

糾 正 案 文

壹、被糾正機關：衛生福利部食品藥物管理署。

貳、案由：衛生福利部食品藥物管理署未能積極主動究明「永豐」生理食鹽水注射液染菌根本緣由；又輕忽 PIC/S GMP 製藥廠嚴重違規案例矯正措施之複查工作，容任攸關藥物品質安全管控之造假與陳述不實行為卻束手無策；且未確依允諾改正擬將未落實藥品製造監管職責之監製藥師，依法予以移送懲戒等情，經核均有疏失，爰依法提案糾正。

參、事實與理由：

國內老牌藥廠永豐化學工業股份有限公司(下稱永豐公司)甫於民國(下同)103年9月通過衛生福利部(下稱衛福部)食品藥物管理署(下稱食藥署)【均於102年7月23日由原行政院衛生署(下稱原衛生署)食品藥物管理局(下稱原食藥局)改制】PIC/S GMP¹之高規格認證，惟104年5月18日卻發生該公司生產之生理食鹽水注射液疑似遭細菌污染，致12名患者出現集體發燒之不良反應，危害民眾健康與安全等情。案經向衛福部食藥署調閱相關卷證資料，諮詢專家學者意見，並詢問該署相關主管人員，茲已釐清案情竣事，爰臚述其涉及違失部分如下：

一、衛福部食藥署未能積極主動究明「永豐」生理食鹽水注射液染菌根本緣由，僅以處分該公司暫停製造販售

¹行政院衛生署於98年7月30日公告，藥廠於104年1月1日後須符合「國際醫藥品稽查協約組織」(The Pharmaceutical Inspection Convention and Co-operation Scheme，簡稱PIC/S)之國際藥品優良製造標準(Good Manufacturing Practice，簡稱GMP)方可在台製造及販售，藉以提升國內製藥品質、確保國人用藥安全及提升國內製藥產業的國際競爭力。

此劣藥方式消極應對，無助於澈底釐清事件真相及防杜嗣後類案之再發生，洵有欠當：

- (一)按「永豐公司生產之生理食鹽水注射液疑似遭細菌污染」事件(下稱本事件)造成臺北榮民總醫院 12 名患者出現集體發燒之不良反應，嗣經食藥署檢驗確認遭受皮氏羅爾斯頓氏菌(*Ralstonia pickettii*)²污染，足見該批生理食鹽水注射液之生產過程滅菌不完全，核屬藥事法第 21 條第 3 款³所稱之「劣藥」及食藥署稽查 GMP 藥廠之缺失分級與定義(如附件 1)所指「已生產出對人體有害之產品」之嚴重缺失，彰然明甚。
- (二)食藥署接獲臺北榮民總醫院通報本事件後之處置措施：
- 1、於 104 年 5 月 18 日函知業者限期回收涉案產品(批號 273A79D)，並責請廠商立即停止該生產線(每天約可生產 8 萬支生理食鹽水)之生產作業，以進行全面性調查。
 - 2、分別於 104 年 5 月 18 日、27-28 日啟動 GMP 機動查廠及抽驗產品攜回檢驗：
 - (1)經抽驗廠內產品，發現該涉案批號產品之無菌試驗結果判定不合格，且經菌種鑑定為 *Ralstonia pickettii*。
 - (2)由於業者生產生理食鹽水注射液時，在無菌填充過程中並未經最終加熱處理，所以殘留微生物、細菌的風險較高。
 - (3)發現其無菌過濾程序中，存有增加產品被污染的高風險。
 - <1>濾膜完整性試驗儀之 0.22 μ m 氣體過濾器僅

²健康人不容易被該菌感染，免疫力差的民眾一旦感染，可能導致敗血症、菌血症、肺炎等。

³藥品中一部或全部含有污穢或異物者。

於肉眼觀察有潮濕時更換且未留有更換紀錄。

<2>在無菌充填生產線上，更換使用雙層濾膜時，未按照 GMP 規定留存完整的確效紀錄。部分批號產品過濾前之濾膜完整性試驗重複檢測至符合規定，且試驗結果不合格時，未留有紀錄。(經追查永豐公司在 104 年 1 月的濾膜確效測試失敗，但卻沒留下任何紀錄，判定嚴重違反 GMP 規定)

