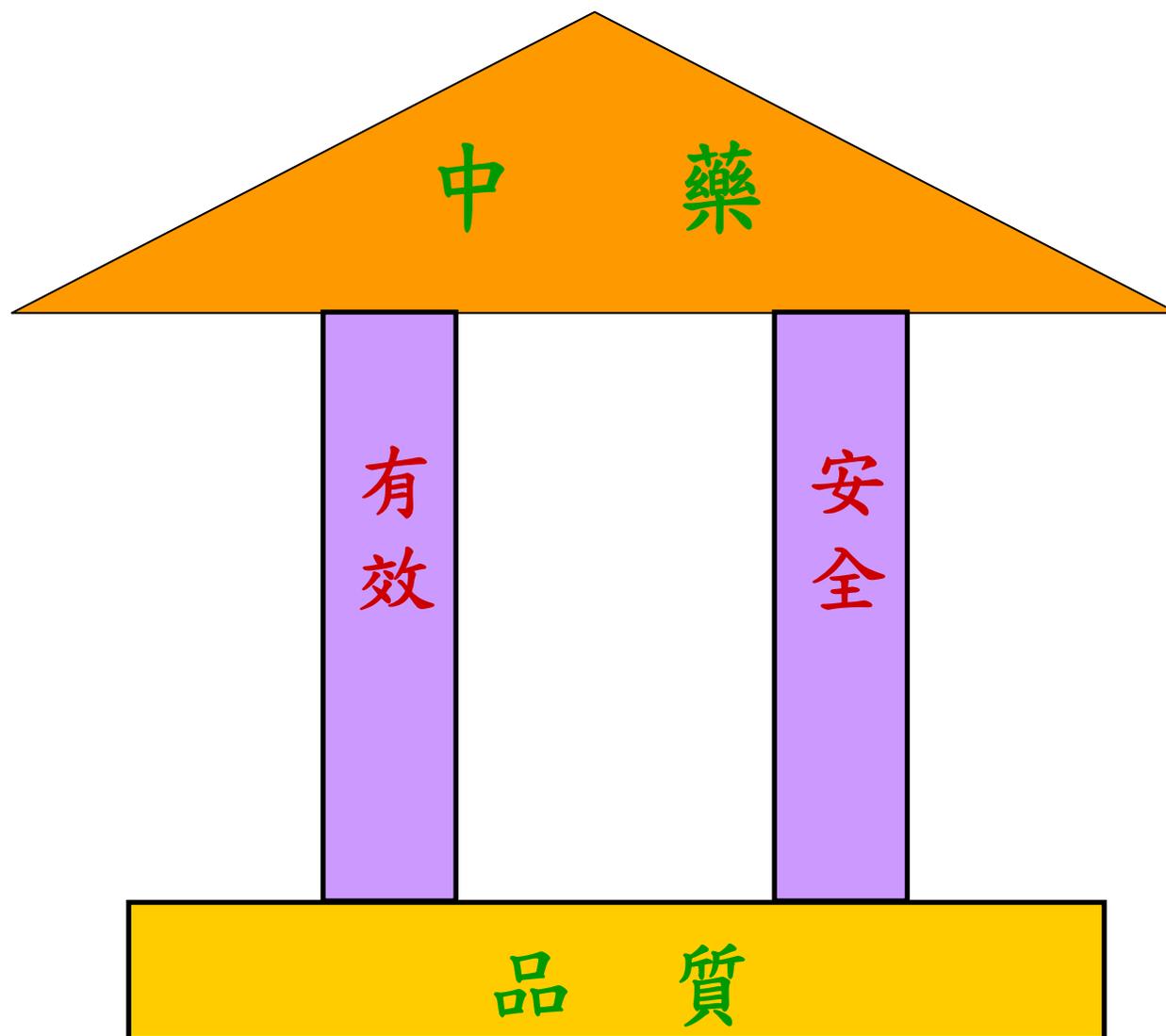


# GMP查廠時有關異常物質 品管相關注意事項

食品藥物管理局

顧祐瑞 博士





特性

標準

中藥品質管制

法規

技術

# 提昇品管能力



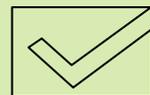
檢驗樣品數



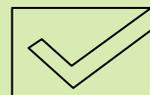
檢驗人力/設備/空間



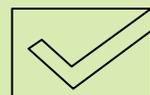
檢驗人員測試能力



檢驗技術開發能力(審查檢驗報告能力)



