

類固醇眼藥水之無菌品質監測計畫

謝郁琦 杜慧珍 黃冠崧 黃莉玲
紀長文 楊依珍 高雅敏 陳惠芳

食品藥物管理署研究檢驗組

摘要

類固醇眼藥水常用於外眼部的炎症性患者及手術後病患，因眼部組織處於發炎狀態，局部免疫能力不足，若此時使用之眼藥水非無菌狀態，容易導致眼睛感染造成二度傷害。過去曾針對一般眼藥水進行無菌性品質監測，為保障國人用藥品質安全及降低感染風險，監控產品無菌性確有其必要。本研究調查函請直轄市及各縣(市)衛生局配合至轄區內各級醫療院所、製造廠及代理商等針對類固醇眼藥水(市售含betamethasone、fluorometholone、prednisolone及dexamethasone等成分之眼藥水)進行抽查，並依據中華藥典第七版進行無菌性檢驗。104年度共計抽得57件產品(國產37件，輸入20件)，結果顯示抽查之57件產品無菌試驗結果全數合格。而監測調查結果發現部分產品外包裝標示有缺失，包括外盒標示之申請商名稱及地址與許可證不符合及未刊載完整製造廠地址，總標示不符合率為20.8%；上述標示不符合之檢體已逐一函送各轄區衛生局進行處辦，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。

關鍵詞：類固醇、眼藥水、無菌檢驗

前言

眼睛僅依淚液中之免疫球蛋白作為防禦機制，當大量微生物侵入時，免疫球蛋白將難以對抗而造成感染，且在手術後或淚液分泌減少之情況下，眼睛之自我防禦能力下降，若使用受污染之眼藥水，將會造成更嚴重之感染，而眼用製劑製造業者需具備符合GMP要求之製造等及空調、無菌充填、容器滅菌及無菌檢驗等相關設備及製程，方足以生產無菌的產品⁽¹⁾。眼用製劑種類多樣，但國內尚未對「類固醇眼藥水」進行相關調查研究，因此104年度針對類固醇眼藥水(含betamethasone、

fluorometholone、prednisolone及dexamethasone等成分)進行無菌性品質監測調查，並依據中華藥典第七版⁽²⁾之無菌試驗規範執行無菌性品質評估。本研究調查之類固醇眼藥水有效許可證共計49張(含國產及輸入)，期許藉此監測該類產品之品質現況及趨勢，提供給食品藥物管理署(以下簡稱食藥署)行政管理單位，如發現無菌試驗不合格之產品，亦將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，並可提供衛生主管機關作為管理該類藥品之依據，俾保障國人用藥之安全。

材料與方法

一、材料及設備

(一) 檢體

類固醇眼藥水由食藥署委託全台各縣市衛生局分階段進行檢體抽樣。第一及第二階段抽樣，至各級醫療院所、診所及藥局進行隨機抽樣，並以下列地區區分：

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、嘉義縣及南投縣，採隨機抽樣，各縣市2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、台南市及高雄市，採隨機抽樣，各縣市2件。
3. 第三階段：由各縣市衛生局至轄區內製造商或代理商處進行源頭抽樣。每件檢體抽樣20瓶以上，每次檢驗量為10瓶。

(二) 材料

1. 滅菌之剪刀
2. 硫醇乙酸鹽培養基(Fluid Thioglycollate Medium, FTG, Biomerieux)
3. 大豆分解蛋白質酪素培養基(Tryptic Soy Broth, TSB, Biomerieux)
4. 沙氏葡萄糖培養基(Sabouraud Dextrose Agar, SDA, 啟新)
5. 胰蛋白大豆培養基(Tryptic Soy Agar, TSA, 啟新)
6. 細菌測試條(Agar Strip TC, Biotest HYCON)
7. 黴菌測試條(Agar Strip YM, Biotest HYCON)
8. 抗生素無菌檢查管(Millipore Co.)
9. 緩衝液(Rinse Fluid A, Biomerieux)

(三) 儀器與設備

1. 滅菌機(LST-V TOP 5000, Belimed,

Germany)