<3>多批產品之過濾前負荷菌檢驗，於第一道 0.22 μ m 濾膜過濾後負荷菌結果高於過濾前，未進一步調查。

<4>濾膜完整性試驗係以藥液進行試驗，僅依濾芯原廠 COA 規格(<13.3 ml/min)訂定試驗規格，未考量產品之特性。

3、復於 104 年 6 月 2 日函知業者限期回收涉案生產線所有產品，相關異常原因調查及矯正預防措施經食藥署核可，涉案生產線方可恢復生產。

(三)本事件後續調查進展情形：

1、永豐公司就本事件於 104 年 6 月 18 日檢送調查報告及矯正預防措施(如附件 2)至食藥署。

2、目前食藥署推測本事件異常原因可能是永豐公司該條無菌充填產線的流水系統遭污染。

(1)美國 1983、1998 年也曾發生蒸餾水遭冷卻系統的自來水污染情況。

(2)因無菌充填生產過程須經由孔徑微小的濾膜過濾掉微生物、雜質，而該署先前調查發現永豐公司在無菌過濾程序中，確實存有增加產品被污染的高風險重大缺失。

3、永豐公司所提出無菌保證之相關證明及矯正預防

措施等資料，尚待食藥署審核當中。

- (四) 綜上，食藥署在本事件發生已逾 4 個月後，仍未能積極主動派員介入實地調查，以究明「永豐」生理食鹽水注射液染菌途徑，僅消極以暫停製造、回收劣質產品方式應對。倘但憑前述美國既往經驗擅加臆斷為水污染事件，抑或片面採信廠商自行調查總結報告推測之詞來敷衍了事，而不實際做科學驗證揪出明確污染管道，恐將形成「事出有因，來源不明」之懸案，無助於澈底釐清事件真相及防杜嗣後類案之再發生，洵有欠當。

二、衛福部食藥署輕忽 PIC/S GMP 製藥廠嚴重違規案例矯正措施之複查工作；容任攸關藥物品質安全管控之造假與陳述不實行為卻束手無策，難以遏止不肖廠商投機取巧，重複違規之歪風，殊有可議：

- (一) 為確保藥品製造品質，藥事法第 57 條第 2 項⁴明文規定藥品製造必須符合藥品優良製造準則。食藥署在藥事法之授權下，已建立藥廠檢查制度，並自 99 年起，依國際 GMP 標準 (PIC/S GMP) 進行查核，且藥廠需於 103 年 12 月 31 日前全面完成符合 PIC/S GMP，相關規範並完成修法，西藥廠的管理與查核皆符合 PIC/S 組織的要求；故在執行面部分，食藥署執行 GMP 查廠時，查核範圍包括品質管理、組織與人事、廠房設施與設備 (含倉儲管理)、文件、生產、品質管制、委受託製造與檢驗、申訴與產品回收及自我查核等項。又依據藥事法第 71 條⁵及「藥

⁴ 藥物製造，其廠房設施、設備、組織與人事、生產、品質管制、儲存、運銷、客戶申訴及其他應遵行事項，應符合藥物優良製造準則之規定，並經中央衛生主管機關檢查合格，取得藥物製造許可後，始得製造。但經中央衛生主管機關公告無需符合藥物優良製造準則之醫療器材製造業者，不在此限。

⁵ 衛生主管機關，得派員檢查藥物製造業者，販賣業者之處所設施及有關業務，並得出具單據抽驗其藥物，業者不得無故拒絕。但抽驗數量以足供檢驗之用者為限。藥物製造業者之檢查，必要時得會同工業主管機關為之。

物製造業者檢查辦法」規定，對於核准之 GMP 藥廠進行後續追蹤管理，以確保藥廠能持續符合 GMP 之規定，若經查核嚴重違反 GMP 規定者，則可依「違反藥物優良製造準則之裁罰基準」之規定(如附表 1)予以處分，包括罰鍰、公布藥廠名單、改善期間停止其一部或全部之製造、輸入及營業，屆期未改善者不准展延及受理該製造廠之新申請案件，違反 GMP 情節重大者，並得廢止其一部或全部之「藥物製造許可」，並限廠商於期限內改善完成，以確保上市藥品之品質與安全無虞，先予敘明。

