

中藥製劑中微生物之調查(III)

林雅姿 謝佳霖 劉宜祝 林美智 施養志 陳惠芳

食品藥物管理署研究檢驗組

摘要

本調查為了解中藥製劑中微生物之現況，於102年度收集中藥製劑產品共152件，以中華藥典第七版上所載之方法進行好氧性微生物總數(total aerobic microbial count)、大腸桿菌(*Escherichia coli*)、沙門氏桿菌(*Salmonella*)及酵母菌與黴菌總數(total combined yeasts and molds count)之檢驗，並依衛生福利部中醫藥司公告中藥濃縮製劑中好氧性微生物總數、大腸桿菌及沙門氏桿菌之限量標準進行判定，結果顯示82件中藥濃縮製劑有2件不符合規範。另，因酵母菌與黴菌總數尚未納入公告限量標準中，因無相關規範，該試驗項目不允判定。此外，70件中藥傳統製劑，於103年7月1日起需符合微生物限量標準，故本調查結果係為背景值，將提供行政主管機關作為行政管理之參考。

關鍵詞：中藥製劑、好氧性微生物總數、大腸桿菌、沙門氏桿菌、酵母菌與黴菌總數

前言

由於中藥製劑從藥材種植、採集、炮制及產品製造等過程，皆有可能受到微生物的污染，造成藥物成分破壞或甚至對人體產生危害，導致藥品品質不良，進而影響民眾用藥衛生及安全性，因此管控藥品中之微生物是保證其安全性的必要環節。

中藥製劑可分傳統劑型(丸、散、膏、丹、煎劑)及濃縮劑型，傳統劑型中之丸、散劑係將藥材直接研粉後做成製劑，製造過程大都未經加熱處理，然濃縮製劑則需先將藥材以沸水煎煮、過濾後，濃縮成浸膏再進行噴霧造粒。二者相較，濃縮製劑之微生物數量及種類理應較傳統劑型為少，所以傳統製劑原料微生物之管控更為重要。

行政院衛生署自95年起陸續公告許多有關製劑中微生物之限量標準，目的在於監測藥品

自原料至最終成品中好氧性微生物總數(total aerobic microbial count)及特定致病菌存在情形，包含95年公告⁽¹⁾中藥製劑碎片劑型之微生物限量標準，99年⁽²⁾及100年⁽³⁾公告所有複方濃縮製劑及單味濃縮製劑均應進行微生物總生菌數、大腸桿菌及沙門氏桿菌之檢驗。衛生福利部中醫藥司更進一步於102年公告⁽⁴⁾規定天王補心丹等22項中藥傳統製劑於103年7月1日起需符合相關微生物限量標準。

為了解中藥廠執行產品微生物檢驗之現況，曾於99年至101年間針對中藥製劑中之微生物進行調查^(5,6)，結果顯示公告限量後中藥濃縮製劑之好氧性微生物總數有逐漸下降趨勢，且於101年度衛生局抽驗檢體中，雖未有超過 10^5 CFU/g者，但仍有其持續進行管理及監控之必要性。故本調查於102年收集152件中藥製劑產品，其來源包括由各縣市衛生局至其轄區藥廠抽驗之產品，所收集之單味及複方濃縮製

劑檢體均為公告需做微生物檢驗後所製造之產品，傳統製劑檢體則為公告相關微生物限量檢驗之前所製造之產品；本調查除檢驗好氧性微生物總數、大腸桿菌及沙門氏桿菌外，更增加酵母菌與黴菌總數之檢驗，此檢驗結果除可了解流通於市面上中藥製劑產品其微生物之狀況，亦可建立背景值資料，將可提供作為風險評估及行政管理之參考。了解藥廠對於已規範及未規範產品間微生物之分布情況，確實檢驗並嚴格把關藥品品質安全及衛生，方可製造出高品質之藥品，以維護民眾用藥安全。

材料與方法

一、材料

102年收集檢體共152件，皆由各縣市衛生局抽驗所得。檢體種類涵蓋中藥濃縮及傳統劑型，其中濃縮製劑產品82件，包括單味製劑19件(15品項)及複方製劑63件(45品項)，此外還有傳統製劑產品70件(62品項)，以進行微生物調查。

