託品項				
抗生素製劑之品質監測		市售抽樣－第一區	市售抽樣－第二區	源頭抽樣
抽樣區域		苗栗縣、南投縣、彰化縣、雲林縣、嘉義縣、嘉義市、屏東縣、宜蘭縣、花蓮縣及台東縣	基隆市、台北市、新北市、桃園縣、新竹縣、新竹市、台中市、台南市、高雄市	製造廠或代理商

測定預檢測品項溶液之酸鹼度，每品項抽取3瓶檢體，每瓶各測試2次，其差值不得超過0.05。

(四)重量差異

以電子天平測定之，測定錠劑及膠囊內容物重量，計算其平均值、重量百分比及相對標準差。

(五)溶離度

溶離度試驗係依據該年度最新版之中華藥典與美國藥典，適用於錠劑及膠囊，並依各該製劑項下之溶離條件與規格進行測試。

(六)鑑別及含量測定

利用高效能液相層析儀(HPLC)法進行分析，取檢品溶液及標準品溶液等量，分別注入層析裝置層析之，紀錄其層析圖譜，測計各主波峰值。按所得圖譜鑑別，檢品溶液與標準品溶液主波峰之滯留時間相同者，依據該年度最新版之藥典抗生素各品項所列公式計算檢體中含抗生素之力價百分比。

(七)細菌內毒素試驗

細菌內毒素試驗其測試方法可分為凝膠法、呈色法及濁度法，本試驗項依據中華藥典或美國藥典之凝膠法進行檢驗，檢驗規格係依中華藥典或美國藥典或廠規進行判定。

(八)無菌試驗

無菌試驗項係依據藥典記載之微孔濾膜法進行檢驗，其中細菌培養及黴菌培養於觀察期結束後應無微生物生長。

結果與討論

為維持法規鬆綁規定後相關藥品之品質，加強市售品抽驗之執行以了解上市產品之品質狀況，自93年整合中央及地方衛生機關資源，規劃「藥物品質監測計畫」(即現今產品後市場品質監測計畫)，對全國市售抗生素類藥品進行監測。另為配合行政院組織再造及提升民間檢驗機構技術水準方案，對於檢驗門檻較低及檢驗方法已成熟之相關項目，委由民間實驗室執行品監計畫之檢測。每年抽樣檢體依許可證查核系統查詢該年度品項列載之張數，抽樣策略採分階段分區對市

售品與源頭產品併行方式進行抽樣，盡可能抽取市面上流通之產品，使檢驗結果更具代表性。檢驗項目也由單一檢測之抗生素力價(含量檢測)檢驗，擴充為與品質相關之檢驗項目，以確實掌握該類產品上市後之品質，確保民眾用藥安全及有效性。

一、抗生素製劑之檢驗結果

抗生素類藥品品質監測計畫執行至100年為止，共進行35種抗生素品項之調查其分屬9種抗生素藥理分類、9種劑型及9種檢驗項目，共有6個品項包括Ampicillin、Cephalexin、Clindamycin、Ciprofloxacin、Norfloxacin、Chloramphenicol為重複偵測。8年間總計檢測1,567件檢體，其中國產(87%)及輸入產品(13%)，結果顯示合格1,508件(96.2%)，不合格59件(3.8%)(表二)，不合格件數皆為國產品(4.3%)，不合格檢體類別以恩崑類(Quinolones)(10.2%)為主，劑型則以口服錠劑劑型(11.0%)居多，不合格品項以萘利啶酸(Nalidixic acid)為主。不合格項目以溶離度試驗(4.4%)最多、水分檢驗(0.9%)次之。不合格年度以97年(24.6%)最高。

依各年度選定抗生素品項品質調查與監測之執行計畫檢測結果分析(表二)，8年間共執行9個計畫，其中95年執行2個監測計畫，其餘各年度皆執行1個監測計畫，93-100年間每年度執行檢驗品項項次分別為：93年4項、94年6項、95年10項、96至100年皆3項。其不合格年度與不合格率分別為95年3.6%、96年4.0%、97年24.6%、98年2.2%、99年2.1%、100年3.0% (表二)，以97年度不合格率最高。

93-100年間，每年度依風險管理策略選定多個檢驗品項進行各項與品質相關之調查與監測，其中抗生素製劑眼藥水於95年度之品質監測中，因所含成分複雜，經費有限，故僅選擇對患者影響因子較大風險較高之無菌性進行調查。