(二)第查食藥署提供 102 年~104 年 5 月 PIC/S GMP 藥廠發生嚴重缺失案件之處分情形彙整表(如附表 2)，嗣經本院據以追查其原始查廠稽查紀錄發現：查核缺失事項大多數屬於食藥署稽查 GMP 藥廠之缺失分級與定義(如附件 1)之「涉及產品或數據的不實陳述或造假行為的任何觀察」嚴重缺失，無法落實 PIC/S GMP 之要求，諸如：

- 1、試驗紀錄造假與不實。
- 2、原料之實際庫存量與庫存紀錄差異甚大。
- 3、原/物料之取樣及檢驗作業不實。
- 4、製程確效報告書及檢驗紀錄，貼有便利貼，提供修正意見或數據，並有重新謄寫抽換情形。
- 5、批次製造紀錄預先填寫且製程未依 SOP 執行。
- 6、無菌產品試驗方法與紀錄之無菌保證程度不足，無法確保無菌產品品質。

(三)承上，前述嚴重違反 GMP 情節悉屬廠方相關人員之人為重大疏失，既經食藥署派員赴廠複查確認其已完成相關改善作業，理當不應再出現同樣疏誤；惟揆諸附表 2 所呈現之 18 家次廠商名單當中，便有 4 家廠商(西德有機化學藥品股份有限公司、美西製

藥有限公司、廣得利膠囊股份有限公司、政德製藥股份有限公司) 係再次違規情事，彰顯 PIC/S GMP 製藥廠嚴重違規案例矯正措施(對於預防發生同樣問題所採取的改善措施)之複查工作，並未落實執行。再者，該署亦未能研提「涉及產品或數據的不實陳述或造假行為」之因應方案，實不足以有效嚇阻業者不良的重複違規行為。

(四)總之，食藥署就我國製藥廠皆須符合 PIC/S GMP 標準後所衍生嚴重違規問題束手無策，欠缺有效管控導正機制，容任重複造假或不實陳述等嚴重人為缺失，無法確保藥物品質安全。且對於違規廠商所提報矯正措施之複查工作虛應故事，形同為其「業已完成改善所有缺失」背書，實難以遏止不肖廠商之偷工減料與投機取巧等歪風，殊有可議。

三、衛福部食藥署前曾允諾改正擬將未落實藥品製造監管職責之監製藥師，依法予以移送懲戒，惟揆諸後續違失案例，凸顯藥廠內控機制嚴重失靈卻就監製藥師仍未予課責移送，難辭執法不力之咎：

(一)依據藥事法第 29 條第 1 項規定：「西藥製造業者，應由專任藥師駐廠監製；中藥製造業者，應由專任中醫師或修習中藥課程達適當標準之藥師駐廠監製。」又藥事法施行細則第 9 條規定：藥師執行本法第 15 條第 1 項第 4 款或第 6 款所定藥品或含藥化粧品製造之監製，其職責如下：

- 1、關於申請製造藥品或含藥化粧品查驗登記所需樣品之試製及其品質管制紀錄、檢驗(定)規格、檢驗成績，以及申請書所載原料名稱、分量、製法、效能、用法、用量、配方依據、類似製品之審核事項。
- 2、關於原料、物料之檢查、鑑別及保管技術之指導