二、儀器設備

- (一)乾熱滅菌器(INE600, Memmert, 德國)
- (二)高壓滅菌釜(YTM-B直立式全自動型, 巨興化學儀器有限公司, 台灣)
- (三)恆溫培養箱(Hipoint-740, 巨興化學儀器有限公司, 台灣)
- (四)pH測定儀(S220, Mettler Toledo, 瑞典)
- (五)生化試驗鑑定系統(VITEK 2 Compact, Biomerieux, 法國)

三、實驗方法

依據中華藥典第七版上所載方法予以檢驗。若有可疑典型之菌落，大腸桿菌則以生化試驗(IMViC)再確認，如試驗反應均符合，則以生化試驗鑑定系統VITEK 2 Compact進行確認；沙門氏桿菌則須進行多價本體(O)抗血清試驗，如為正反應，則以生化試驗鑑定系統VITEK 2 Compact檢測進行確認。

結果與討論

中藥製劑並非要求無菌，依照衛生署公告^(2,3)「中藥濃縮製劑含異常物質之限量」，係不得檢出病原性微生物大腸桿菌及沙門氏桿菌，且好氧性微生物總數不得超過 10^5 CFU/g；衛生福利部中醫藥司於102年更擴大公告⁽⁴⁾規定「天王補心丹等22項中藥傳統製劑含異常物質限量標準及其適用範圍」，且於103年7月1日起需符合之微生物限量標準。「酵母菌與黴菌總數」除中藥碎片劑型之製劑已有規範⁽¹⁾外，其餘劑型至今尚未訂定，本調查於101年起開始增加該項之檢驗，以了解酵母菌與黴菌總數在製劑中存在情形。

本調查之中藥製劑分別來自47家中藥廠，檢體來源為各縣市衛生局抽驗之檢體，其種類涵蓋單味濃縮製劑、複方濃縮製劑及中藥傳統丸、散製劑，共取得檢體152件。檢驗方法係以中華藥典第七版「微生物限量檢驗法」及「微生物污染檢驗法」進行中藥製劑好氧性微生物總數、酵母菌與黴菌總數、大腸桿菌及沙門氏桿菌之檢驗。為確保檢驗結果之正確性，於試驗前均有進行藥典⁽⁷⁾所規範之預試驗，以確保檢品本身不具抑菌作用。

102年收集中藥濃縮製劑檢體82件，其製造日期均為衛生署公告⁽³⁾需執行微生物檢驗之後所製造。好氧性微生物總數之檢驗結果以在 10^2 CFU/g以上為最多，共計30件， 10^4 CFU/g以上接近不合格者則有15件，而超過 10^5 CFU/g規範者則有2件，其中單味及複方濃縮製劑各佔1件；102年中藥濃縮製劑檢體均未檢出可能致病之大腸桿菌及沙門氏桿菌(表一)。

分析99至102年間各縣市衛生局抽驗中藥濃縮製劑之調查結果，顯示99、100及101年⁽⁶⁾好氧性微生物總數超過 10^4 CFU/g之產品分別為33.3、21.0及16.4%，雖有逐年下降趨勢，但102年反較101年有些微上升，佔18.3% (表二)。此外，102年檢體好氧性微生物總數在 10^4 CFU/g以上(包含 10^5 CFU/g者)有17件，係分布於10家廠商，而101年檢體該項調查⁽⁶⁾結

果超過 10^4 CFU/g之件數有12件，係分布於6家廠商，經比較此二年之廠商，發現有4家在101及102年皆有出現，顯示此4家廠商係屬高風險者，應加強管理。衛生署公告微生物限量後，各廠家雖對於自家所生產之中藥產品已逐漸落實相關微生物限量檢驗工作，但仍需嚴格控管，即便藥品上市前均需送檢並取得藥品許可證，但上市後品質的持續維持更為重要。

此外，本年度收集101至102年間各縣市衛生局抽驗之中藥傳統製劑共70件，來自30廠家，其中包含丸劑45件及散劑25件，皆執行微生物之檢驗，結果如表三所示。由表三中可得知好氧性微生物總數超過 10^6 CFU/g者共計4件，其中包含1件檢體之結果數據高達 10^7 CFU/g以上。此外，在 10^5 CFU/g及 10^4 CFU/g以上之檢體亦分別有14及29件，佔總件數一半