二、抗生素製劑之藥理種類分析

抗生素製劑檢驗檢體分屬9大藥理分類，共計35種品項，其中有6種抗生素品項執行2次，

93-100年度抗生素製劑之品質監測結果分析

表二、93-100年度抗生素品質調查與監測計畫檢驗結果

計畫年度	計畫名稱	檢驗項目	抗生素品項	總抽驗件數	合格件數	不合格件數	不合格率(%)*	合格率(%)**
93	抗生素注射製劑之品質監測	全項	Amikacin	58	58	0	0	100
			Ampicillin	54	54	0	0	100
			Cefazolin	99	99	0	0	100
			Lincomycin	47	47	0	0	100
			小計	258	258	0	0	100
94	抗生素製劑之品質監測	全項	Ceftazidime	29	29	0	0	100
			Ceftriaxone	29	29	0	0	100
			Clindamycin	28	28	0	0	100
			Cephalexin	41	41	0	0	100
			Minocycline	53	53	0	0	100
			Ciprofloxacin	39	39	0	0	100
			小計	219	219	0	0	100
95	抗生素眼藥水之品質監測	無菌性	Chloramphenicol	30	30	0	0	100
			Gentamicin	50	50	0	0	100
			Neomycin	28	28	0	0	100
			Norfloxacin	13	13	0	0	100
			Tobramycin	16	16	0	0	100
小計	137	137	0	0	100			
95	抗生素膠囊之品質監測	全項	Cefaclor	41	31	10	24.4	75.6
			Cefadroxil	35	35	0	0	100
			Cephalexin	90	89	1	1.1	98.9
			Cephadrine	46	46	0	0	100
			Tetracycline HCl	43	40	3	7.0	93.0
			小計	255	241	14	5.5	94.5
96	抗生素膠囊之品質監測	全項	Ampicillin	60	59	1	1.7	98.3
			Clindamycin HCl	44	44	0	0	100
			Amoxicillin	70	64	6	8.6	91.4
			小計	174	167	7	4.0	96.0
97	抗生素製劑之品質監測	全項	Nalidixic acid	70	44	26	37.1	62.9
			Ofloxacin	38	38	0	0	100
			Oxytetracycline Hydrochloride	6	4	2	33.3	66.7
			小計	114	88	28	24.6	75.4
98	抗生素製劑之品質監測	全項	Cloxacillin	38	36	2	5.3	94.7
			Cefuroxime	59	59	0	0	100
			Clarithromycin	40	39	1	2.5	97.5
			小計	137	135	3	2.2	97.8

表二、93-100年度抗生素品質調查與監測計畫檢驗結果(續)

計畫年度	計畫名稱	檢驗項目	抗生素品項	總抽驗件數	合格件數	不合格件數	不合格率(%)*	合格率(%)**
99	抗生素製劑之品質監測	全項	Cefoperazone sodium	8	8	0	0	100
			Ciprofloxacin	68	68	0	0	100
			Rifampin	64	61	3	4.7	95.3
			小計	140	137	3	2.1	97.9
100	抗生素製劑之品質監測	全項	Cefotaxime	37	37	0	0	100
			Chloramphenicol	58	55	3	5.2	94.8
			Norfloxacin	38	37	1	2.6	97.4
			小計	133	130	3	3.0	97.0
總計				1,567	1,508	59	3.8	96.2

*不合格率：係指各抗生素品項不合格件數/各抗生素品項總抽驗件數

**合格率：係指各抗生素品項合格件數/各抗生素品項總抽驗件數

分別為Ampicillin、Cephalexin、Clindamycin、Ciprofloxacin、Norfloxacin、Chloramphenicol，其抽驗品項與件數百分比，依藥理種類分別為青黴素類(Penicillins：Ampicillin、Amoxicillin、Cloxacillin)222件(14.2%)、頭孢子菌素類(Cephalosporins：Cefazolin、Ceflazidime、Ceftriaxone、Cephalexin、Cefaclor、Cefadroxil、Cefaradime、Cefuroxime、Cefoperazone Sodium、Cefotaxime) 541件(32.8%)、四環素類(Tetracyclines：Minocycline、Tetracycline HCl、Oxytetracycline HCl) 102件(6.5%)、胺基配糖體類(Aminoglycosides：Amikacin、Gentamicin、Neomycin、Tobramycin、Clarithromycin) 152件(9.7%)、巨環內酯類(Macrolide Antibiotics：Clarithromycin) 40件(2.5%)、多烯鍵巨內酯環類(polyene macrolide：Rifampin) 64件(4.1%)、林絲菌素類(Lincomycins：Lincomycin、Clindamycin、Clindamycin HCl) 119件(7.6%)、恩萘類(Quinolones：Ciprofloxacin、Norfloxacin、Nalidixic acid、Ofloxacin、Norfloxacin) 266件(17%)和氯黴素類(Chloramphenicol：Chloramphenicol) 88件(5.6%)產品(表三)。

以檢驗檢體、執行次數及檢驗品項分析，以頭孢子菌素類最多，分別為514件(32.8%)、6次(23.1%)及11品項(佔31.4%)、恩萘類次之，分

別為266件(17%)、5次(19.2%)及6品項(17.1%)。不合格檢體以恩萘類(10.2%)最多、依序四環素類(4.9%)、多烯鍵巨內酯環類(4.7%)、青黴素類(4.1%)、氯黴素類(3.4%)、巨環內酯類(2.5%)、頭孢子菌素類(2.1%)，胺基配糖體類及林絲菌素類末有不合格檢體(表三)。不合格品項以恩萘類(Nalidixic acid)(37.1%)為主、依序四環素類(Oxytetracycline HCl)(33.3%)、頭孢子菌素類(Cefaclor)(24.4%)、青黴素類(Amoxicillin)(8.6%)、四環素類(Tetracycline HCl)(7.0%)、青黴素類(Cloxacillin)(5.3%)、氯黴素類(Chloramphenicol)(5.2%)、多烯鍵巨內酯環類(Rifampin)(4.7%)、恩萘類(Norfloxacin)(2.6%)、巨環內酯類(Clarithromycin)(2.5%)、青黴素類(Ampicillin)(1.7%)及頭孢子菌素類(Cephalexin)(1.1%)(表三)。