事項。

3、關於製造之指導、檢驗設備之維護及建議改良事項。

4、關於製造、加工、品質管制程序及技術之擬訂與作業之監督事項。

5、關於成品庫存、保存之檢查與指導事項。

6、其他有關藥學技術事項。

(二)查本事件業經食藥署檢驗確認係遭受皮氏羅爾斯頓氏菌污染，可見永豐公司生產此批生理食鹽水注射液(批號 273A79D)之製造流程一定有某項環節發生嚴重製程管控疏失使然，而「關於製造、加工、品質管制程序及技術之擬訂與作業之監督事項」乃該公司駐廠監製專任藥師之法定職責，殆無疑義。又本院先前調查「GMP 製藥廠品質控管不周影響民眾用藥安全」案⁶，曾明確指出「食藥局執行藥廠例行檢查作業，卻未能發現其委託代包裝之嚴重違規情節，又未課予 GMP 藥廠藥師第一線督導把關職責，足見藥廠內部、外部之監督機制均有所疏漏。」而於 102 年 3 月間提案糾正原衛生署在案。嗣經衛福部函復本院指稱：「食藥署已將監製藥師是否落實藥品製造之監管職責，納入後續 GMP 查核的重點，若違反相關規定者，將分別依藥事法第 92 條處西藥製造業者 3-15 萬元之罰鍰及依藥師法第 21 條⁷將監

⁶本院 101 年 11 月 20 日院台調壹字第 1010800460 號函派查。

⁷藥師有下列情事之一者，由藥師公會或主管機關移付懲戒：

一、藥師未親自執業而將證照租借他人使用者。

二、業務上重大或重複發生過失行為。

三、明知為偽藥或禁藥而販賣者。

四、利用業務機會之犯罪行為，經判刑確定。

五、藉其藥事專業身分為產品代言，而背書、影射產品具誇大不實之效能，致有誤導消費者誤信廣告內容而購買之虞者。

六、違反藥學倫理規範者。

七、前六款以外之其他業務上不正當行為。

製藥師移送懲戒。」此有相關函文足資佐證。

(三)次查藥物優良製造準則第3條規定：「西藥藥品含外銷專用產品之製造、加工、分裝及包裝、儲存及運銷，應符合中央衛生主管機關參照國際醫藥品稽查協約組織(PIC/S)其規範所訂定之西藥藥品優良製造規範。……」而國際醫藥品稽查協約組織之藥品優良製造指引⁸更明確揭櫫其相關主要原則為：

- 1、第2章人事(PERSONNEL)：一套令人滿意之品質保證系統的建立和維持，以及藥品的正確製造，均仰賴人員。因此，藥廠有責任配置足夠的合格人員。個別工作人員應清楚瞭解其負責之工作並作成紀錄。所有人員均應認知優良製造規範的原則與其息息相關，並接受職前及持續的訓練，包括與工作有關的衛生指導。
- 2、第6章品質管制(QUALITY CONTROL)：品質管制與抽樣、規格與試驗以及組織、文件與放行程序有關，確保必要與相關的檢驗皆已執行，並確保在品質經判斷滿意前，無原物料會被放行供使用，無產品會被放行供銷售或供應。品質管制不侷限於實驗室的作業，而應涉及可能與該產品品質有關的所有決定。將品質管制部門從生產部門獨立出來被認為是品質管制之滿意運作的基礎。

(四)第查食藥署稽查GMP藥廠無法落實PIC/S GMP要求，大多數屬於「涉及產品或數據的不實陳述或造假行為的任何觀察」嚴重缺失，本事件製程管制欠周亦然，已如前述。揆其主因，率皆與各該製藥工廠所聘用「監製藥師」未善盡監督、檢查與指導藥品品質任務之責任攸關，凸顯其內部品質管控機制已

⁸ PIC/S：Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products

然失靈，卻未課責於監製藥師，令人匪夷所思。

(五)質言之，我國 PIC/S GMP 藥廠涉及嚴重違規情節，以人謀不臧，攸關藥物品質安全管控之造假與陳述不實行為未適時導正、製程管制欠周者居多，業已悖逆 PIC/S 組織所訂定之西藥藥品優良製造規範；而食藥署前曾允諾改正，擬將未落實藥品製造監管職責之監製藥師，依法予以移送懲戒。詎料事隔 2 年多來，該署對於本院所指摘之執法缺失依然如故，核其未能確實改正，使得「國內藥廠落實 PIC/S GMP，嚴格要求藥廠監製藥師職責的落實」云云，徒託空言，核有執法不力之怠失。