檢驗能力驗證



投入費用 ICP-OES 220-250萬



GC/MS 210-220萬



HPLC(黃麴毒素)200萬，二手60-70萬

# 中西藥廠異同

- 原料差異(物性、化性)
- 製程差異(濃縮製劑、丸劑、碎片劑)
- 品質管制差異(技術性、複雜性)

# 異常物質品管

- 中藥污穢物質
- 夾雜物
- 支援系統(清淨度、水質)
- 馬兜鈴酸、非藥用部位
- 交叉污染

# 中藥污穢物質

- 重金屬
- 農藥
- 微生物
- 黃麴毒素
- 二氧化硫

# 中華中藥典

行政院衛生署 公告

●發文日期：中華民國九十三年三月九日

●發文字號：署授藥字第0930000936號

●主旨：公告「中華中藥典」，如附件，自九十二年五月一日起實施。

依據：藥事法第四十二條第二項。

公告事項：

一、 「中華中藥典」係由行政院衛生署中華藥典編修委員會中藥集小組編纂，內容收載二〇〇種中藥材品項，凡供製造、輸入之中藥材倘未收載於中華藥典者，其品質與規格須符合本公告「中華中藥典」之規定。

二、 尚未收載於「中華藥典」及「中華中藥典」之藥材，仍應依藥事法相關規定，確保其品質及規格，以保障民眾用藥安全。

# 中華中藥典

- 法定中藥材：

(一)凡本中藥典正文所載之中藥材，其製造、買賣及調配以供醫療、保健之用時，所有鑑別試驗、性狀、雜質檢查及含量標準等均應符合本中藥典之規定。

# GMP查廠時有關異常物質品管 之缺失

1. 微生物管制之缺失
2. 重金屬管制之缺失
3. 異常物質管制之缺失
4. 水質管制之缺失
5. 委託檢驗之缺失
6. 污穢物質檢驗之缺失
7. 雜質檢驗之缺失

# 微生物管制之缺失

- 欠缺無菌操作室之使用紀錄，請修正。
- 生檢室Laminar flow無法抽氣，其效率應予評估。
- 落下菌監測SOP應予建立。
- 有生檢室但無生檢室使用紀錄、無菌種培養紀錄、亦無購買紀錄，請改善；有培養基銷毀紀錄。
- 微生物檢驗人員接受相關之專業訓練請補正於訓練計畫SOP中。

# 微生物管制之缺失

- 菌種之繼代培養，不宜太多代，請檢討。
- ○○○○（批號：○○○○、○○○○購入、數量○○○○粒）未檢驗微生物，品管主管即判定合格予以放行；經現場查核微生物實驗室各項儀器設備雖設有紀錄本，惟均無使用紀錄，然○○○○（批號：○○○○、○○○○購入）卻有生菌數之檢驗結果（規格為1000個/g以下，檢驗結果為0）。
- 欠缺培養基之配製及銷毀之紀錄，請增訂。

# 微生物管制之缺失

- 微生物限量試驗之標準操作程序 (SOP)，請依據中華藥典第六版附錄執行，請重新檢討修正。
- 微生物檢測方法應依藥典修正，且須加做陽性試驗。
- 微生物檢測應包含陽性及陰性試驗；應制訂菌種出入紀錄表、培養基配製紀錄表及菌種、培養基銷毀紀錄表，並確實記錄之。
- 請補送微生物限量試驗：Autoclave、Incubator使用紀錄，菌種、培養基：(1)購買紀錄(2)配製及銷毀培養基紀錄。

# 微生物管制之缺失

- 膠囊之微生物規格僅訂定總生菌數，請增訂大腸桿菌及沙門氏菌之限量規格。
- 膠囊原料微生物規格未定大腸桿菌、沙門氏菌檢測。
- 碎片劑應依據公告制定微生物限量檢驗規格（如○○○）。

	好氧性微生物總數	酵母菌及黴菌總數	大腸桿菌	沙門氏桿菌
中藥碎片劑型	$\leq 10^7$ CFU/g	$\leq 10^4$ CFU/g	$\leq 10^2$ CFU/g	不得檢出
中藥濃縮製劑	$\leq 10^5$ CFU/g		不得檢出	不得檢出
空膠囊	$\leq 10^3$ CFU/g		不得檢出	不得檢出
澱粉			不得檢出	不得檢出
純淨水	$\leq 10^2$ CFU/ml			