於不合格檢體中，依不合格品項與藥理分類進行分析，發現不合格品項以Nalidixic acid (恩萘類)(26件；37.1%)最多、依序Cefaclor (頭孢子菌素類)(10件；24.4%)、Amoxicillin (青黴素類)(6件；8.6%)、Tetracycline HCl (四環素類)(3件；7%)、Rifampin (多烯鍵巨內酯環類)(3件；4.7%)、Chloramphenicol (氯黴素類)(3件；5.2%)、Oxytetracycline HCl (四環素類)(2件；33.3%)、Cloxacillin (青黴素類)(2件；5.3%)、Ampicillin (青

93-100年度抗生素製劑之品質監測結果分析

表三、93-100年度抗生素品質監測計畫品項與藥理分類分析

藥理分類	年度	品項	抽驗件數	不合格件數	不合格率%	總抽驗件數	抽驗件數比例%*	總不合格件數	總不合格率%**
青黴素類	93	Ampicilin	54	0	0	222	14.2	9	4.1
	96	Ampicilin	60	1	1.7				
		Amoxicillin	70	6	8.6				
	98	Cloxacillin	38	2	5.3				
頭孢子菌素類	93	Cefazolin	99	0	0	514	32.8	11	2.1
		Ceftazidime	29	0	0				
	94	Ceftriaxone	29	0	0				
		Cephalexin	41	0	0				
	95	Cefaclor	41	10	24.4				
		Cefadroxil	35	0	0				
	98	Cephalexin	90	1	1.1				
		Cephadrine	46	0	0				
	99	Cefuroxime	59	0	0				
	100	Cefoperazone sodium	8	0	0				
四環素類	94	Minocycline	53	0	0	102	6.5	5	4.9
	95	Tetracycline HCl	43	3	7.0				
	97	Oxytetracycline HCl	6	2	33.3				
胺基配醣體類	93	Amikacin	58	0	0	152	9.7	0	0
		Gentamicin	50	0	0				
	95	Neomycin	28	0	0				
		Tobramycin	16	0	0				
巨環內酯類	98	Clarithromycin	40	1	2.5	40	2.5	1	2.5
多烯鍵巨內酯環類	99	Rifampin	64	3	4.7	64	4.1	3	4.7
林絲菌素類	93	Lincomycin	47	0	0	119	7.6	0	0
	94	Clindamycin	28	0	0				
	96	Clindamycin HCl	44	0	0				
恩崑類藥	94	Ciprofloxacin	39	0	0	266	17	27	10.2
		95	Norfloxacin	13	0				
	97	Nalidixic acid	70	26	37.1				
		Ofloxacin	38	0	0				
	99	Ciprofloxacin	68	0	0				
100	Norfloxacin	38	1	2.6					
氯黴素類	95	Chloramphenicol	30	0	0	88	5.6	3	3.4
	100	Chloramphenicol	58	3	5.2				
總計			1,567	59	3.8	1,567	100.0	59	3.8

*抽驗件數比例：係該藥理分類抽樣數/總抽驗件數

**總不合格率：係該藥理分類總不合格件數/該藥理分類總抽驗件數

黴素類)(1件；1.7%)、Cephalexin (頭孢子菌素類)(1件；1.1%)、Clarithromycin (巨環內酯類)(1件；2.5%)、Norfloxacin (恩崑類)(1件；2.6%)(表三)。

不合格檢體中其不合格檢驗項目共計63項，依藥理分類，不合格品項與檢驗不合格項目次數進行分析，顯示青黴素類3品項：Ampicillin (溶離度1次)、Amoxicillin (溶離度6次)及Cloxacillin (含水量2次)，頭孢子菌素類2品項：Cefaclor (溶離度2次及含水量8次)及Cephalexin (溶離度1次)，四環素類2品項：Tetracycline HCl (溶離度3次及含水量3次)及Oxytetracycline HCl (溶離度2次)，巨環內酯類1品項：Clarithromycin (含水量1次)，多烯鍵巨內酯環類1品項：Rifampin (力價2次及外觀1次)，恩崑類藥2品項：Nalidixic acid (溶離度26次及力價1次)及Norfloxacin (溶離度1次)，氯黴素類1品項：Chloramphenicol (溶離度1次及pH值2次)(表四)，由上述數據得知，以青黴素類不合格品項3種最多，但不合格檢驗項目以溶離度試驗28次之恩崑類2種品項居多。

三、抗生素製劑之劑型分析

於已抽樣的35種抗生素製劑品項分屬9種劑型，總檢驗次數1,567次，1,508件合格(合格率96.2%)，59件不合格(不合格率3.8%)。於檢驗檢體中，依抗生素劑型及抽樣件數比率可區分為膠囊602件(38.4%)、錠劑(含持續錠)228件(14.6%)、懸液劑47件(3.0%)、糖漿劑1件(0.06%)、注射劑493件(31.5%)、點眼劑183件(11.7%)、點耳劑1件(0.1%)、軟膏劑8件(0.5%)及栓劑4件(0.3%)等9種劑型；抽樣劑型中以膠囊38.4%最多、依序注射劑31.5%、錠劑14.6%、點眼劑11.7%、懸液劑3.0%、軟膏劑0.5%、栓劑0.3%、糖漿劑及點耳劑各為0.1%。不合格劑型計有3種，依序分別為錠劑25件(11%)最高、膠囊32件(5.3%)、及點眼劑2件(1.1%)(表五)，其餘栓劑、軟膏劑、糖漿劑、點耳劑及懸液劑皆未有不合格發生。