綜上所述，衛福部食藥署未能積極主動究明「永豐」生理食鹽水注射液染菌根本緣由，僅以處分該公司暫停製造販售此劣藥方式消極應對，無助於澈底釐清事件真相及防杜嗣後類案之再發生，洵有欠當。又該署輕忽 PIC/S GMP 製藥廠嚴重違規案例矯正措施之複查工作；容任攸關藥物品質安全管控之造假與陳述不實行為卻束手無策，難以遏止不肖廠商投機取巧，重複違規之歪風，殊有可議。而該署前曾允諾改正擬將未落實藥品製造監管職責之監製藥師，依法予以移送懲戒，惟揆諸後續違失案例，凸顯藥廠內控機制嚴重失靈卻就監製藥師仍未予課責移送，難辭執法不力之咎等情。爰依監察法第 24 條提案糾正，移送衛福部轉飭所屬確實檢討改進見復。

提案委員：尹委員祚芊

陳委員慶財

楊委員美鈴

中 華 民 國 104 年 9 月 21 日

附件 1

稽查 GMP 藥廠之缺失分級與定義

一、嚴重缺失

1. 已生產出對人體有害之產品或導致具顯著風險會生產出對人體有害之產品的缺失。
2. 涉及產品或數據的不實陳述或造假行為的任何觀察。

二、中度缺失

1. 已生產出或可能會生產出不符查驗登記產品的缺失。
2. 顯示與 GMP 有重大偏離/偏差。
3. 顯示與製造許可條款有重大偏離/偏差。
4. 顯示批次放行無法執行滿意的程序或被授權人員未履行其要求的職責。
5. 數個其他缺失(其中無一為中度缺失)可能被整合成代表一個中度缺失，並應就該中度缺失進行解釋及報告。

三、其他缺失：未能歸類為嚴重或中度缺失，但顯示偏離 GMP 之缺失（被歸類為其他缺失可能是因為該缺失為輕微，或者是沒有足夠的資訊將其歸類為嚴重或中度缺失）。

273A79D 調查總結報告及預防矯正措施

3. 調查結果總結

3.1. 推論 *Ralstonia pickettii* 之污染應是存在於 300L 桶槽室(房室編號 6007)

中，環境中無法觀察到可能是因 300L 桶槽室屬 C 級區，環境中的菌較多且生長較 *Ralstonia pickettii* 快，故環境取樣的微生物檢測於進行菌種鑑定時較易蓋過 *Ralstonia pickettii* 而不易將 *Ralstonia pickettii* 分離純化出來。

3.2. 經調查判定本次 273A79D *Ralstonia pickettii* 污染應為單一事件，推論

273A79D *Ralstonia pickettii* 污染的原因可能是因 F-2 濾心在製程中皆須執行更換濾心之動作，故於 300L 桶槽室執行更換 F-2 濾心作業時即已將 F-2 濾心暴露在污染的環境中，雖依微生物檢測結果確認 SIP 作業可將微生物包含 *Ralstonia pickettii* 等皆去除以確保管路的無菌性，但因生產前的濾心完整性測試是在 CIP 及 SIP 後執行，又 273A79D 生產時因濾心完整性測試時間延長導致下游系統開啟的時間增加，故增加了 *Ralstonia pickettii* 進入管路的風險，又因 *Ralstonia pickettii* 可通過 0.22 μ m 濾心，因而造成 273A79D 製品發生 *Ralstonia pickettii* 之污染。

273A79D 調查總結報告及預防矯正措施

4. 矯正預防措施及預計改善時程表：茲將矯正預防措施及預計改善時程彙整如下表，執行方式詳見「5. 矯正預防措施說明」。

項次	矯正預防措施	預計完成時程
1	調製管路變更	104.6.15
2	負荷菌取樣改善	104.6.24
3	成品無菌試驗取樣方式修改	104.6.24
4	F-2 濾心至 F-2 濾心後藥液取樣點前之 管路內壁加強清潔及監控	104.06.30
5	增加環境監控點數	104.6.30
6	濾心完整性測試方法改善	104.6.30
7	加強人員訓練	104.6.30
8	制定塑膠安瓿股環境清潔程序	104.07.07
9	批次紀錄修訂	104.7.07
10	建立廠內常在菌資料庫	持續進行中