# 藥物製造工廠設廠標準

- 第五十五條：產品應視檢驗需要，設置生菌數試驗或其他微生物檢驗所必需之場所、設施及設備，並備有相關培養基及對照菌種。微生物檢定所需之菌種、培養基，應妥為維護。
- 第五十八條：中藥廠各部門之負責人、督導人員及員工，應具有適當之學識經驗，並接受參與執行本章規定之實務訓練；微生物檢驗人員，應接受相關之專業訓練。

# 紀錄

- 冰箱、無菌操作台、生檢室、Autoclave、Incubator使用紀錄
- 培養基、菌種購買紀錄
- 菌種培養、配製銷毀繼代培養紀錄
- 培養基效能測試紀錄

# SOP

- 生檢室作業規範
- 人員進出規定
- 清潔及使用注意事項
- 滅菌法
- 無菌操作技術
- 滅菌確效
- 落菌試驗操作
- 菌株活化轉接
- 試驗菌種轉接
- 菌種保存

# 鑑別試驗法

- 總生菌數
- 酵母菌及黴菌總數
- 大腸桿菌
- 沙門氏桿菌
- 好氧性為生物總數
- 綠膿桿菌
- 金黃色葡萄球菌

# 重金屬管制之缺失

- 重金屬檢查法之灰化溫度不宜設範圍500~600°C，應設單一溫度。
- 重金屬方法SOP，第一法中有正文規定處應修正；灰分溫度500°~600°擇一；
- 總重金屬檢驗不宜以分項重金屬檢驗代替。（如炙甘草）
- 砷檢查法無書面標準作業程序。



# 重金屬檢驗

## 比色法

原理：重金屬(Pb, Cu, Cd, Zn, Bi, Hg, As, Ni, Co, Sb, Sn等)離子在醋酸酸性下與 $H_2S$ 、 $Na_2S$  TS呈色，並與一定量之Pb標準溶液生成之PbS之顏色做比較，以ppm表示

# 重金屬管制之缺失

- 丸、散、碎片劑型之半成品或成品檢驗，應檢驗總重金屬。
- 品管標準作業程序之重金屬檢驗項，缺乏檢驗方法內容描述，請修正。
- 請重新修正總重金屬試驗法之SOP(呈色劑之指定)。
- 重金屬規格應修正或建立第2種方法。

表1. 中藥製劑規格及試驗方法必須記載之項目及內容表

項 目 必 要 性	性 狀	一 般 檢 查								鑑 別	雜 質 檢 查					含 量 測 定				
		重 量 差 異	崩 散 度	平 均 重 量	pH 值	比 重	尺 寸	其 他	乾 燥 減 重		重 金 屬	總 灰 分	酸 不 溶 性 灰 分	其 他	水 抽 提 物	稀 醇 抽 提 物	含 糖 量	含 醇 量	其 他	
丸 劑	○	○	○	○	△	×	×	△	○	△	○	○	○	△	△	△	×	×	△	
錠 劑	○	○	○	○	△	×	×	△	○	○	○	○	○	△	○	○	×	×	△	
散 劑	○	○	×	○	△	×	×	△	○	○	○	○	○	△	○	○	×	×	△	
膠 囊 劑	○	○	○	○	△	×	×	△	○	○	○	○	○	△	○	○	×	×	△	
碎 片	○	○	×	○	×	×	×	△	○	○	○	○	○	△	○	○	×	×	△	
滋 膏 劑	○	○	×	○	△	×	×	△	○	×	○	×	×	△	×	×	×	×	△	
糖 漿 劑	○	○	×	○	○	○	×	△	○	×	○	×	×	△	×	×	○	×	△	
內 服 液 劑	○	○	×	○	○	○	×	△	○	×	○	×	×	△	×	×	○	×	△	
含 藥 酒 劑	○	○	×	○	×	○	×	△	○	×	○	×	×	△	×	×	×	○	△	
糖 衣 錠 丸 劑	○	×	○	○	△	×	×	△	○	×	○	○	○	△	△	△	×	×	△	

○:原則上要記載

△:必要時記載(可依檢驗者記載之)