於35種抗生素品項中，依其執行劑型次數分析，次數最多為注射劑15次、依序膠囊14次、錠劑及點眼劑各8次、懸液劑3次、糖漿劑及點耳

表四、93-100年度抗生素不合格檢體之藥理分類與不合格項目分析

藥理分類	不合格品項	劑型	不合格件數	不合格項目(件數)					總計(項目數)
				溶離度	含水量	力價	外觀	pH值	
青黴素類	Ampicillin	膠囊	1	1	—	—	—	—	9
	Amoxicillin	膠囊	6	6	—	—	—	—	
	Cloxacillin	膠囊	2	—	2	—	—	—	
頭孢子菌素類	Cefaclor	膠囊	10	2	8	—	—	—	11
	Cephalexin	膠囊	1	1	—	—	—	—	
四環素類	Tetracycline HCl	膠囊	3	3	3	—	—	—	8
	Oxytetracycline	膠囊	2	2	—	—	—	—	
巨環內酯類	Clarithromycin	錠劑	1	—	1	—	—	—	1
多烯鍵巨內酯環類	Rifampin	膠囊	3	—	—	2	1	—	3
恩崑類藥	Nalidixic acid	錠劑及膠囊	26	26	—	1	—	—	28
	Norfloxacin	膠囊	1	1	—	—	—	—	
氯黴素類	Chloramphenicol	點眼劑	2	—	—	—	—	2	3
	Chloramphenicol	膠囊	1	1	—	—	—	—	
總計			59*	43	14	3	1	2	63

—該檢驗項目未有不合格件數

*59件不合格檢體中有4件檢體具有2項檢驗項目不合格，不合格項目計63項

93-100年度抗生素製劑之品質監測結果分析

表五、93-100年度抗生素製劑之劑型分析

劑型	執行 次數	抽驗 件數	件數 比例 (%)*	合格 件數	合格率 (%)**	不合格 件數	不合格 率 (%)
膠囊	14	602	38.4	570	94.7	32	5.3
錠劑	8	228	14.5	203	89.0	25	11.0
懸液劑	3	47	3.0	47	100	0	0
糖漿劑	1	1	0.1	1	100	0	0
注射劑	15	493	31.5	493	100	0	0
點眼液劑	8	183	11.7	181	98.9	2	1.1
點耳劑	1	1	0.1	1	100	0	0
軟膏劑	1	8	0.5	8	100	0	0
栓劑	1	4	0.2	4	100	0	0
總計	52	1,567	100	1,508	96.2	59	3.8

*件數比例(%)：係指各劑型之抽驗件數/全部劑型之抽驗件數
**合格率(%)：係指各劑型之合格件數/各劑型之抽驗件數

劑、軟膏劑、栓劑各1次。注射劑執行次數最多，但本次監測結果分析，錠劑及膠囊劑型不合格率較注射劑高，推測製造廠著重直接影響患者生命之高風險因子(如產品無菌情形)之監測，而忽略僅影響治療效果低風險因子(如水分含量及溶離情況)，為讓產品持續維持及提升，主管機關應再加強監督與輔導與產品相關之品質項目。

59件不合格檢體中，依各劑型抽樣檢驗件數、不合格件數與不合格率分析，依序分別為錠劑228件、25件、11%，膠囊602件、32件、5.1%，點眼劑183件、2件、1.1%。不合格劑型中，抽樣檢驗件數及不合格件數以膠囊最多、錠劑次之、點眼劑最少。不合格劑型之不合格率中以錠劑(11%)最多、膠囊(5.1%)次之、點眼劑(1.1%)最少(表五)。

四、抗生素製劑之檢驗項目分析

抗生素製劑檢驗品項依藥理分類計有31種，共執行35個品項，35種抗生素品項依其劑型與藥典規定之檢驗規格方法進行檢測，故同1品項具多種檢驗項目與次數。35個抗生素製劑品項共計執行9項檢驗，總計執行205次，總檢驗項

目次數9,408次，其檢驗項目合格次數9,348項次(合格率99.4%)，不合格項目次數63項次(不合格率0.6%)。以檢驗次數比率分析，依序為外觀1,567次(16.7%)、鑑別及力價/含量測定1,430次(15.2%)、水分/含水量試驗1,293次(13.7%)、pH值936次(9.9%)、溶離度908次(9.7%)、細菌內毒素試驗799次(8.5%)及無菌試驗137次(1.5%)，以檢驗不合格項目分析，溶離度試驗(4.4%)最高，依序為水分/含水量試驗(0.9%)、力價/含量測定(0.2%)、pH值(0.2%)及外觀(0.1%)，其餘檢驗項目，如細菌內毒素、鑑別、無菌試驗、重量差異均無不合格(表六)。由上述結果發現以往與治療效價有關不合格率較高之力價/含量測定項有逐漸下降趨勢，惟與製劑安定性有關之水分檢驗(含水量)(0.9%)，以及與影響藥品吸收之溶離度試驗(4.4%)項目，仍有部分製劑不符合規定。

