



《國際 GMP 標準專區》

非無菌產品之微生物檢查

上一期我們介紹了 USP 35 版新增的一般資訊專章：微生物的特徵描述、鑑定與菌株分型（Microbial Characterization, Identification, and Strain Typing <1113>）。當原物料或製造環境中的微生物數目超過警戒水準或行動水準時，可使用微生物鑑定技術評估污染管制的成效或排除不宜存在的微生物¹。

而本期則要報導 USP 一般資訊專章，『非無菌產品之微生物檢查：藥用製劑與原料的允收標準（Microbial Examination of Non-sterile Products: Acceptance Criteria for Pharmaceutical Preparations and Substances for Pharmaceutical Use <1111>）』，對於不同投予途徑藥品之微生物學檢查，本篇所提出的新規定可供業界參考，業者宜順應國際趨勢，對國際藥典協和化的新規定採取因應措施，並導入此國際標準。

在非無菌產品（nonsterile preparations）中，某些微生物的存在可能使產品減低或失去治療活性，亦可能影響或危害病人健康。因此，製藥工廠必須經由藥品製造、儲存與運銷過程中實施優良製造規範的現行指引，以確保最終產品之低微生物負荷（bioburden）。

無菌產品之微生物檢查，係依『微生物計數試驗（Microbial Enumeration Tests <61>）』以及『非無菌產品之微生物檢查：特定的微生物的試驗（Microbiological Examination of Nonsterile Products：Tests for Specified Microorganisms <62>）』所給予的方法執行。非無菌產品以總好氧性微生物數（total aerobic microbial count，TAMC），與酵母菌及黴菌總數（total combined yeasts and molds count，TYMC）檢驗之允收標準，列於表 1 與表 2 中。

允收標準是根據單一試驗的結果（individual results），或當執行重複試驗（replicate counts）時（例如直接平板法 direct plating methods），則取其平均值。表 1 與表 2 之允收標準說明如下：

---10¹ cfu：最大可接受計數=20 個；

---10² cfu：最大可接受計數=200 個；

---10³ cfu：最大可接受計數=2000 個；以此類推。

表 1 未包含全部的微生物，對於某些產品，可能尚因其起始物質的本質與製造過程而需檢驗其他微生物。

* 歐洲藥典（EP7.0 版）之相關規定與美國藥典相同。惟，歐洲藥典對於無法進行預先滅菌處理之情形，其主管機關接受 TAMC 可超過 10³ CFU，若口服

製劑之原料來自動、植物或礦物等天然物時，規定其TAMC不得超過 10^4 CFU，而TYMC不得超過 10^2 CFU。

* 表 3 及表 4 為日本藥典（JP15 版）對於相關之微生物計數限量規定。

如果對於微生物的有效計數沒有規定的試驗（prescribed tests），將允許執行相關試驗時時，可以使用一個經過確效的微生物的有效計數方法，該方法應具有盡可能接近指定的允收標準（indicated acceptance criterion）的檢測限量（limit of detection）。

表 1. 美國藥典（USP33 版）『非無菌產品之微生物檢查』的允收標準

| 投予途徑 | 好氧性微生物總數 (cfu/g 或 cfu/mL) | 酵母菌及黴菌總數 (cfu/g 或 cfu/mL) | 規定的微生物 (1g 或 1mL) |
|---------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|
| 口服用非水性製劑 | 10^3 | 10^2 | 大腸桿菌陰性 |
| 口服用水性製劑 | 10^2 | 10^1 | 大腸桿菌陰性 |
| 直腸用 | 10^3 | 10^2 | 金黃色葡萄球菌陰性 |
| 口腔黏膜用 | 10^2 | 10^1 | 金黃色葡萄球菌、 綠膿桿菌陰性 |
| 齒齦用 | 10^2 | 10^1 | 金黃色葡萄球菌、 綠膿桿菌陰性 |
| 皮膚用 | 10^2 | 10^1 | 綠膿桿菌陰性 |
| 鼻腔用 | 10^2 | 10^1 | 金黃色葡萄球菌、 綠膿桿菌陰性 |
| 耳用 | 10^2 | 10^1 | 金黃色葡萄球菌、 綠膿桿菌陰性 |
| 陰道用 | 10^2 | 10^1 | 金黃色葡萄球菌、 綠膿桿菌、白色念 珠菌陰性 |
| 穿皮貼劑（對於含 有黏著層與背襯的 一個貼劑限量） | 10^2 | 10^1 | 金黃色葡萄球菌、 綠膿桿菌陰性 |
| 吸入用（適用於噴 霧用液體製劑的特 別要求） | 10^2 | 10^1 | 金黃色葡萄球菌、 綠膿桿菌、膽汁耐 性革蘭氏陰性菌陰 性 |