×:不必記載

# 重金屬檢查法

- 第一法應用於依規定配製之檢液為無色之物質。
- 第二法應用於有色物質，固定油、揮發性油及生成重金屬硫化物時之沈澱作用受到干擾之物質。
- 第三法適於用氫氧化鈉試液溶解可得無色溶液之物質。

# 異常物質管制之缺失

- ○○○(○○○)未做馬兜鈴酸HPLC檢驗。
- ○○○檢驗SOP應定馬兜鈴酸之HPLC檢驗。
- ○○○SOP應增訂馬兜鈴酸HPLC檢驗。
- ○○○，原料檢驗規格建議加做馬兜鈴酸陰性試驗。
- ○○○原料藥材檢驗規格欠缺馬兜鈴酸檢驗規格及方法，請增訂。

# 異常物質管制之缺失

- 馬兜鈴酸檢驗，標準品溶液配製不合理（如：○○○等），請修正之。
- 馬兜鈴酸I標準品濃度請參照公告制訂。
- ○○○基原仍使用馬兜鈴科植物，應修正。

# 中華中藥典

- 川木通：為毛茛科Ranunculaceae 植物繡球藤（四季牡丹）*Clematis montana* Buch. - Ham. 或小木通*Clematis armandii* Franch. 之乾燥莖
- 木香：為菊科Compositae 植物木香 *Aucklandia lappa* Decne. 之乾燥根。
- 木通：為木通科Lardizabalaceae 植物五葉木通*Akebia quinata* (Thunb.) Decne.、三葉木通*Akebia trifoliata* (Thunb.) Koidz. 或白木通*Akebia trifoliata* (Thunb.) Koidz. var. *australis* (Diels) Rehd. 之乾燥藤莖
- 細辛：為馬兜鈴科Aristolochiaceae 植物北細辛*Asarum heterotropoides* Fr. Schmidt var. *mandshuricum* Kitag.、華細辛*Asarum sieboldii* Miq. 或漢城細辛*Asarum sieboldii* Miq. var. *seoulense* Nakai 之乾燥全草。

## 行政院衛生署 公告

●發文日期：中華民國九十三年二月二十七日

●發文字號：署授藥字第0930000756號

●主旨：公告細辛中藥材暨其製劑之相關管理規定，自公告日起實施。

依據：藥事法第三十九條及第四十二條 公告  
事項：

一、細辛中藥材 (一)藥用部位由全草改用根部，並依本公告之檢驗規格及方法檢驗合格後，始得供製造及調劑。(二)上開檢驗規格及方法，係參照日本藥局方第十四版訂定(如附件)。

二、含細辛製劑 (一)濃縮製劑：製程以水煎煮方式製造；成品依廠內既定之HPLC檢驗方法檢驗合格後，始得販售。(二)傳統製劑(丸、散、膏、丹)、內服及外用液劑：細辛原料藥材應經水煎煮，或採用單味濃縮細辛製劑，與其他原料藥材合併製造；成品依廠內既定之HPLC檢驗方法檢驗合格後，始得販售。(三)藥品許可證「藥品類別」項，維持原核准內容。(四)廠內既定之成品檢驗規格應留廠備查，俟該藥品許可證有效期間屆滿，申請展延時併送其成品檢驗規格及成績書二份到本署中醫藥委員會核備。

三、含細辛之市售產品經檢出含馬兜鈴酸者，應依藥事法相關規定論處。

## 細辛中藥材檢驗規格及方法

### 馬兜鈴酸之含量測定方法：

依據：日本藥局方第十四版p.1229參考資料

檢品配製：取2.0 g粉末，加75 %的甲醇溶液50 mL，震盪15分鐘（如使用超音波震盪20分鐘），過濾後供作檢品溶液。

標準品配製：精秤X mg(1)馬兜鈴酸（相當於10 mg的馬兜鈴酸I），溶於75 %甲醇溶液定容至200 mL。取此溶液2 mL，再以75 %甲醇溶液定容至250 mL，供作標準品溶液。

### 操作方法：

#### 高效液相層析之條件

層析管：octadecylsilanized silica gel，5  $\mu$ m，內徑4.6 mm x 250 mm。

管柱溫度：25~40°C。

檢測波長：UV 400nm。

移動相：0.05 mol/L NaH<sub>2</sub>P<sub>0</sub>4 (H<sub>3</sub>P<sub>0</sub>4 2mL)(2)與CH<sub>3</sub>CN以11：9的比例混合。

