

胃腸用口服膠漿及懸液之微生物品質監測

侯郁琦 杜慧珍 蔡濟謙 黃冠崧 黃莉玲
紀長文 楊依珍 曾素香 王德原 陳惠芳

食品藥物管理署研究檢驗組

摘要

胃腸用口服膠漿及懸液屬非無菌性藥品，多用於腸胃道發炎、潰瘍或黏膜有傷口之患者。過去監測結果發現仍有少數市售產品之微生物品質需改善，故本年度持續進行微生物品質監測。檢驗方法係依據中華藥典第八版微生物計數法檢驗，檢驗規格依前行政院衛生署71.09.29衛署藥字398194號公告規定不得檢出大腸桿菌及綠膿桿菌，且好氧性微生物總數不得超過100 CFU/mL (g)進行判定。本計畫經函請地方政府衛生局配合至轄區內藥局、診所、製造廠及代理商等進行抽查，共計抽得43件產品(胃腸用膠漿7件，胃腸用懸液36件)，共26張許可證(胃腸用膠漿3張，胃腸用懸液23張)。結果顯示抽查之4件產品(1張許可證)好氧性微生物總數不合格(不合格率9.3%)，另有1件產品(1張許可證)申請商名稱及地址標示與許可證登記不符(不符合率2.3%)；上述不符合之檢體已函送各轄區衛生局進行處辦及啟動下架程序，並進行後續追蹤處置，以保障國人之健康及醫療品質。

關鍵詞：胃腸用口服膠漿及懸液、好氧性微生物總數、大腸桿菌、綠膿桿菌

前言

胃腸用口服膠漿及懸液多由醫師處方或消費者自行購買，屬非無菌製劑，常用於緩解腸胃道潰瘍、發炎或內部黏膜具傷口之患者。產品之酸鹼值多介於7.0 - 8.6，係微生物喜好之存活環境，已有文獻指出服用受微生物污染之產品會危害使用者的健康⁽¹⁾，而產品之微生物含量過高，可能造成藥品之物理、化學特性、外觀或有效成分改變，且微生物之代謝物或毒素，也可能引起腹瀉、急性腸胃炎或腹痛等症狀⁽²⁾。以風險評估的角度來看，此類製劑所含之微生物種類及數量應有所限制，且製造廠於生產過程應嚴加控管微生物負荷量。因此前行

政院衛生署於71.09.29衛署藥字398194號公告⁽³⁾「胃腸用口服膠漿及懸液之微生物限度」規範檢體中不得檢出大腸桿菌及綠膿桿菌，且好氧性微生物總數不得超過100 CFU/mL (g)。

為了解國產與輸入之市售胃腸用口服膠漿及懸液之藥品品質，食藥署於83⁽⁴⁾、89⁽⁵⁾、93⁽⁶⁾及101⁽⁷⁾年度進行全國性抽樣調查，結果顯示國內製造廠尚有少量不合格產品，仍有改善空間。本計畫函請地方政府衛生局至轄區內診所、藥局、藥房、藥廠及代理商等針對胃腸用口服膠漿及懸液進行抽查，並依據中華藥典第八版⁽⁸⁾非無菌產品微生物檢驗執行品質評估。本計畫調查國產及輸入之胃腸用膠漿9張許可證及胃腸用懸液67張許可證，期藉此調查持續

加強監控國內製造廠之製造品質及該類製劑之品質改善情形，如發現微生物品質不合格之產品，即函請相關衛生局進行後續調查與行政裁處，以防範劣質產品流入市面之危害，相關結果並將作為管理該類藥品之參考，以提升產品品質，俾利維護國人健康，確保消費者權益。

材料與方法

一、材料及設備

(一)檢體

胃腸用口服膠漿及懸液由食品藥物管理署(簡稱食藥署)函請全台各地方政府衛生局分三階段進行檢體抽樣。第一及第二階段分地區至藥局、診所、藥粧店等進行隨機抽樣，第三階段進行源頭抽樣：

1. 第一階段：澎湖縣、金門縣、連江縣、台東縣、花蓮縣、新竹縣、苗栗縣、宜蘭縣、基隆市、嘉義縣、南投縣隨機抽樣，各縣市胃腸用口服膠漿及懸液產品各1件。
2. 第二階段：台北市、新北市、桃園縣、新竹市、台中市、彰化縣、雲林縣、嘉義市、屏東縣、台南市、高雄市隨機抽樣，各縣市胃腸用口服膠漿及懸液產品各1件。
3. 第三階段：由地方政府衛生局至轄區內藥廠或代理商處進行源頭抽樣，每張許可證之產品各抽1件。