資料來源：永豐化學工業股份有限公司

附表 1

違反藥物優良製造準則之裁罰基準附表

違反事實	違反法條	裁處法條	法定罰鍰額度或其他處罰	裁罰基準
藥物製造工廠未符合藥物優良製造準則之規定。	第五十七條第二項、第四項	第九十二條第一項、第三項	處三萬元以上十五萬元以下罰鍰，除依規定處罰外，得公布藥廠或藥商名單，並令其限期改善，改善期間得停止其一部或全部製造、輸入及營業；屆期未改善者，不准展延其藥物許可證，且不受理該製造廠其他藥物之新申請案件；其情節重大者，並得廢止其一部或全部之藥物製造許可。	<p>一、罰鍰之處分：</p> <p>(一)第一次違反者，處新臺幣三萬元至九萬元。</p> <p>(二)第二次違反者，處新臺幣九萬元至十二萬元。</p> <p>(三)第三次以上者，處新臺幣十二萬元至十五萬元。</p> <p>(四)其違反有嚴重影響所製藥物品質或安全確保之情事，或其他違反事由情節重大者，逕以法定最高罰鍰額度罰之，不受前三款規定之限制。</p> <p>二、剝奪或消滅資格、權利之處分：違反三次以上，或其違反有嚴重影響所製藥物品質或安全確保之情事，或其他違反事由情節重大者，得廢止其一部或全部之藥物製造許可。</p>

附表 2

102 年~104 年 5 月 PIC/S GMP 藥廠發生嚴重缺失案件之處分情形彙整表

序號	廠名	查廠日期	處分	改善情形
1	西德有機化學藥品股份有限公司	102.03.06-07	1.回收涉案產品、2.全廠停產、3.裁處 3 萬元罰鍰	完成改善並經食藥署複查
2	廣得利膠囊股份有限公司	102.08.14-15	全廠停止生產	完成改善並經食藥署複查
3	井田國際醫藥廠股份有限公司	102.11.07-08	1 回收及銷毀涉案產品、2.全廠停產及營業 1 個月	完成改善並經食藥署複查
4	美西製藥有限公司	102.10.14-16	1.產品停止生產、2.裁處 3 萬元罰鍰	完成改善並經食藥署複查
5	明通化學製藥股份有限公司第二廠	102.11.13-14	1.全廠停止生產、2.銷毀涉案產品、3.裁處 3 萬元罰鍰	完成改善並經食藥署複查
6	美西製藥有限公司	103.08.06-08	1.裁處 9 萬元罰鍰、2.全廠停止生產	完成改善並經食藥署複查
7	政德製藥股份有限公司	103.08.20-22	1.銷毀涉案產品、2.裁處 3 萬元	完成改善並經食藥署複查
8	廣得利膠囊股份有限公司	103.10.06-07	裁處 3 萬元罰鍰	完成改善並經複查
9	西德有機化學藥品股份有限公司	103.11.25-26	裁處 10 萬元罰鍰	完成改善並經食藥署複查
10	麥迪森企業股份有限公司桃園廠	103.12.25-26	1.回收並銷毀涉案產品、2.全廠停產處分書、3.裁處 3 萬元罰鍰	完成改善並經食藥署複查
11	人生製藥股份有限公司	104.04.02	回收涉案產品(裁處進行中)	已完成涉案產品回收
12	強生化學製藥廠股份有限公司	104.04.02	1.回收涉案產品、2.裁處 3 萬元罰鍰	已完成涉案產品回收
13	政德製藥股份有限公司	104.04.07-09	1.無菌製劑停止生產、2.裁處進行中	已完成涉案產品回收
14	大豐製藥股份有限公司	104.04.13	回收涉案產品(裁處進行中)	已完成涉案產品回收
15	合誠化學製藥股份有限公司	104.04.13	回收涉案產品(裁處進行中)	已完成涉案產品回收
16	安星製藥股份有限公司	104.04.15、17	回收涉案產品(裁處進行中)	已完成涉案產品回收
17	杏林新生製藥股份有限公司	104.04.16	回收涉案產品(裁處進行中)	已完成涉案產品回收
18	永豐化學工業股份有限公司	104.05.18	1.無菌製劑停止生產、2.裁處進行中	已完成涉案產品回收

資料來源：衛福部食藥署