流速：1 mL/min。

#### 鑑別及含量測定

分別取10  $\mu$ l的檢品溶液及標準品溶液，以高效液相層析儀分析，與標準品溶液層析圖譜比對，檢品溶液層析圖譜中，與馬兜鈴酸I標準品滯留時間相對應處，未顯現波峰，則此檢品應可接受；若與馬兜鈴酸I標準品滯留時間相對應處顯現波峰，必須另以不同條件重覆試驗，若檢品溶液層析圖譜中，與標準品溶液層析圖譜馬兜鈴酸I之滯留時間相對應處不再顯現波峰，則此檢品應可接受。

註1：X mg = 10 x 100/F，其乘數為標準品瓶上標示馬兜鈴酸I的含量(%) 30

註2：取7.8g NaH<sub>2</sub>P<sub>0</sub>4 和 H<sub>3</sub>P<sub>0</sub>4 2 mL 加水至 1000 mL。

# 中華中藥典

## 薄層層析法（馬兜鈴酸I & II）

- 川木通
- 木通
- 木香
- 防己（中藥典無此品項）

# 異常物質管制之缺失

- ○○○原料規格（○○○）馬兜鈴酸檢驗應附圖譜，以資對照。
- ○○○欠缺馬兜鈴酸檢驗之HPLC圖譜。
- 馬兜鈴酸未附圖譜；
- ○○○之master file，因處方中有○○○藥材，應附馬兜鈴酸之LC圖譜。

# 藥物製造工廠設廠標準

- 第八十三條：中藥廠所製作之檢驗紀錄，應記載所有為確定是否符合既定規格與標準之檢驗所得數據，並包括下列事項：
  - 一、樣品之取樣地點、數量、批號或其他明確之代號、取樣日期、樣品化驗完成日期。
  - 二、所有檢驗方法之依據。
  - 三、每一檢驗所用樣品之重量或容量。
  - 四、每一檢驗過程所產生數據之完整紀錄，包括儀器輸出之圖表及光譜，並明確標記所檢驗之原料、產品容器、封蓋、半製品、中間產品或產品及其批號。
  - 五、有關檢驗之所有運算紀錄。
  - 六、檢驗結果之紀錄及其與既定規格相比較所作之判定。
  - 七、每一檢驗操作者之姓名及日期。
  - 八、校核者簽名認定已檢視原始紀錄之精確性、真實性及符合既定之規格

# 水質管制之缺失

- 水質檢驗作業程序書之純水部分已不符現況，請修正。
- 水質檢測頻率為半年過長。
- 純水取樣(SOP ○○○○)，取樣時機應予制定。
- 純水（包括所購買實驗用之罐裝純水及純水製造機製造之純水）之水質檢驗請參考中華藥典之檢驗規格，確實執行檢驗。
- 水質微生物限量試驗已檢驗，惟部份報告未填寫。

# 水質管制之缺失

- 中央空調、水質檢測等作業程序書應制訂檢測、保養、校正等品項，並訂定時間，亦應確實記錄、檢附成績書。
- 水質監測SOP應予建立。

# 藥物製造工廠設廠標準

- 第四十五條：中藥廠應視作業需要設置一般用水處理、純淨水處理、鍋爐或蒸餾水製造設施。供水設施，應避免污染產品。

# 委託檢驗之缺失

- 有機氯劑、重金屬與黃麴毒素等委託檢驗，需向中醫藥委員會申請備查。
- 重金屬及有機氯劑雖已與委託實驗室完成合約手續，仍須向行政主管機關申請核備。
- 簽訂委託試驗合約仍請儘快向衛生署報備並執行之。
- 中藥材之汙穢物質皆未辦理委託檢驗。

# 委託檢驗之缺失

- 購入之中藥材（原料），仍應依制訂之原料檢驗規格做檢驗，廠商提供之成績書應僅供參考；倘未有相關之檢驗設備，應委託合格之檢驗機構或GMP藥廠檢驗，並依規定向主管機關申請；請儘速依規定辦理，始後續之複查。
- 原料檢驗SOP中有關污穢物質檢驗不宜由供應商提供，應由藥廠抽樣後送驗。