59件不合格檢體中有63項次檢驗項目不符合規定，其中有4件不合格檢體具有2項檢驗項目不合格，於不合格檢驗項目次數中，以溶離度試驗項目43次(68.3%)最多、依序含水量14次(22.2%)、力價3次(4.8%)、pH值2次(3.2%)及外觀1次(1.6%) (表八)。結果顯示，與主成分有關之力價試驗大多符合品質之要求，但93年起增加之檢驗項目與輔助產品安定(含水量測定)及吸收(溶離度試驗)有關之品質檢測，不合格率偏高，尚須製造廠持續改善製造與品管之品質。

五、檢體抽樣策略與結果分析

抗生素各類產品之全國性抽樣調查，其檢驗品項選定主要依據產品之風險管理因子進行評估與選定，每年選定之檢驗品項，經由衛生署許可證查詢系統，查詢該品項之許可證資料、張數、效期、處方明細等相關登錄資料，再依據此資料函請地方衛生局依抽樣策略執行。品質監測計畫之抽樣策略採分階段分區方式併行，階段方式：第一階段先由衛生局逕至轄區醫療院所抽取「市售」產品，第二階段再請衛生局至轄區藥廠或代理商進行「源頭」產品抽樣，分區方式：係將北、中、南、東衛生局區分為「第一區」(人口較少及較偏遠之縣市)、「第二區」(都會區)及「源

表六、93-100年度抗生素製劑之檢驗項目分析

檢驗項目	執行次數	總檢驗次數	檢驗次數比例 (%)	合格次數	合格率 (%)	不合格項目		不合格率 (%)
						次數	(%)*	
外觀	35	1,567	16.6	1,566	99.9	1	1.6	0.1
含水量	27	1,293	13.7	1,280	99.1	14	22.2	0.9
pH值	20	936	9.9	934	99.8	2	3.2	0.2
鑑別	30	1,430	15.2	1,430	100	0	0	0
重量差異	20	908	9.7	908	100	0	0	0
力價	30	1,430	15.2	1,427	99.8	3	4.8	0.2
溶離度	20	908	9.7	867	95.6	43	68.2	4.4
細菌內毒素	18	799	8.5	799	100	0	0	0
無菌試驗	5	137	1.5	137	100	0	0	0
總計	205	9,408	100.0	9,348	99.4	63	100.0	0.6

註：檢驗次數比例(%)：係指各檢驗項目總檢驗次數/全部檢驗項目總檢驗次數
 合格率(%)：係指各檢驗項目檢驗合格次數/各檢驗項目總檢驗次數
 不合格率(%)：係指各檢驗項目不合格項目次數/各檢驗項目總檢驗次數
 *不合格項目之不合格率(%)：係指各檢驗項目不合格項目次數/不合格檢驗項目總數
 總計合格率(%)：係指檢驗項目合格檢驗次數/檢驗項目總檢驗次數
 總計不合格率(%)：係指檢驗項目不合格檢驗次數/檢驗項目總檢驗次數

頭抽樣區」(表一)。抽樣順序：先由第一區衛生局至轄區醫療院所進行市售品抽樣後，再由第二區衛生局至轄區醫療院所抽取市售品，此為第一階段抽樣。將第一區及第二區抽取之市售品經篩選尚有許可證而未抽到之檢體，再發函告知衛生單位至轄區藥廠或代理商進行源頭抽樣，此為第二階段抽樣。藉由上述抽樣方式對許可證登錄之產品進行地毯式調查，竭盡可能抽到該年度執行品質監測之品項，除了可對每次計畫之檢驗品項及許可證資料作全面性的調查外，亦可清查領有許可證但未被抽到檢體之緣由。經調查大多因為廠商未生產製造、輸入、停止生產、停止銷售、許可證過期未辦理展延等因素而無法抽得檢體，因此所抽到皆是市面上流通量大之檢體，其抽樣結果足以反應市面上產品之品質，亦使品質監測計畫之調查結果更具代表性。

抽樣檢體類別分別為國產及輸入兩類，依檢體類別之檢體各抽樣件數及抽樣比率(%)分析，分別為國產1,364件(87%)及輸入203件(13%)(表七)，

國產品抽到之檢體為輸入產品六倍，由抽到之檢體可知醫療院所大都使用國內藥廠生產之抗生素產品，也是市面上流通最廣之產品。將檢體依檢體類別各抽樣件數及不合格件數分析，其結果分別為國產不合格59件(不格率4.3%)及輸入不合格0件(不格率0%)(表七)，雖然抽樣檢體有87%來自國產品，惟國產品不合格率較輸入產品高，國內製造廠尚須嚴格控管製造品質以符合規範。

依每年度抽樣件數與檢體抽樣類別之不合格件數分析，8年間共有6年有發現不合格產品，不合格產品皆為國產品，分別為95年國產抽樣374件、14件不合格(3.7%)，96年國產抽樣169件、7件不合格(4.1%)，97年國產抽樣114件、28件不合格(24.6%)，98年國產抽樣103件、3件不合格(2.9%)，99年國產抽樣108件、3件不合格(2.8%)，100年國產抽樣112件、4件不合格(3.6%)，由上述資料國產品不合格率排行依序為97、96、95、100、98及99年。

