



## 歐盟 EMA 於 2014 年 2 月發表「植物藥成品(HMPs)及傳統植物藥成品(THMPs)於微生物方面的考量」觀點討論

發表單位： 歐盟 EMA  
發表時間： 2014/2/19  
類別： Reflection paper

摘要整理： 黃孟雯  
內容歸類： 化學製造管制  
關鍵字： 植物藥成品、傳統植物藥成品、植物藥藥材、植物原料藥、品質、微生物、微生物去汙染

資料來源：[Draft reflection paper on microbiological aspects of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products](#)

- 重點內容：
1. 與化學原料藥相比，天然的植物藥藥材通常含有較大量的微生物。微生物及其可能產生的孢子和具毒性的黴菌毒素(toxic mycotoxins)，皆可能遺留在植物原料藥或植物藥成品中，其中孢子和黴菌毒素較不容易消除。
    - (1) 本文主要在於指導植物藥藥材(herbal substances)、植物原料藥(herbal preparations)及植物藥成品(herbal medicinal products, HMPs)經由預防措施及去汙染過程以限制微生物汙染的方法。
    - (2) 本文不適用於無菌製劑及無菌操作。
  2. 法規方面必須符合 GACP 及 GMP 規範，以確保成品中的微生物品質是可接受的，微生物品質不能僅在最後測試時管控，應從起始物至成品建立完整的管控。管控方式之評估依個案而定。
  3. 微生物對於植物藥成品的影響：
    - (1) 致病微生物產生用藥風險。
    - (2) 孢子：某些革蘭氏陽性細菌暴露在惡劣的環境下會形成內孢子(endospores)，待處於適合的環境時，內孢子將萌發。
    - (3) 物化性質：某些微生物可能會改變植物藥的物化性質，例如：可能改變成分影響藥品品質、分解活性成分導致療效降低、藥品外觀性狀改變、pH 值改變導致防腐劑功能受影響等。
    - (4) 產生具毒性之黴菌毒素。
    - (5) 通常病毒不列入考量。
  4. 採用預防措施使微生物汙染的可能性降至最低，如下：
    - (1) 植物藥藥材：適當的種植環境可以避免不必要的微生物汙染，如作為肥料的糞便須經過處理並避免使用人糞、避免在水分充足的狀態下採收植物。



- (2) 植物原料藥：藥材處理過程及包材使用應全程管控，如含水量、防腐劑有效性、蒸餾或萃取的操作時間、溫度及溶劑殘留量等。
- (3) 植物藥成品：處理原則與植物藥藥材、植物原料藥相同，賦形劑的微生物污染應列入考量。
5. 對於減少微生物污染所使用的方法：去污染過程及使用方法須提供完整的合理性說明，須確認去污染的方法不會導致植物藥材料的化學組成改變、成品中不會殘留有毒物質。
  - (1) 去污染方法：萃取方法本身、使用乙醇處理、熱處理之乾燥或蒸氣、薰蒸、輻射、凍乾、高壓、快速降壓控制(instant controlled pressure drop)、使用酸性或鹼性化學物質處理、防腐劑處理及其他方法。
    - a) 植物藥藥材：去污染的方法除了根據植物藥藥材的特性去選擇外，亦須將植物藥藥材之後的使用方式列入考量。
    - b) 植物原料藥：本節簡述去污染方法的優缺點。
    - c) 植物藥成品：微生物品質由起始物及製程決定，遵循 GACP 及 GMP 的規範，應較不需要經過微生物去污染的方式處理成品
6. 植物藥藥材、植物原料藥及植物藥成品的測試方法
  - (1) 微生物限量分析方法：參考 EP 2.6.12、2.6.13、2.6.31 及 5.1.6 章節；如非藥典方法，應提供詳細分析方法及確效資料。
  - (2) 微生物限量試驗的規格設定應包含 TAMC、TYMC 及特定微生物項目(可參考 EP)，或提供規格合理性說明。受黴菌毒素污染之風險須進行完整評估。乾燥減重、含水量或水活性測試可以考慮列入風險評估，但這些項目並不能用於取代微生物污染的測試。本文分項說明下列測試項目之考量。
    - a) 微生物限量合格標準：
      - i. 植物藥成品：參考 EP 5.1.8 及 5.1.4 章節。
      - ii. 植物藥藥材及植物原料藥的微生物限量試驗目前 EP 尚未收載合格標準，可先參考已出版之相關文件"Questions & Answers on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products" (EMA/HMPC/41500/2010 current revision) 及 "Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products" (EMA/CPMP/QWP/2820/00 Rev. 2)。
    - b) 黴菌毒素：參考 EP 2.8.18 及 2.8.22 章節。
    - c) 乾燥減重、含水量或水活性：
      - i. 根據植物藥藥材或植物原料藥不同的特性，含水量試驗方法





- 分為數種，如 EP 2.5.12、2.8.5、2.2.13 及 2.5.12。
- ii. 植物藥材料中的水活性數值可作為預測微生物生長的指標，微生物增生所須的最低水活性數值依不同微生物而定。
  - d) 乙醇：參考 EP 2.9.10。
  - e) 防腐劑：參考 EP 5.1.3；放行試驗及安定性試驗中應執行防腐劑鑑別及含量試驗；某些情況下，防腐劑含量試驗可以於製程管制中測試，以取代於放行試驗中執行，但仍應列入規格中。
  - f) 薰蒸劑殘留
  - g) 輻射殘留
- (3) 測試頻率-放行試驗及安定性試驗：可先參考已出版之相關文件 "Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products" (EMA/CPMP/QWP/2819/00)、"Questions & Answers on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products" (EMA/HMPC/41500/2010 current revision) 及 "Quality of medicines questions and answers: Part 1 (Active Substance-Starting materials of herbal origin)"。
- a) 植物藥藥材：原則上須例行測試微生物試驗。
  - b) 植物原料藥：可提供科學資料以評估微生物試驗測試頻率。
  - c) 植物藥成品：原則上須例行測試微生物試驗，但若製造前進行測試各組成成分且經確效證明製程中並無顯著微生物汙染的風險，可不須逐批測試(參考 ICH Q6A decision tree #8)。