(二)材料

1. 卵磷脂(Lecithin from Soybean, Wako, Japan)
2. 聚氧乙炔山梨醇酐單油酸酯(Polyoxyethylene Sorbitan Monolaurate, Tween 20, Aldrich, USA)
3. 大豆分解蛋白質乾酪素培養基(Tryptic Soy Broth, TSB, BD, USA)

4. 大豆分解蛋白質乾酪素瓊脂培養基(Tryptic Soy Agar, TSA, BD, USA)
5. 馬康奇培養基(MacConkey Broth, BD, USA)
6. 馬康奇瓊脂培養基(MacConkey Agar, BD, USA)
7. 溴化十六基三甲鉍瓊脂培養基(Cetrimide Agar, BD, USA)
8. 大腸桿菌(*Escherichia coli*, ATCC 8739, USA)
9. 金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, ATCC 6538, USA)
10. 綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*, ATCC 9027, USA)
11. 枯草桿菌(*Bacillus subtilis*, ATCC 6633, USA)
12. 白色念珠菌(*Candida albicans*, ATCC 10231, USA)
13. 巴西麴菌(*Aspergillus brasiliensis*, ATCC 16404, USA)

(三)儀器與裝置

1. 20 - 25°C 培養箱(MIR-554, Panasonic, Japan)
2. 30 - 35°C 培養箱(MIR-554, Panasonic, Japan)
3. 42 - 44°C 培養箱(LE-519, Yihder, Taiwan)
4. 電子天平(XS4250-SCS, Precisa, Switzerland)
5. 電熱蒸氣滅菌器(ASV-3023, Sakura, Japan)
6. 生物安全操作櫃(ABS1200 CLS2-MK-2, BioQuell, UK)
7. 無菌操作箱(Bio-II-A/G 15851, TelStar, Spain)
8. 靜態恆溫水槽(KB02D, TKS, Japan)
9. 電動吸管輔助器(C1, Thermo Scientific Finnpipette, USA)

二、方法

依據中華藥典第八版所載非無菌產品微生物檢驗之相關規定，進行好氧性微生物總數、大腸桿菌及綠膿桿菌檢驗。

(一) 檢品製備

取檢品10 mL或10 g，加入90 mL TSB (10倍稀釋)供作檢液。註：為證實檢液中微生物回收率為可接受，檢液儘可能以最低稀釋倍數配製。若因抗菌活性或溶解度差之故，無法只做最低稀釋(10倍稀釋)時，則需進一步以適當的程序製備檢品，例如無法排除檢品抗菌性時，則可以在中和、稀釋或過濾後再加入試驗菌株懸浮液。

(二) 檢品抑菌性之中和與移除：使用培養皿法(傾注平板法)

1. 將上述配製好之檢液，接種足量之試驗菌株懸浮液(體積不超過檢液之1%)金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌、枯草桿菌、白色念珠菌及巴西麴菌形成不多於100 CFU的接種液作為檢體組，另以不含檢體之試驗菌株懸浮液作為對照組。
2. 事先將TSA預熱融化呈液態後，控溫不得超過45°C備用。將檢體組與對照組各取1 mL，分別加入培養皿，並依各組所包含之菌種，分別加入15 - 20 mL溫度不超過45°C之TSA，並混合均勻後靜置，每種菌株至少執行2重複試驗。
3. 培養基凝固後將培養皿倒置，依下列條件進行培養：
 - (1) 金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌及枯草桿菌：30 - 35°C，≤3日。
 - (2) 白色念珠菌及巴西麴菌：30 - 35°C，≤5日。
4. 待培養期結束，計算每一培養基之菌落，將重複試驗之菌落以算術平均數計算，若檢品組所得之回收菌落數少於對照組菌落數，且減少超過2倍，則顯現