抗生素檢體之抽樣來源可分為市售品抽樣及

93-100年度抗生素製劑之品質監測結果分析

表七、93-100年度抗生素檢體抽樣類別及不合格分析

年度	抽樣檢體類別(件數)(%)									
	件數	國產			輸入			總計(件數)(%)		
		檢體	類別比率(%)	不合格	不合格率(%)	檢體	類別比率(%)	不合格	檢體	不合格
93	229	88.8	0	0	29	11.2	0	258	0	0
94	155	70.8	0	0	64	29.2	0	219	0	0
95	374	95.4	14	3.7	18	4.6	0	392	14	3.6
96	169	97.1	7	4.1	5	2.9	0	174	7	4
97	114	100	28	24.6	0	0	0	114	28	24.6
98	103	75.2	3	2.9	34	24.8	0	137	3	2.2
99	108	77.1	3	2.8	32	22.9	0	140	3	2.1
100	112	84.2	4	3.6	21	15.8	0	133	4	3
總計	1,364	87	59	4.3	203	13	0	1,567	59	3.8

表八、93-100年抗生素檢體抽樣來源及不合格分析

年度	市售品抽樣(件數)(%)				源頭抽樣(件數)(%)				總計(件數)(%)		
	醫療院所	來源比率(%)	不合格	不合格率(%)	檢體	來源比率(%)	不合格	不合格率(%)	檢體件數	不合格	不合格率(%)
93	175	67.8	0	0	83	32.2	0	0	258	0	0
94	172	78.5	0	0	47	21.5	0	0	219	0	0
95	267	68.1	13	4.9	125	31.9	1	0.8	392	14	3.6
96	117	67.2	0	0	57	32.8	7	12.3	174	7	4.0
97	74	64.9	20	25.7	40	35.1	8	20.0	114	28	24.6
98	99	72.3	2	2.0	38	27.7	1	2.6	137	3	2.2
99	88	62.9	2	2.3	52	37.1	1	1.9	140	3	2.1
100	71	53.4	2	2.8	62	46.6	2	3.2	133	4	3.0
總計	1,063	67.8	39	3.7	504	32.2	20	4	1,567	59	3.8

源頭抽樣兩種，分別由轄區衛生局至醫療院所及製造廠或代理商抽樣之檢體。以抽樣1,567件抗生素檢體中，59件不合格。由衛生局至轄區醫療院所抽取市售品1,063件中不合格件數為39件(不合格率3.7%)。衛生局至轄區製造廠或代理商抽取源頭產品504件不合格件數20件(不合格率4%)(表八)，由上述可知由源頭抽樣來源不合格率較市售品抽樣來源稍高，顯示不合格產品由市面上抽樣或由源頭抽樣並無顯著差異。

以北、中、南、東4個抽樣區域分析抗生素抽驗檢體，北區7個衛生局包括：基隆市、臺北市、新北市、桃園縣、新竹縣、新竹市、苗栗縣，中區4個衛生局包括：臺中市、南投縣、彰化縣、雲林縣，南區5個衛生局包括：嘉義縣、嘉義市、臺南市、高雄市、屏東縣，東區3個衛生局包括：宜蘭縣、花蓮縣、台東縣。4個抽樣區域依其抽樣件數及百分比分析，北區抽樣695件(44.4%)最多、依序中區抽樣406件(25.9%)、南區抽樣371件

表九、93-100年抗生素檢體抽樣區域及不合格分析

年度	抽樣檢體區域												總不合格率 (%)	總不合格件數				
	北區			中區			南區			東區								
	抽驗件數	地區比例 (%)	不合格件數	不合格率 (%)	抽驗件數	地區比例 (%)	不合格件數	不合格率 (%)	抽驗件數	地區比例 (%)	不合格件數	不合格率 (%)						
93	110	42.6	0	0	77	29.8	0	0	55	21.3	0	0	16	6.2	0	0	0	
94	90	41.1	0	0	68	31.1	0	0	42	19.2	0	0	19	8.7	0	0	0	
95	166	42.3	3	1.8	101	25.8	7	6.9	103	26.3	3	2.9	22	5.6	1	4.5	14	
96	80	50.0	2	2.5	47	27.0	5	10.6	36	20.7	0	0	11	6.3	0	0	7	
97	46	40.4	13	28.3	34	29.8	6	17.6	29	25.4	8	27.6	5	4.4	1	20.0	28	
98	61	44.5	1	1.6	28	20.4	0	0	39	28.5	2	5.1	9	6.6	0	0	3	
99	67	47.9	3	4.5	30	21.4	0	0	35	25.0	0	0	8	5.7	0	0	3	
100	75	56.4	3	4.0	21	15.8	1	4.8	32	24.1	0	0	5	3.8	0	0	4	
總計	695	44.4	25	3.6	406	25.9	19	4.7	371	23.7	13	3.5	95	6.0	2	2.1	59	3.8

(23.7%)及東區抽樣95件(6.0%)(表八)，若依北、中、南、東4個抽樣區域之各抽樣件數及不合格件數分析，北區抽樣695件不合格25件(3.6%)，中區抽樣406件不合格19件(4.7%)，南區抽樣371件不合格13件(3.5%)，東區抽樣95件不合格2件(2.1%)，以各區域之抽樣件數與不合格率分析則以中區(4.7%)最多、北區(3.6%)次之、南區(3.5%)再次之及東區(2.1%)最少(表九)。