以上，顯示其品質仍有待加強。此次70件中藥傳統製劑檢體均未檢出可能致病之大腸桿菌及沙門氏桿菌。本調查結果若依衛生福利部中醫藥司102年最新公告「天王補心丹等22項中藥傳統製劑含異常物質限量標準及其適用範圍」之規範⁽⁵⁾好氧性微生物總數需 10^6 CFU/g以下為標準，則中藥傳統製劑有4件屬不合格案件。因本調查所收集之中藥傳統製劑皆於此公告前所製造之產品，故本結果係僅供作背景值參考。

為了解酵母菌與黴菌在各製劑中存在情形，本調查152件檢體針對該項之檢驗結果如表四所示。中藥濃縮製劑產品之酵母菌與黴菌總數檢驗結果超過 10^3 CFU/g及 10^2 CFU/g者各有1及7件，分別佔1.2及8.5%，分屬於7家廠商；中藥傳統製劑產品之酵母菌與黴菌總數檢

表一、102年中藥濃縮製劑中微生物調查結果

檢品種類	件數	好氧性微生物總數 (CFU/g)					大腸桿菌	沙門氏桿菌	廠家數
		10^2 以下	10^2 以上	10^3 以上	10^4 以上	10^5 以上			
單方	19	4	5	4	5	1	未檢出	未檢出	13
複方	63	8	25	19	10	1	未檢出	未檢出	18
共計(件)	82	12	30	23	15	2			

表二、99-102年衛生局抽驗中藥濃縮製劑抽驗檢體好氧性微生物總數之比較

年度	項目	> 10^5 CFU/g件數/抽樣件數(%)		> 10^4 CFU/g件數/抽樣件數(%)	
		99	5/48 (10.4)	16/48 (33.3)	
100	1/62 (1.6)	13/62 (21.0)			
101	0/73 (0)	12/73 (16.4)			
102	2/82 (2.4)	15/82 (18.3)			

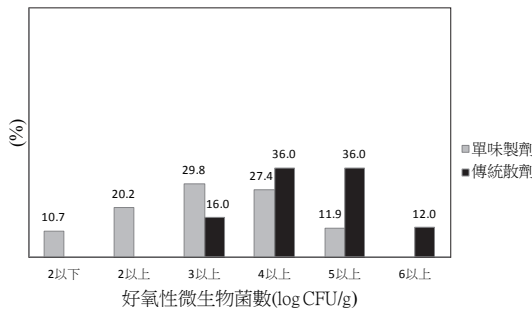
表三、中藥傳統製劑之微生物調查結果

檢品種類	件數	好氧性微生物總數 (CFU/g)						大腸桿菌	沙門氏桿菌	廠家數
		10^2 以下	10^2 以上	10^3 以上	10^4 以上	10^5 以上	10^6 以上			
散劑	25	0	0	4	9	9	3	未檢出	未檢出	17
丸劑	45	1	4	14	20	5	1	未檢出	未檢出	27
共計(件)	70	1	4	18	29	14	4			

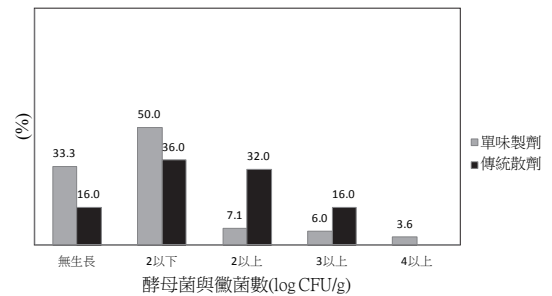
中藥製劑中微生物之調查(III)

表四、中藥濃縮及傳統製劑之酵母菌與黴菌總數調查結果

項目	件數	酵母菌與黴菌總數(CFU/g)				
		無生長(%)	10以下(%)	10以上(%)	10 ² 以上(%)	10 ³ 以上(%)
濃縮製劑	單方	1 (5.3)	2 (10.5)	13 (68.4)	2 (10.5)	1 (5.3)
	複方	18 (28.6)	14 (22.2)	26 (41.3)	5 (7.9)	0 (0)
	共計	19 (23.2)	16 (19.5)	39 (47.6)	7 (8.5)	1 (1.2)
傳統製劑	散劑	4 (16.0)	2 (8.0)	7 (28.0)	8 (32.0)	4 (16.0)
	丸劑	22 (48.9)	6 (13.3)	16 (35.6)	1 (2.2)	0 (0)
	共計	26 (37.1)	8 (11.4)	23 (32.9)	9 (12.9)	4 (5.7)