2. 環境空氣採樣器(OE-01-0770, Biotest RCS, Germany)
3. 生物安全櫃(ABS 1200, BioQuell, UK)
4. 20 - 25°C培養箱(MIR-554, Panasonic, Japan)
5. 30 - 35°C培養箱(MIR-554, Panasonic, Japan)
6. 醫藥品無菌檢測裝置(TQNXLFH01, Millipore Co, USA)

二、方法

參考中華藥典第七版所載無菌試驗法之相關規定進行檢驗。

(一) 試驗環境之監測

無菌試驗需在無菌環境中進行，試驗前後需將agar strip TC測試條及agar strip YM測試條放置空氣採樣器進行無菌操作檯環境之監測。試驗中取TSA及SDA培養基各3片，置於生物安全櫃之左、中、右3個角落並打開上蓋進行環境落菌監測，待試驗結束後再將蓋子蓋上。將agar strip TC測試條及TSA培養基於試驗結束後置於30 - 35°C(培養箱溫度設定為33°C)之培養箱中培養5日；agar strip YM測試條及SDA培養基於試驗結束後則置於20 - 25°C(培養箱溫度設定為23°C)之培養箱中培養7日，以監測試驗前後及期間之環境有無微生物。

(二) 無菌試驗-微孔膜過濾法

於無菌操作櫃內進行下述操作：轉開眼藥水瓶身外蓋，以無菌剪刀打開滴頭，取密閉式微孔濾膜套組(內含兩管濾膜，濾膜孔徑為0.45 μm)，將檢體以等量方式分別通過微孔濾膜套組之兩管濾膜，再以洗淨液A 300 mL沖洗濾膜，最後於微孔濾膜套組分別注入FTG及TSB培養基各100 mL，並分別置於30 - 35°C(培養箱溫度設定為33°C)及20 - 25°C(培養箱溫度設定為23°C)

培養箱中培養14日後觀察有無微生物生長。

(三)結果判定

於觀察期間及培養期結束，檢視每一培養瓶是否有微生物生長。若培養期結束當天觀察無微生物生長，則判定該檢體符合無菌試驗之規定。若有證據顯示檢體組有微生物生長，綜觀試驗之環境(設備)監測、使用材料、試驗程序及陰性對照等情形，顯示環境監測結果不符合規定或無菌試驗操作有誤，則本試驗無效，須以相同數量之原試驗檢體重新進行試驗。若有證據顯示檢體組有微生物生長，但無證據顯示本試驗無效，則判定該檢體不符合無菌試驗之規定。

結 果

一、抽樣計畫及分佈

類固醇眼藥水列入抽樣計畫之有效許可證有49張，本年度抽樣檢體許可證共計24張，涵蓋率49.0%，分別為國產品17張(抽樣件數37件)及輸入品7張(抽樣件數20件)，抽得檢體總數為57件(表一)。類固醇眼藥水依生產國統計以國產品佔最多(37件)，依序為愛爾蘭(8件)、日本(6件)、美國(5件)及比利時(1件)(表二)；

表一、類固醇眼藥水執行件數統計

種類	生產國	許可證			產品合格率			標示不符合	
		產品數(張)	抽樣數(張)	比例(%)	檢體數(件)	合格數(件)	比例(%)	抽樣數(張)	比例(%)
國產	台灣	41	17	34.7	37	37	64.9	0	0.0
輸入	日本	2	2	14.3	6	6	35.1	2	20.8
	美國	1	1		5	5		0	
	愛爾蘭	3	3		8	8		3	
	比利時	2	1		1	1		0	
合計		49	24	49.0	57	57	100.0	5	20.8

表二、類固醇眼藥水抽樣地點統計

抽樣地點	抽樣件數	抽樣比例(%)
製造廠商	18	31.6
地區醫院	15	26.3
藥局	9	15.8
區域醫院	7	12.3
診所	5	8.8
醫學中心	3	5.3
合計	57	100.0