六、抗生素品質監測計畫中不合格案件分析

由分析結果得知，59件不合格檢體中，以錠劑和膠囊劑型最多，不合格品項以恩萘類(Nalidixic acid)居多。檢驗項目以溶離度不合格率最高，其次為含水量。溶離度試驗為學名藥執行體外生物相等性最重要的指標，口服劑型藥物在服用後，必須先在腸胃道適時崩散、溶離、釋放才能為人體所吸收而發揮療效。影響產品溶離因素包含主成分及賦形劑原本的粒徑大小比例、晶型形態、處方組成及相關佐劑(黏合劑、崩散劑等)及製程技術差異等，所以在品質管制上，即使效價測定符合規定，若產品溶離度不佳，則無法達到良好的吸收進而影響其治療效果。抗生素的含水量過高會影響製劑之安定性，易產生結塊、潮解與顏色變化，有效成分分解，造成力價降低，甚至失去抑菌作用。

93至100年執行品質監測計畫期間，以97年度恩萘類藥萘利啞酸(Nalidixic acid)之檢驗的不合格率(24.6%)最高(溶離度25件、溶離度和力價皆不合格1件)。對於此抗生素品項(萘利啞酸製劑)，本局曾於76、83及97年執行3次該品項之溶離度試驗調查與監測，依抽樣檢體件數及不合格率分析溶離度試驗之檢測結果，分別為76年50件佔58%⁽¹⁴⁾，83年31件佔32.3%⁽¹⁵⁾，97年70件佔35.7% (表十)，由上述溶離度試驗不合格率結果分析，該品項之溶離度試驗製造廠尚未有效調查出原因並解決。分析比較76、83與97年萘利啞酸檢驗不合格之溶離率分布情形，發現溶離率40%以下最多，分別為28% (14件)、9.7% (3件)及15.7% (11件)，60-40%間分別為14% (7件)、97% (3件)及

93-100年度抗生素製劑之品質監測結果分析

表十、歷年來萘利啞酸(Nalidixic Acid)錠劑溶離試驗不合格分析

年度、件數		溶離試驗			
		不合格之溶離率分布情形			
年度	抽檢件數	80-60%	60-40%	40%以下	合計
		件數(%)	件數(%)	件數(%)	件數(%)
76	50	8 (16.0)	7 (14.0)	14 (28.0)	29 (58.0)
83	31	4 (12.9)	3 (9.7)	3 (9.7)	10 (32.3)
97	70	7 (10.0)	7 (10.0)	11 (15.7)	25 (35.7)

10% (7件)，80-60%間分別為16% (8件)、12.9% (4件)及10% (7件)(表十)，顯見國內藥廠對於產品溶離度問題尚未有效改善，可能為製造廠檢驗方法與規格，於早期申請查驗登記迄今未依新版藥典更新檢驗項目方法規格，或處方變更亦未經衛生署核可或核備。分析97年度各家藥廠檢附之萘利啞酸溶離度試驗或崩散度試驗規格，發現尚有4家藥廠僅有崩散度試驗規格，14家藥廠兩種規格並存，4家藥廠更新為溶離度試驗規格。中華藥典已於第四版增列該品項溶離度試驗規格，藥廠大都未依藥典更新，為避免藥廠延用舊規格未依藥典或相關公定書公告方法更新，且未執行此項試驗，主管機關應依現況適時公告依循政策，以改正不合時宜之檢測方法。

七、抗生素製劑品質監測資訊

從93至100年執行抗生素製劑品質監測計畫已完成11篇報告，發表於本局藥物食品檢驗局調查研究年報計8篇，食品藥物研究年報3篇，其資料不但可提供產品動態過程之監測外，也提供了國人對抗生素製劑品質資訊供各界參閱。

八、結論

(一)93年起執行之藥物化粧品品質監測計畫，各年度抽樣計畫於初始，採分階段(兩階段)、分區(三區)方式抽取市售品及源頭產品之規劃模式進行有效性抽樣，經由市售品抽樣，篩檢未抽到檢體之許可證，再進行源頭抽樣，竭盡可能抽取該年度預抽取之許可證品

項，未抽到許可證之產品大都因為廠商未生產、停止銷售之故，因此抽樣檢體涵蓋目前市面上具銷售之產品，其檢驗結果足以代表流通在市面上之品質。

(二)93年以前調查抗生素製劑檢驗項目大都執行單一檢測項目(如力價試驗或無菌試驗)較少進行其他檢驗項目之調查，故尚未有與輔助產品有關之含水量、溶離度、pH值等試驗之檢測數據進行分析；93年起即啟動抗生素製劑各項檢驗項目之全面調查評估，發現與主成分有關之力價試驗大多符合品質之要求，但93年起增加檢驗項目與輔助產品安定及吸收有關之品質檢測(如：含水量與溶離度)，仍有部分產品不符合規定，尚須製造廠持續改善製成品質與品管之控管。

(三)8年來持續性品質監測計畫之抽樣檢驗結果大都符合規定，惟部分藥廠之檢驗方法規格，未依新版藥典更新或變更，因此部分判定依據仍以藥廠查驗登記之規格方法為主，為避免延用舊規格及方法或未執行此項目，造成產品監測上之缺口，已將藥廠檢驗規格方法未更新或與藥典不符之資料，提供給相關權責單位責成辦理，為鼓勵製造廠檢視與修正符合現況之檢驗方法，已公告簡化變更流程與資料之檢附，另對於檢驗規格方法未更新之廠家，將作為日後查廠優先輔導對象與強制督導事項。