抑菌現象，可採取下列步驟調整：

- (1) 增加稀釋液或培養基體積。
- (2) 於稀釋液中加入特定或一般性中和劑。

(三) 好氧性微生物總數試驗

1. 檢品檢驗

- (1) 除另有規定外，取檢品10 mL或10 g，以TSB稀釋至100 mL (10倍稀釋)，並依檢品規格序列稀釋至適當之稀釋倍數。
- (2) 取上述各不同比例稀釋液各1 mL加入培養皿，並分別加入溫度不超過45°C之TSA 15 - 20 mL混合均勻後靜置，並執行至少2重複。
- (3) 待培養基凝固後將培養皿倒置，放置於30 - 35°C培養箱，培養3 - 5日。

2. 陰性試驗

以稀釋液取代檢體，進行上述1.之步驟，培養結果不得有微生物生長現象。

3. 結果計算

選最高菌落形成單位數不超過250 CFU (好氧性微生物總數)之稀釋階的培養皿進行計數。將各培養基之計數結果取得算術平均數後，即可計算每g或每mL檢品之菌落形成單位數。

(四) 大腸桿菌檢驗

1. 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。
2. 取上述TSB培養液1 mL接種於MacConkey broth 100 mL中，放置於42 - 44°C培養箱培養24 - 48小時。
3. 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。
4. 以稀釋液取代檢體作為陰性對照組，進

行上述檢驗步驟，並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)綠膿桿菌檢驗

- 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。
- 以稀釋液取代檢體作為陰性對照組，進行上述檢驗步驟，並確認稀釋液之無菌性。
- 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)判定

各檢品之合格範圍依前行政院衛生署71.09.29衛署藥字398194號公告規定不得檢出大腸桿菌及綠膿桿菌，且好氧性微生物總數不得超過100 CFU/mL (g)。

好氧性微生物總數之合格標準判讀如下：

10¹ CFU：最大可接受菌落形成單位數為20 CFU

10² CFU：最大可接受菌落形成單位數為200 CFU

10³ CFU：最大可接受菌落形成單位數為2000 CFU，依此類推

結 果

一、抽樣計畫及分佈

胃腸用膠漿及懸液列入抽樣計畫之有效許可證有76張(胃腸用膠漿9張，胃腸用懸液67張)，本年度抽得檢體許可證共計26張，包括

胃腸用膠漿3張許可證及胃腸用懸液23張許可證，抽樣涵蓋率分別為33.3%及34.3%(表一及表二)。依生產國統計，胃腸用膠漿共計抽得7件產品，以韓國佔最多(5件)，其次為國產(2件)(表一)。胃腸用懸液共計抽得36件產品，以國產29件佔最多；輸入品7件，依序為美國(3件)、日本(3件)及越南(1件)(表二)。抽樣來源分別為：藥局、醫院、診所、藥粧店、醫療器材用品店及製造廠，胃腸用膠漿抽樣來源以藥局最多(5件)，其次為藥粧店及醫療器材用品店(各1件)；胃腸用懸液抽樣來源亦以藥局最多(23件)，其次依序為醫院(6件)、製造廠(4件)、診所(1件)、藥粧店(1件)及醫療器材用品店(1件)(表三)。

表一、胃腸用口服膠漿執行件數及微生物計數結果統計

種類	生產國	許可證		產品不合格率			
		產品數(張)	抽樣數(張)	比例 (%)	檢體數 (件)	不合格數(件)	比例 (%)
國產	臺灣	7	2	28.6	2	0	0.0
輸入	韓國	2	1	50.0	5	0	0.0
合計		9	3 ^a	33.3	7	0	0.0

^a 未抽到之6張許可證中，產品未生產4件、產品無庫存1件及產品已停產1件

表二、胃腸用口服懸液執行件數及微生物計數結果統計

種類	生產國	許可證		產品不合格率			
		產品數(張)	抽樣數(張)	比例 (%)	檢體數 (件)	不合格數(件)	比例 (%)
國產	臺灣	61	18	29.5	29	4	13.8
輸入	美國	2	2	83.3	3	0	0.0
	日本	2	2		3	0	
	越南	1	1		1	0	
	澳洲	1	0		0	0	
合計		67	23 ^a	34.3	36	4	11.1

^a 未抽到之44張許可證中，產品未生產40件、公司已歇業2件、公司已停業1件及產品未進口1件

表三、胃腸用口服膠漿及懸液抽樣地點統計

抽樣地點	胃腸用膠漿		胃腸用懸液	
	抽樣數 (件)	抽樣比例 (%)	抽樣數 (件)	抽樣比例 (%)
藥局	5	71.4	23	63.9
醫院	0	0	6	16.7
診所	0	0	1	2.8
藥粧店	1	14.3	1	2.8
醫療器材用品店	1	14.3	1	2.8
製造廠(源頭)	0	0	4	11.1
合計	7		36	

