

國外藥廠工廠資料(PMF)審查與管理

品質監督管理組

梁玉君 科長

110年4月19日



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

大綱

1

- PMF審查作業現況

2

- PMF準備須知及查核表常見問題說明(含疫情期間配套措施)

3

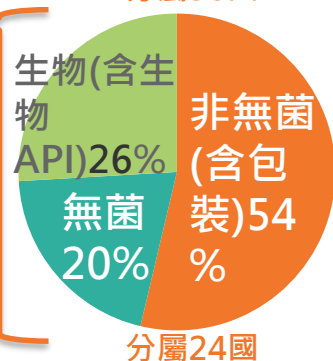
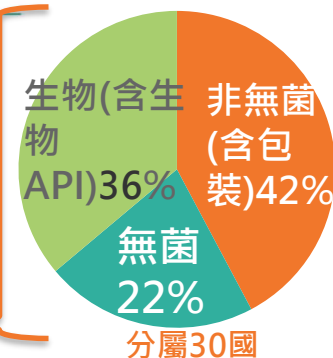
- PMF不准案件之缺失樣態分享

PMF審查辦理情形

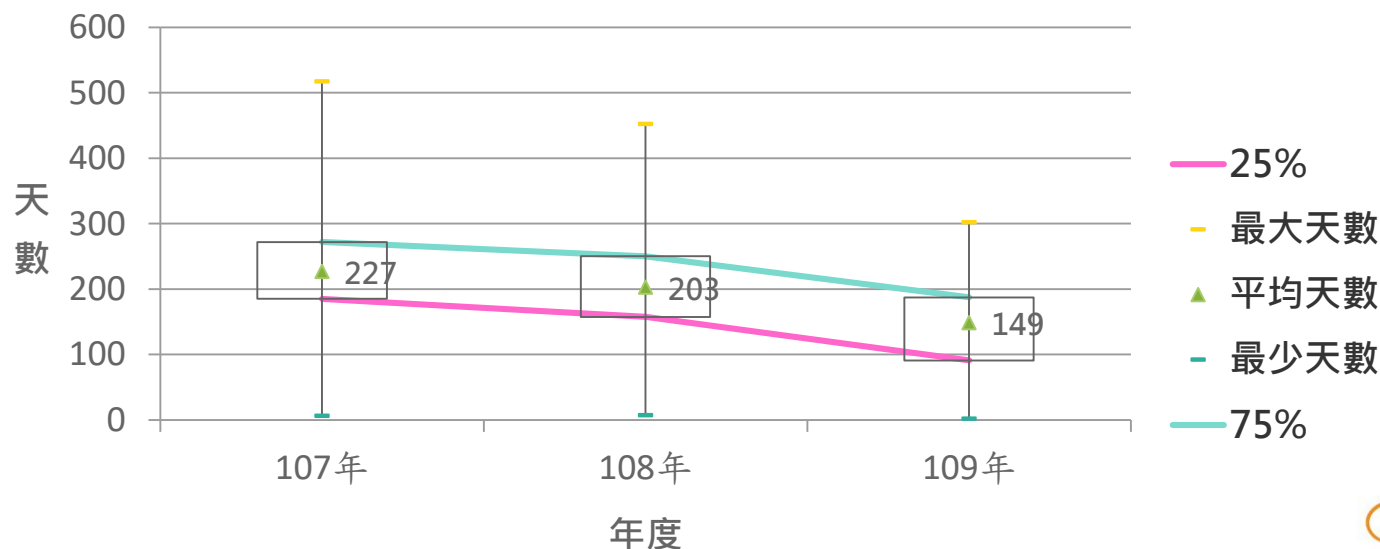
109年生物藥品案增加10%

107年~109年度收案數與辦理進度

	案件數	同意備查	件數(含申覆)			統計至(109.12.31)	
			不准備查	撤案/其他	審查中	補件/展延	結案率
109年	216	86	4	5	105	16	44%
108年	174	121	46	7	0	0	100%
107年	136	93	40	3	0	0	100%



PMF 107-109年度結案時效趨勢



PMF新簡化措施(引用)辦理情形

105年6月3日FDA風字第1051102938號函

類別	原GMP核備函 持有者申請 <u>新增</u> 劑型及/或品項	非原GMP核備函 持有者申請 <u>不同</u> 劑型及/或品項	非原GMP核備函 持有者申請 <u>相同</u> 核劑型及/或品項
適用之核備函	PMF審查		海外實地查廠 PMF審查 定期檢查
適用期間	原核備函發文日起1年內		原核備函效期內

105/06~109/12共計收案48件(統計至109.12.31)

類別	收件數					已核備件數 (平均辦理天數)					補件中件數 (第1次發文天數)	審查中件數 (已審查天數)
	105年	106年	107年	108年	109年	105年	106年	107年	108年	109年	109年	109年
同劑型	10	8	9	13	12	10(40)	8(24)	9(132)	13(100)	9(66)	2(23)	1(49)
同劑型併 後續辦理	2	1	1	0	-	2(160)	1(164)	1(187)	-	-	-	-
新增劑型	5	6	6	2	4	5(159)	6(219)	6(255)	2(261)	1(138)	3(63)	-

大綱

1

- PMF審查作業現況

2

- PMF準備須知及查核表常見問題說明(含疫情期間配套措施)