(四)各項檢驗項目之結果，可即時反應該產品之潛在風險及危害訊息，提供衛生主管機關即時調整管理該類藥品之資訊，如97年因恩莨類藥萘利啞酸(Nalidixic acid)之溶離度檢驗不合格率達24.6%，主管機關即刻進行回收作業機制與啟動機動性查廠外，並函請廠家立即進行該產品之製程與安定性確認，並持續輔導匡正回復產品之有效性與安全性，以督促製藥廠需隨時維持產品品質之驅動力，防範劣質產品流入市面之危害。

參考文獻

1. Di Corcia, A. and Nazzari, M. 2002. Liquid

- chromatographic-mass spectrometric methods for analyzing antibiotic and antibacterial agents in animal food products. *J. Chromatogr. A* 974: 53-89.
2. 行政院衛生署。2002。簡化藥品查驗登記程序。91.10.02衛署藥字第0910063638號公告。
 3. 行政院衛生署。2010。預告修正藥品查驗登記審查準則部分條文。99.05.20署授食字第0991405606號公告。
 4. 蔡美麗、邱進益、林嘉伯。2005。抗生素Amikacin注射劑、Ampicillin注射劑、Cefazolin注射劑、Lincomycin注射劑之品質調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，23: 51-63。
 5. 蔡美麗、邱進益、林嘉伯。2006。94年度抗生素製劑品質調查結果。藥物食品檢驗局調查研究年報，24: 65-78。
 6. 葉美伶、邱怡寧、許鳳麟、許家銓、連淑華、蔡美麗、羅瀚倫、邱進益、林嘉伯。2007。抗生素眼藥水之品質監測。藥物食品檢驗局調查研究年報，25: 53-63。
 7. 蔡美麗、連淑華、羅瀚倫、葉美伶、邱怡寧、許鳳麟、許家銓、邱進益、林嘉伯。2007。抗生素膠囊之品質監測。藥物食品檢驗局調查研究年報，25: 64-70。
 8. 連淑華、王姿惠、蔡美麗、許鳳麟、葉美伶、許家銓、邱怡寧、楊瑋銘、陳瑜綸、林嘉伯。2008。鹽酸氨林絲菌素膠囊之品質監測。藥物食品檢驗局調查研究年報，26: 40-44。
 9. 許鳳麟、王姿惠、蔡美麗、葉美伶、許家銓、連淑華、邱怡寧、楊瑋銘、陳瑜綸、林嘉伯。2008。安比西林膠囊之品質監測。藥物食品檢驗局調查研究年報，26: 50-55。
 10. 葉美伶、王姿惠、蔡美麗、許鳳麟、許家銓、連淑華、邱怡寧、楊瑋銘、陳瑜綸、林嘉伯。2008。安莫西林口服製劑之品質監測。藥物食品檢驗局調查研究年報，26: 56-62。
 11. 連淑華、王姿惠、許鳳麟、葉美伶、許家銓、林憶薰、楊瑋銘、陳瑜綸、林嘉伯。2009。97年度抗生素製劑之品質監測。藥物食品檢驗局調查研究年報，27: 28-35。
 12. 連淑華、曾思諭、許鳳麟、許家銓、葉美伶、林憶薰、顏弼群、陳瑜綸、陳惠芳。2010。九十八年度抗生素製劑之品質監測。食品藥物研究年報，1: 155-162。
 13. 連淑華、李珮玲、葉美伶、王德原。2011。九十九年抗生素製劑之品質監測。食品藥物研究年報，2: 261-269。
 14. 許清萍、陳玉盆、蘇自安、徐廷光、謝彭升。1987。市售Nalidixic acid錠劑之溶離度品質調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，5: 69-72。
 15. 陳玉盆、王博譽、黃錫敏、邵清益、簡俊生。1995。八十三年度市售Nalidixic acid錠劑之溶離度品質調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，13: 216-220。

Quality Survey of Antibiotic Preparations in Taiwan between 2004 and 2011

SHU-HWA LIAN, YI-CHEN CHEN, JIA-CHUAN HSU, DER-YUAN WANG AND DANIEL YANG-CHIH SHIH

Division of Research and Analysis, FDA

ABSTRACT

In order to investigate the quality of antibiotics used in Taiwan, series of post-marketing surveillance have been performed for eight years. All samples were collected from hospitals, clinics, manufacturers and importers in various counties from 2004-2011 by local health authorities. Totally, 35 different antibiotics with nine testing items have been examined during eight years. The 1,567 test samples, which contained 1,364 domestic samples (87%) and 203 (13%) imported samples, were evaluated according to the analytical methods described in the Chinese Pharmacopoeia, the US Pharmacopoeia and the original manufactures' documents. The results showed 59 samples (3.8%) did not meet the requirements. Among them, quinolones antibiotic (10.2%) and oral preparation (11.0%) were the highest proportions in nine categories of antibiotics and nine different preparations that we have investigated, respectively. In addition, we found the common uncertified items were the dissolution test (4.4%) and moisture (0.9%) which involved the drug absorption and stability. The follow-up treatments and improvement of antibiotic products and manufacturers have been continuously monitored and tracked by health authorities.

Key words: antibiotic, quality control, post marketing surveillance