表四、胃腸用口服膠漿及懸液標示不符合統計

產品標示情形	件數/ 許可證張數	比例(%) ^a
未標示申請商名稱及地址	1/1	2.3
標示與許可證登記相符	42/25	97.7

^a 以抽樣檢體總件數43件計算

二、微生物計數結果與分析

檢驗方法依據中華藥典第八版非無菌產品微生物檢驗之微生物計數法進行實驗。本年度共計抽得43件產品，包括胃腸用膠漿7件及胃腸用懸液36件。檢驗結果顯示胃腸用膠漿國產及輸入品不合格率皆為0.0%(表一)；胃腸用懸液輸入品不合格率為0.0%，國產品29件中有4件(1張許可證)其好氧性微生物總數不合格，不合格率為13.8%，胃腸用懸液總不合格率為11.1%(表二)。

三、標示不符分析

本次抽樣檢體標示不符之項目中，胃腸用膠漿無標示不符之項目，胃腸用懸液有1件檢體(1張許可證)未標示申請商名稱及地址，不符合率為2.3%(表四)。

討論

106年度胃腸用口服膠漿及懸液研究計畫委由各地方政府衛生局進行抽樣，統計其抽樣來源皆為藥局比例較高。查目前胃腸用口服膠漿及懸液之有效許可證有76張(胃腸用膠漿9張，胃腸用懸液67張)，本次計畫實際抽得胃腸用膠漿3張許可證及胃腸用懸液23張許可證，未抽得原因為：(1)產品未生產；(2)公司已無營業；(3)產品無庫存、未進口或已停產等。

表五為胃腸用口服膠漿及懸液歷年品質監測結果，統整83 - 106年間5次調查結果發現，不合格產品之許可證張數由9張大幅減少至1張，且不合格率從27.5%降至9.3%，顯示透過監測機制結合查廠等管理措施已大幅改善藥品品質。若以國產及輸入類別分析，國產品共抽得296件，不合格件數25件(不合格率8.4%)；輸入產品共抽得55件，未有不合格檢體。國產品以89年度抽得80件最多，其次為93年度74件、101年度73件、83年度38件及106年度31件。輸入品以89年度抽得19件最多，其次為101年度12件、106年度12件、93年度10件及83年度2件。前後23年間5次抽樣調查不合格檢體皆為國產品，可能原因除國產品的佔有率較高，抽驗數量較多外，亦顯示國內製造廠之品質系統仍需提升，仍有持續監測之必要。

口服膠漿及懸液製造雖無無菌製造要求，但製程管制過程仍應進行生物負荷菌監測，持續監控微生物污染情形，以避免產品含菌落數過高或遭受致病原菌污染，而危及消費者之生命安全。歷年來透過製藥廠藥品PIC/S GMP的強制實施及本署歷次的全國性品質調查，國產藥品品質已逐步改善，106年度也函請地方政府衛生局針對歷年不合格產品(11張許可證)優先抽樣，共抽得3張許可證，檢驗結果皆合格，顯示透過監測機制結合查廠等管理措施已大幅改善藥品品質，另8張許可證未抽得之原

表五、胃腸用口服膠漿及懸液歷年品質監測結果

年度	項目	國產			輸入			合計		
		抽樣 件數	不合格件數/ 許可證張數	比例 (%)	抽樣 件數	不合格 件數	比例 (%)	抽樣 件數	不合格 件數	比例 (%)
83	市售腸胃用口服膠漿及懸浮液微生物限度調查	38	11/9	28.9	2	0	0	40	11	27.5
89	市售腸胃用口服膠漿及懸液微生物限度調查	80	3/1	3.8	19	0	0	99	3	3.0
93	市售胃腸用口服膠漿及懸液之微生物限量調查	74	2/1	2.7	10	0	0	84	2	2.4
101	101年度市售胃腸用口服膠漿及懸液之微生物限量調查	73	5/2	6.8	12	0	0	85	5	5.9
106	胃腸用口服膠漿及懸液之微生物品質監測	31	4/1	12.9	12	0	0	43	4	9.3