# 委託檢驗之缺失

- 應增訂委託檢驗程序之SOP。
- 原料檢驗管制作業基準(QC- ○○○)請補委託檢驗之機制。
- 委託檢驗管理規定之依據請修正為藥物委託製造及檢驗作業準則(非國內藥廠辦理委託檢驗之準則)。另外委託檢驗過程及項目請一併修正。

# 藥物製造工廠設廠標準

- 第五十五條：中藥廠對於各產品應依其原料、產品容器、封蓋、半製品或中間產品及產品既定規格檢驗之需要，設置檢驗部門及適當檢驗設備。但依藥物委託製造及檢驗作業準則規定，委託經主管機關認可之單位檢驗，並出具確切證明者，得免設置。

# 藥物製造工廠設廠標準

- 第六十二條：一、每一原料應予檢驗，確定其符合書面規格。但除鑑別試驗外，得視供應商所提供檢驗報告之可靠性為評估後，酌予減免。

## 藥物及化粧品認證實驗室一覽表

認證編號	實驗室名稱	實驗室資料	初次通過日期	檢驗項目	公告資訊
○○	○○股份有限公司	地址：	○○	防腐劑（苯甲酸、己二烯酸、去水醋酸、Paraben、水楊酸）、對苯二酚、甲醇、氯仿、燙髮劑之pH、鹼度、TGA、溴酸鉀（化粧品）	
			○○	水分、內毒素（抗生素） 黃麴毒素、殘留農藥（中草藥材） 重金屬（中藥材） 西藥定性90項、減肥藥定性4項、壯陽藥定性7項（中藥材及健康食品） 重金屬、總生菌數（化粧品）	
○○	○○有限公司	地址：/	○○	總生菌數、金黃色葡萄球菌、綠膿桿菌、大腸桿菌（化粧品）	

# 污穢物質檢驗之缺失

- ○○○、○○○等濃縮製劑請儘速依99年5月28日署授藥字第0990003141號公告規定修正相關規格限量。
- 污穢物質均未依公告修訂SOP並執行檢驗(如○○○等)，也未辦理委託檢驗。
- 原料(藥材)檢驗SOP應依公告，增訂污穢物質檢驗項目，如甘草、肉桂、人參。並確實執行檢驗或委託檢驗。
- 中藥材污穢物質限量已經由中醫藥委員會提請衛生署公告實施，廠內所有原料規格在公告品目內之藥材請變更、增加檢驗規格。

# 污穢物質檢驗之缺失

- ○○○○應比照○○○○執行污穢物質檢測，經炮製之藥材亦應比照原藥材做檢驗。
- ○○○○應比照○○○○、○○○○應比照○○○○作污穢物質檢驗。

# 中華中藥典

- (四)各種藥材均於**基原**項下記載其原植物或原動物之學名及其所隸屬之科名，並說明**藥用部分**等。
- (八)藥材外部黏附之無機物，經測定為**酸不溶性灰分**，除另有規定外，不得超過藥材重量之**2 %**。

# 雜質檢驗之缺失

- 原料檢驗規格如有制定夾雜物檢查者，應確實執行。
- ○○○之雜質檢驗應予執行。

# 法定中藥材

- (六)藥材不得黏附致病微生物，並不得混有昆蟲，其他動物殘渣及其分泌物及類似之他種藥材，更不得混有劇毒之他種藥材。其色澤及臭味均應純正，並不得發黏、生黴或呈腐敗現象。
- (八)藥材外部黏附之無機物，經測定為酸不溶性灰分，除另有規定外，不得超過藥材重量之2 %。

# 含量測定、雜質檢查及其他規定

- (一)本中藥典所規定含量測定、雜質檢查及其他規定等方法均為法定方法，作為測定藥材標準之依據。倘經確認其他方法之準確度與本中藥典相同者亦得酌予應用。如有法律上之爭執時，則以本中藥典之方法為標準。
- (三)含量測定、雜質檢查及其他規定等項下所規定檢品之數量，均應精確稱取或量取。所取數量可酌予增減，然其差額不得超過規定量之10 %。

# 中華中藥典內收載之中藥材規格

柴胡	所含柴胡莖及葉不得超過10 %。
丁香	花梗外不得超過1.0 %
山茱萸	果柄及其他夾雜物不得超過2.0%
連翹	夾雜物-青翹不得超過3 %，老翹不得超過9.0 %
番瀉葉	葉軸及果實不得超過5.0 % 以外之異物不得超過1.0%
酸棗仁	內果皮(核殼)不得超過5 %
遠志	本品所含莖及其他夾雜物不超過10.0 %