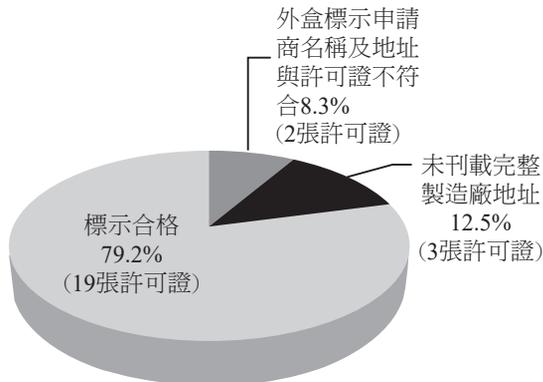
顯示抽得之檢體多為國產製造。

二、無菌試驗結果與分析

檢驗方法參考中華藥典第七版無菌試驗微孔膜過濾法進行實驗。57件類固醇眼藥水觀察期間及培養期結束皆無微生物生長，無菌試驗結果均合格(表一)。

三、標示不符分析

本次抽樣檢體標示不符之項目中，有2張許可證之產品共計6件檢體，其外盒標示申請商名稱及地址與許可證不符，另3張許可證之產品共計8件檢體，其外盒未刊載完整製造廠地址，總計共5張許可證14件檢體標示不符，均為輸入產品，計算抽得許可證之總標示不符合率為20.8%(圖一及表一)。



圖一、類固醇眼藥水包裝標示不符合統計

討論

104年度類固醇眼藥水研究計畫委由直轄市及各縣(市)衛生局進行抽樣，統計其抽樣來源分別為：製造廠商、地區醫院、藥局、區域醫院、診所及醫學中心，比例為31.6、26.3、15.8、12.3、8.8及5.3% (表二)。而本研究原先抽樣重點列為各縣市之醫療院所及藥局等市售地點進行抽樣，以期真實反映產品經運送、貯存等過程後，終端消費者之安全性，其中地區及區域醫院抽得之比例較多，可能由於抽樣檢

體量需同批號產品及完整包裝每件20瓶以上，而地區及區域醫院備貨量較充足之因素有關。另本次研究原期藉由源頭抽樣提升產品抽樣件數及許可證涵蓋率以全面了解類固醇眼藥水之無菌性品質現況，惟源頭抽樣結果有5項產品庫存量不足或已無存貨，10項產品製造廠未生產及8項產品工廠為符合PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme)規範而停工整建中，因此抽樣許可證涵蓋率為49.0%。

食藥署自70年開始執行眼藥水及眼藥膏相關眼用製劑之無菌品質監測(表三)⁽³⁻⁸⁾。於70年度之調查中，當年度共計抽得212件檢體，無菌試驗不合格件數高達56件(不合格率26.4%)，合格率只有73.6%。然而78年再次針對眼藥水及隱形眼鏡用液等眼用製劑進行無菌性監測，國產品不合格率大幅下降，降至4.0%。83年再次執行時不合格率只剩1.7%。而近年無菌監測結果不論是國產或輸入產品不合格率皆為0%。推測原因為國內自71年起陸續公告實施優良藥品製造標準(GMP)、眼用製劑及無菌製劑專案管理等規範(表三)，眼用製劑之無菌品質漸符合要求，也證實了國內藥廠施行GMP及無菌確效之成效，進而提升國內藥

表三、歷年眼用製劑監測結果及相關品質管理政策

年度	抽樣品項	結果				製劑品質管理政策
		總抽樣件數	合格件數	不合格件數	合格率(%)	
70	眼藥水及眼藥膏	212	156	56	73.6	71年公告實施優良藥品製造規範(GMP)
78	眼用製劑-眼藥水及隱形眼鏡用液	100	96	4	96.0	78年實施眼用製劑專案管理
83	眼藥水及眼藥膏	60	59	1	98.3	82年無菌製劑專案管理(注射劑及眼用製劑)
84	國產眼藥膏製劑	40	40	0	100.0	85年實施無菌製劑廠確效專案管理查核
87	眼藥水及眼藥膏	53	53	0	100.0	
95	抗生素眼藥水	137	137	0	100.0	
104	類固醇眼藥水	57	57	0	100.0	104年國內藥廠全面實施PIC/S GMP
	總計	659	598	61	90.7	