因為產品已無生產或許可證已註銷。106年度監測結果不合格率雖為9.3%，且檢出4件好氧性微生物總數不合格，但不合格產品為同一張許可證不同批號，且過去(101年)監測時抽驗2件檢體並無發現不合格，本次不合格原因業由製造廠配合查廠進行後續調查與處理。整體結果顯示大部分藥廠之微生物品質已大為改善，惟仍有少數藥廠須提升改善藥品品質。一旦發現有不合格產品立即啟動回收、調查與機動性查廠機制，並針對多次驗出不合格且未改善之廠家進行後續加強追蹤處理。藥品品質建立在藥廠製藥技術之精進，政府單位之行政管理、製藥工廠稽核及後續之檢測追蹤，建置綿密多管齊下併行管理制度，以保障全民之健康安全。

結 論

- 一、106年度胃腸用之口服膠漿及懸液共計抽得43件產品(胃腸用膠漿7件，胃腸用懸液36件)，調查結果發現共計4件產品(1張許可證)其好氧性微生物總數不合格(不合格率9.3%)。
- 二、本次調查發現部分檢體包裝有標示缺失，

為申請商名稱及地址標示不符，共1件檢體(1張許可證)，不符合率2.3%；上述不符合之檢體已函送各轄區衛生局進行處辦及啟動下架程序，並同時副知相關管理單位進行後續追蹤處置，以保障國人之健康及醫療品質。

參考文獻

1. Coker M., 2005. An assessment of microbial contamination during drug manufacturing in Ibadan, Nigeria, Eur J Scientific Res. 7: 19-23.
2. Mugoyela, V. and Mwambete, K.D. 2010. Microbial contamination of nonsterile pharmaceuticals in public hospital settings. Ther. Clin. Risk Manage. 6: 443-448.
3. 行政院衛生署。1982。腸胃用口服膠漿及懸液之微生物限度規範。71.09.29衛署藥字第398194號公告。
4. 林宮梅、葉美伶、謝榮添。1995。市售腸胃用口服膠漿及懸浮液微生物限度調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，13: 257-259。
5. 王德原、周清邦、陳作琳、陳惠芳等。

- 2001。市售腸胃用口服膠漿及懸液微生物限度調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，19: 61-72。
6. 傅淑卿、杜慧珍、楊若英、陳作琳等。2005。市售胃腸用口服膠漿及懸液之微生物限量調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，23: 28-50。
7. 連淑華、郭政佑、林育如、許家銓等。2013。101年度市售胃腸用口服膠漿及懸浮液之微生物限量調查。食品藥物研究年報，4: 162-170。
8. 中華藥典第八版編修諮議會。2016。中華藥典。第八版。296-306頁，衛生福利部食品藥物管理署，台北。

Microbiological Survey of Oral-Gastrointestinal Gels and Suspensions

YU-CHI HOU, HUEY-JEN DUH, CHI-CHIEN TSAI, KUAN-SUNG HUANG,
LI-LIN HUANG, CHANG-WEN CHI, YI-CHEN YANG,
SU-HSIANG TSENG, DER-YUAN WANG AND HWEI-FANG CHENG

Division of Research and Analysis, TFDA

ABSTRACT

Oral-gastrointestinal gels and suspensions are non-sterile products. They are used in the treatment of peptic ulcer, inflammation and other stomach and gastrointestinal discomforts. In order to ensure the safety of medication, this study aimed to investigate the microbiological quality of these products in 2017. A total of 43 samples (7 oral-gastrointestinal gels and 36 oral-gastrointestinal suspensions) were collected from hospitals, pharmacies, and manufactories. The microbiological quality of non-sterile products were conducted according to Chinese Pharmacopoeia Edition VIII published in 2016 and announcement No. 398194 of the Department of Health of Taiwan. Based on the regulation, the total aerobic microbial count of gels and suspensions should not be more than 100 CFU per mL (gram) and must not be contaminated with *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. The results showed that total aerobic microbial counts of the 4 non-compliant samples exceeded the specification limit (non-compliant rate was 9.3%), and 1 sample (2.3%) failed to comply with their labeling requirements. To protect public health and medical quality, these results have been forwarded to the local health authorities. Moreover, the suppliers were requested to recall their products and correct labeling mistakes.

Key words: oral-gastrointestinal gels and suspensions, total aerobic microbial count, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*.