圖一、中藥粉末單味製劑與傳統散劑檢體好氧性微生物總數之比較



圖二、中藥粉末單味製劑傳統散劑檢體酵母菌與黴菌總數之比較

驗結果超過10³ CFU/g及10² CFU/g者各有4及9件，分別佔5.7及12.9%，分屬於12家廠商，此13件檢體中，僅1件為丸劑，其他皆為散劑。101年所調查⁽⁶⁾之中藥粉末單味製劑亦屬於傳統散劑，與本次調查之複方傳統散劑檢體好氧性微生物總數及酵母與黴菌總數比較結果顯示(圖一、二)，好氧性微生物總數在10⁴ CFU/g以上者分別佔39.3%及84.0%，酵母菌與黴菌總數超過10⁴ CFU/g者則分別佔3.6%及0%，但超過10³ CFU/g者則分別佔6.0%及16.0%；酵母菌與黴菌總數目前僅碎片劑型有規範需於10⁴ CFU/g以下，若以此為標準，此152件中藥產品均符合規範。但相較於已受規範之濃縮製劑，傳統製劑之好氧性微生物總數及酵母菌與黴菌總數均較偏高，亟需加強進行管理，希望藉此調查可進一步了解藥廠對於中藥傳統製劑產品微生物之管控情形。藉由每年的中藥品質調查、監控及嚴謹的管理，方能督促藥廠提供

安全、有效及良好的藥品，提升國人用藥的品質及安全。

參考文獻

1. 行政院衛生署。2006。藥事法第二十一條第三款所稱藥品中一部或全部含有污穢者，關於中藥製劑部分之解釋。95.10.26署授藥字第0950003236號令。
2. 行政院衛生署。2010。中藥濃縮製劑含異常物質之限量。99.05.28署授藥字第0990003141號公告。
3. 行政院衛生署。2011。中藥濃縮製劑含異常物質之限量之適用範圍及其實施日期。100.08.29署授藥字第1000002752號公告。
4. 衛生福利部。2013。藥事法第二十一條第三款所稱「藥品中一部或全部含有污穢或異物者」，於天王補心丹等二十二項中藥傳統製劑部分之解釋。102.12.26衛部中字

- 第1021881313號令。
5. 林雅姿、謝佳霖、劉宜祝、施養志、羅吉方。2012。中藥製劑中微生物之調查(I)。食品藥物研究年報，3: 404-409。
 6. 林雅姿、謝佳霖、劉宜祝、施養志。2013。中藥製劑中微生物之調查(II)。食品藥物研究年報，4:244-250。
 7. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。2011。中華藥典。第七版，行政院衛生署，台北市。

Investigation of the Microorganism in Chinese Medicinal Preparations (III)

YA-TZE LIN, JIA-LIN HSIEH, YI-CHU LIU, MEI-CHIH LIN,
DANIEL YANG-CHIH SHIH AND HWEI-FANG CHENG

Division of Research and Analysis, FDA

ABSTRACT

One hundred and fifty two samples of Chinese medicinal preparations(CMP) including Chinese medicinal concentrated preparations and traditional medicine preparations were randomly collected to investigate the microorganism contamination during the fiscal year 2013. The total aerobic microbial counts and microorganisms including *Escherichia coli*, *Salmonella*, total combined yeasts and molds count were determined by methods reported in the Chinese Pharmacopoeia VII. The permitted limit of total aerobic microbial counts, *E. coli* and *Salmonella* of Chinese medicinal concentrated preparations are promulgated by Department of Chinese Medicine and Pharmacy (DCMP). The results indicated that two samples were not met the requirements. Total combined yeasts and molds count will not be determined since there are no related regulations yet corresponding traditional medicine preparations will be set up after July 1st, 2014. This survey was a preliminary study and would provide as a reference for the administration authority.

Key words: Chinese medicinal preparations, total aerobic microbial counts, *Escherichia coli* and *Salmonella*, total combined yeasts and molds counts