品製造之品質管理。而自104年起國內全面實施PIC/S GMP，食藥署也將持續透過品質監測了解相關政策執行成效，並作為後續品質管理制度擬定之參考。

本研究品項之無菌監測結果全數合格，顯示國內外製造廠、進口商及各級醫療院所對於其產品之無菌性、運送及保存條件皆能符合管理要求。

結 論

- (一)104年度類固醇眼藥水共計抽得57件產品，其無菌檢驗結果全數合格。
- (二)本次調查發現部分檢體包裝有標示缺失，包括外盒標示申請商名稱及地址與許可證不符合及未刊載完整製造廠地址，總標示不符合率為20.8%；上述標示不符合之檢體已請案內抽樣衛生局協助查察辦理，衛生局均已請相關廠商啟動回收作業並限期改正市售品及庫存品之標示，若逾期未能改善且經查獲違規屬實，將依藥事法相關規定裁處。
- (三)食藥署將持續追蹤後續處置並將相關監測結果作為產品品質管理方向研訂之參考，以期保障國人之健康及醫療品質。

參考文獻

1. 連淑華、王姿惠、陳瑜絢、林嘉伯。2009。隱形眼鏡保養藥水之無菌性品質調查。藥物食品檢驗局調查研究年報，27: 36-41。
2. 行政院衛生署中華藥典編修委員會。2011。中華藥典。第七版。103-108頁，行政院衛生署食品藥物管理局，台北。
3. 林士鈺、陳繼昌、洪其壁。1981。藥物食品檢驗局調查研究年報，1: 231-233。
4. 行政院衛生署藥物食品檢驗局。1989。眼用製劑之滅菌檢查。七十八年度藥物食品化粧品調查研究報告彙集，69-73。
5. 行政院衛生署藥物食品檢驗局。1994。市售無菌眼用製劑之滅菌檢查。八十三年度藥物食品化粧品調查研究報告彙集，67-69。
6. 葉美伶、賴秀芸、謝榮添。1995。市售眼藥膏滅菌檢查。八十四年度藥物食品化粧品調查研究報告彙集，103-107。
7. 李佳峰、杜慧珍、陳作琳、陳惠芳等。1999。醫院用眼藥水及眼藥膏之滅菌檢查。藥物食品檢驗局調查研究年報，17: 86-90。
8. 葉美伶、邱怡寧、許鳳麟、許家銓等。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。

A Survey on the Sterility of Steroid Eye Drops in Taiwan

YU-CHI HSIEH, HUEY-JEN DUH, KUAN-SUNG HUANG,
LI-LIN HUANG, CHANG-WEN CHI, YI-CHEN YANG,
YA-MIN KAO AND HWEI-FANG CHENG

Division of Research and Analysis, TFDA

ABSTRACT

Steroid eye drops are prescribed for the treatment of inflammation and postoperative recovery. The patient may be immunity depressed around affected place of eye. If the prescribed steroid eye drop is not sterile, it may cause severe damage on eye. In order to ensure the safety of medication, this study aimed to investigate the sterility of steroid eye drops. Fifty seven steroid eye drops (37 were domestic and 20 were imported products) which mainly contained betamethasone, fluorometholone, prednisolone or dexamethasone as drug facts were collected by local health authorities from hospitals, pharmacies and manufactories in Taiwan in 2015. The sterility test was conducted according to the seventh edition of Chinese Pharmacopoeia of Taiwan. The results showed all of the samples were qualified for the sterility test. However, 20.8% samples failed to comply with their labeling requirements such as incomplete addresses and names under Pharmaceutical Affairs Act. The report of this study had sent to local health authorities for reference, and requested the suppliers and manufactures to recall or correct their products for the purpose of public health protection.

Key words: steroid, eye drops, sterility test