表 2. 美國藥典（USP33 版）『非無菌藥用原料之微生物檢驗』的允收標準

| | 好氧性微生物總數 (cfu/g 或 cfu/mL) | 酵母菌及黴菌總數 (cfu/g 或 cfu/mL) |
|--|------------------------------|------------------------------|
| | | |

| | | |
|------|--------|--------|
| 藥用原料 | 10^3 | 10^2 |
|------|--------|--------|

表 3. 日本藥典（JP15 版）非無菌產品之微生物計數限量

| 投予途徑 | 總好氧性微生物數 (cfu/g 或 cfu/mL) | 酵母菌及黴菌總數 (cfu/g 或 cfu/mL) | 不得檢出之微生物 |
|----------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------|
| 液體吸入製劑 | ≤ 20 | ≤ 20 | 黃金葡萄球菌、綠膿桿菌陰性 |
| 粉末吸入製劑 | ≤ 100 | ≤ 50 | 黃金葡萄球菌、綠膿桿菌陰性 |
| 鼻腔用製劑 | ≤ 100 | ≤ 50 | 黃金葡萄球菌、綠膿桿菌陰性 |
| 陰道用製劑 | ≤ 100 | ≤ 50 | 大腸桿菌、黃金葡萄球菌、白色念珠菌陰性 |
| 耳用及局部用製劑 (包含穿皮貼劑) | $\leq 100^*$ | $\leq 50^*$ | 綠膿桿菌、黃金葡萄球菌陰性 |
| 直腸用製劑 | ≤ 1000 | ≤ 100 | 無特定 |
| 口服用固體製劑 | ≤ 1000 | ≤ 100 | 大腸桿菌陰性 |
| 口服用液體製劑 | ≤ 100 | ≤ 50 | 大腸桿菌陰性 |

* 對穿皮貼劑微生物限量結果單位為每片貼劑。

表 4. 日本藥典（JP15 版）非無菌原料微生物計數限量

| | 好氧性微生物總數 (cfu/g 或 cfu/mL) | 酵母菌及黴菌總數 (cfu/g 或 cfu/mL) |
|----|------------------------------|------------------------------|
| 原料 | ≤ 1000 | ≤ 100 |

除了上列表格所列舉的微生物之外，其他經培養出之微生物的特性應依下列項目予以評估：

- 產品的使用：危害是否依照投予途徑（眼睛、鼻、呼吸道）而改變。
- 產品的本質：產品本身是否會支持微生物生長？產品是否有適當的抗菌防腐作用？
- 劑型應用的方法。
- 產品的預定接受者：風險可能因新生兒、嬰兒、虛弱者而有所不同。
- 免疫抑制劑皮質類固醇的使用。
- 疾病、傷口、器官損害的存在。

由微生物學與判讀微生物檢驗結果專業訓練的人，根據這些因素進行風險評估；對於原料評估時，應考慮其相關製劑所接受的加工過程、現行測試技術以及所希望品質之原料的可得性。

註 1：

依照 cGMP 法規，對於非無菌產品中「不合宜的微生物」(「objectionable microorganisms」)，應有書面程序，並主動積極地防止不合宜的微生物的污染與增殖。該「不合宜的」意義需要由各製藥廠在幾種情況之個案的基礎上進行評估。根據微生物品種、微生物數量、藥品劑型、預定的用途、病患群體以及投藥途徑，以決定微生物的污染物是否會影響產品之安全性。當然，最不合宜的微生物將是對病人引起感染、或有致死性威脅的微生物。微生物可能由於其它的問題而成爲「不合宜的」；例如，會影響產品安定性的微生物 (microbial content) 將是不合宜的，同樣地，會與容器-封塞/封蓋系統 (container closure system) 反應的微生物，或可能損害容器-封塞/封蓋系統完整性的微生物，亦是「不合宜的」(產生氣體壓力使容器爆炸的醱酵將是極端的實例，雖然是適法的)，而會干擾分析方法或活性成分生體可用率的微生物亦是「不合宜的」。