# 中華中藥典內收載之中藥材規格

白果	二氧化硫殘留量不得高於500 ppm
山藥	二氧化硫殘留量不得高於500 ppm
百合	二氧化硫殘留量不得高於500 ppm

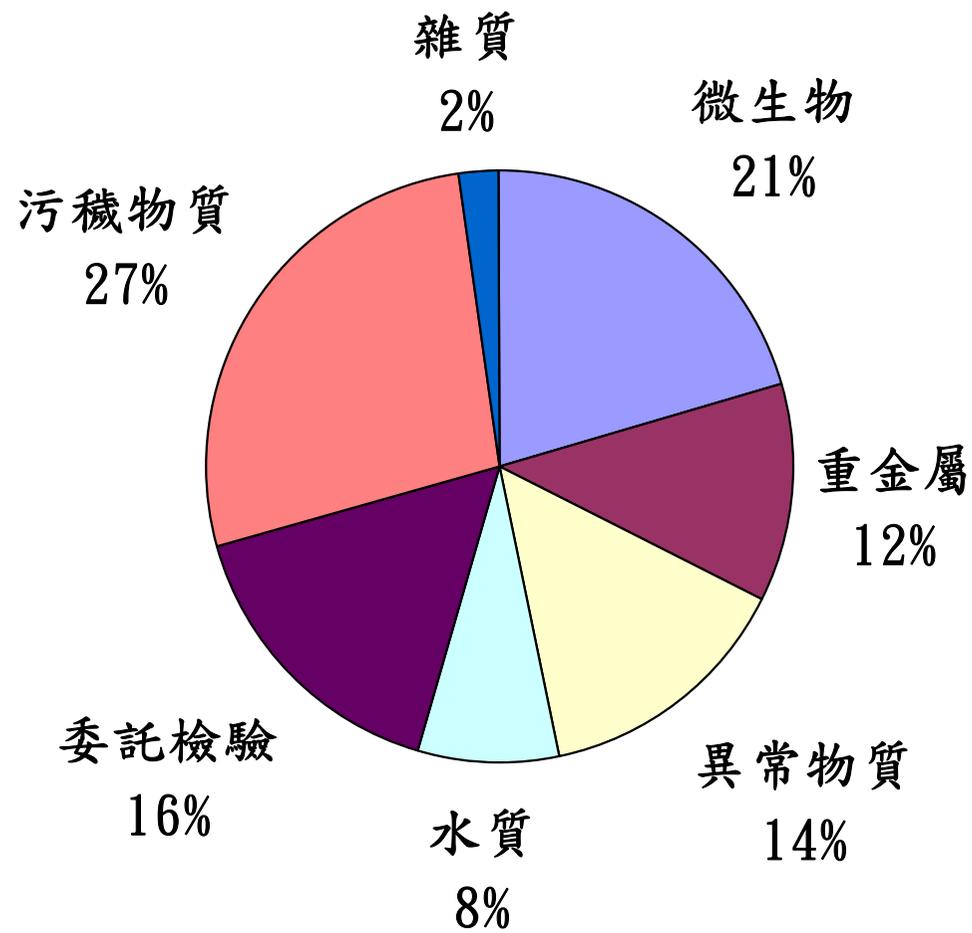
### 三、夾雜物檢查法

生藥中混雜之夾雜物大致包括下述二種：

- (1) 生藥原動植物之不合規定藥用部分。
- (2) 與該生藥完全無關之其他動植物雜質，或其分泌物。檢查時可採樣25~500 g，平鋪成一薄層，用鑷子將所含夾雜物儘量剔出，稱其重量，計算其百分率即得。如為粗粒或體積較大之生藥，應取樣品500 g 檢查之。

# 藥物製造工廠設廠標準

- 第四十條：中藥廠兼製環境衛生用藥者，其環境衛生用藥之製造、加工、分裝作業場所及原料倉庫，應與藥品製造、加工、分裝作業場所距離八公尺以上。中藥廠兼製含藥物飼料添加物者，其飼料添加物之作業場所應獨立設置。中藥廠利用原有設備兼製食品、化粧品或一般商品者，應避免交叉污染並完成確效。



謝謝大家

敬祝各位健康快樂