資料出處：

1. USP 33 : Microbial Examination of Non-sterile Products: Acceptance Criteria for Pharmaceutical Preparations and Substances for Pharmaceutical Use <1111>
2. EP 7.0 : Microbiological quality of non-sterile products for pharmaceutical use <5.1.4.>
3. JP 15 : Microbial Attribute of Nonsterile Pharmaceutical Products <General Information12>
4. FDA's HUMAN DRUG CGMP NOTES (Volume 6, Number 1) March, 1998
5. GMP Questions and Answers / may 12, 2006 (Health Canada / Health Products and Food Branch Inspectorate)

《活動訊息》

1. 「食品藥物管理局對安胎針缺貨之說明」

有關媒體報導因我國實施國際 PIC/S 藥品優良製造標準，藥廠基於成本考量，恐導致安胎針缺貨乙事，食品藥物管理局說明，衛生署公告實施之 PIC/S 藥品優良製造標準，工廠應於 103 年 12 月 31 日前全面符合，在此之前，現有的 GMP 藥廠仍可持續生產。依據 PIC/S 標準，對於女性荷爾蒙類藥品的製造，並未要求須具備獨立空調環境、獨立廠房或獨立生產線等更改廠房設備之規定，而係要求藥廠應集中時段生產，落實徹底清潔，以免與其他藥物交叉污染。對於藥廠是否有因成本考量而停產某些無法替代藥品之情事，食品藥物管理局將密切注意與了解，必要時，協調具備生產能力之廠商投入生產，以確保民眾及時取得品質優良之治療藥品。

衛生署公告實施之 PIC/S 藥品優良製造標準爲全球趨勢、各國陸續採用之國際藥品製造標準，其目的在確保藥品在生產過程中，不會因發生交叉污染而危及民眾用藥安全，並確保藥品的製造品質。

2. 「國內藥廠持續生產安胎針，供應無缺乏，請民眾安心」

針對今日 (10/8) 媒體報導，因我國實施國際 PIC/S 藥品優良製造標準，

有藥廠停產，而導致安胎針缺貨乙事，經查目前有生產安胎針之藥廠除安星藥廠外，尚有東洲藥廠與濟生藥廠（委託東洲藥廠生產），皆仍有在繼續生產與供貨。

國內現有黃體素針劑許可證之藥廠有 11 家，其中有 5 家為已通過 PIC/S 評鑑的藥廠。未來，這 5 家具有生產設備與生產能力之 PIC/S 藥廠，必要時，亦可隨時啟動購買原料，並即投入生產。因此，安胎藥針劑之供應不會發生缺貨之情形，請民眾安心。

PIC/S 藥品優良製造標準為全球趨勢、各國陸續採用之國際藥品製造標準。為與國際接軌，衛生署公告實施 PIC/S 藥品優良製造標準，其目的確保藥品生產過程中，不會因發生交叉污染而危及民眾用藥安全，並確保藥品的製造品質。藥廠應於 103 年 12 月 31 日前全面符合，在此之前，現有的 GMP 藥廠仍可持續生產。

3. 本局委託社團法人台灣藥物品質協會辦理 2011「藥廠 GMP QMS 研習營－供應商評估與管理」（藥事人員繼續教育積點 7.2 點），北區及中區各於 9 月 5 及 6 日圓滿落幕，與會總人數 200 人。
4. 本局委託社團法人中華無菌製劑協會辦理「無菌藥品 GMP 研習營(二)」(藥事人員繼續教育積點 3.2 點)，於 100 年 9 月 13 日圓滿落幕，與會總人數 76 人。
5. 本局委託社團法人中華無菌製劑協會辦理「醫用氣體 GMP 品質論壇(二)」(藥事人員繼續教育積點 3.2 點)，南區及北區各於 100 年 9 月 21 及 22 日圓滿落幕，與會總人數 100 人。
6. 本局委託社團法人中華無菌製劑協會辦理「GMP 無菌作業技術論壇(三)」(藥事人員繼續教育積點 3.2 點)，南區及北區各於 100 年 10 月 4 及 6 日圓滿落幕，與會總人數 213 人。

GMP 電子報 第 28 期 中華民國 100 年 10 月 15 日出刊

機關名稱：行政院衛生署食品藥物管理局 電話：(02)27878000

11561 台北市南港區昆陽街 161-2 號 網址：<http://www.fda.gov.tw>

發行人：康照洲

召集人：陳惠芳

總編輯：李明鑫 黃琴曉 陳映樺

編輯：林忠義 周慧琴 洪鼎超 黃文譽（依姓氏筆劃排序）

中華民國 97 年 3 月 12 日創刊

訂閱電子報請洽 gmp@fda.gov.tw