3

- PMF不准案件之缺失樣態分享

PMF準備須知及查核表常見問題說明

(一)PMF引用放寬規定

105.06.03 FDA風字1051102938號函

類別	原GMP核備函 持有者申請 <u>新增</u> 劑型及/或品項	非原GMP核備函 持有者申請 <u>不同</u> 劑型及/或品項	非原GMP核備函 持有者申請 <u>相同</u> 核劑型及/或品項
適用之核備函	PMF審查		海外實地查廠 PMF審查 定期檢查
適用期間	原核備函發文日起1年內		原核備函效期內

109.7.8. FDA品字第1091103861號函

類別	原GMP核備函 持有者申請 <u>新增</u> 劑型及/或品項	非原GMP核備函 持有者申請 <u>不同</u> 劑型及/或品項	非原GMP核備函 持有者申請 <u>相同</u> 核劑型及/或品項
適用之核備函	海外實地查廠/PMF審查/定期檢查		
適用期間	原核備函效期內		

新

- 申請引用方式審查者，免除簽證文件。

非PIC/S 會員國已實地查廠後之引用措施

- 108年國外藥廠GMP管理溝通會議決議
- 適用對象:非PIC/S會員國藥廠+本署實地查核通過並領有效期內之GMP核備函
- 適用期間:上述核備函發文日期1年內
- 申請項目:

非無菌劑型/品項/
作業內容

無菌或生物製劑之劑型/品項/作業內容
*新增之部分須與欲引用實地查
廠GMP核備函之核定項目同生產線

- 查廠得以工廠資料(PMF)全套審查取代，不得減免確效資料或申請簡化審查

PMF準備須知及查核表常見問題說明

(二)簽證:依據藥物製造業者檢查辦法第5條第2項規定辦理

SMF/PMF

經出產國最高
衛生主管機關
或商會簽證

出產國

最高衛生主管機
關

GMP/eGMP

出產國

最高衛生主
管機關

CPP/eCPP

十大、EMA、
委託者所在國最
高衛生主管機關
CPP/eCPP

紙本文件

電子文件

新

正本或
影本+簽證正
本

eCPP/eGMP

前述兩種影本
+說明正本所
在案號

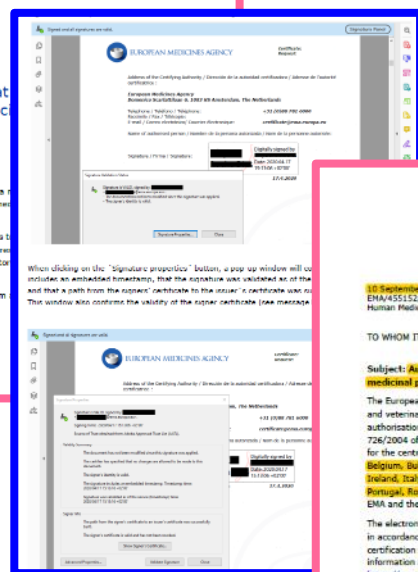
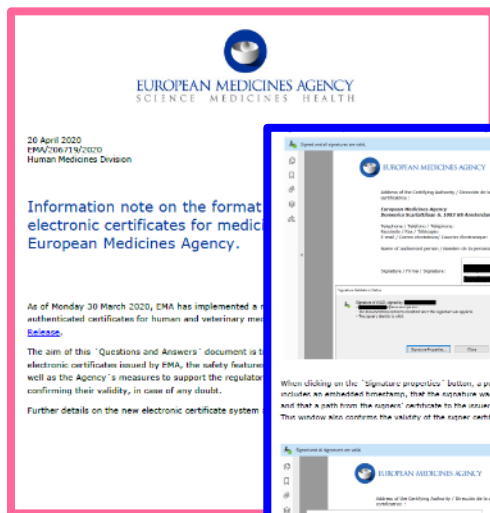
驗證文件真實性:
驗證網址、
官方授權人員、
官方信箱



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

PMF準備須知及查核表常見問題說明

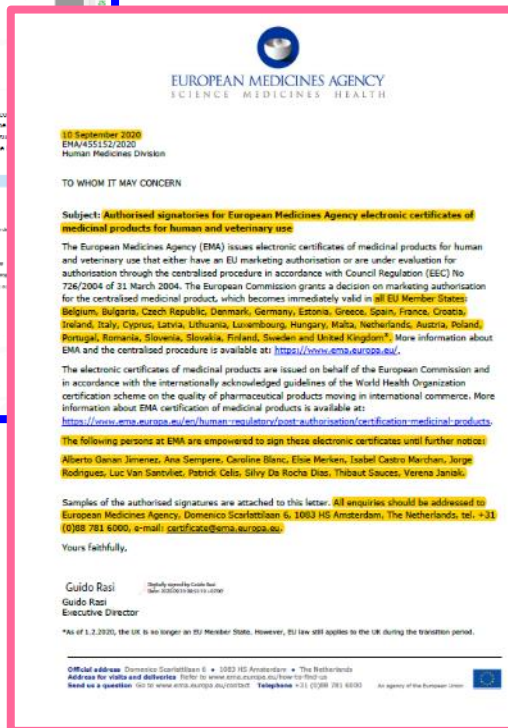
eGMP、eCPP範例



EMA 2020.3.30
eCPP

電子簽章

certificate@ema.europa.eu.



EMA 2020.9.10 授權人員
Alberto Ganan Jimenez, Ana Sempere, Caroline Blanc, Elsie Merken, Isabel Castro Marchan, Jorge Rodrigues, Luc Van Santvliet, Patrick Celis, Silvy Da Rocha Dias, Thibaut Sauces, Verena Janiak.

EMA/455152/2020
Human Medicines Division

Samples of authorised signatures on European Medicines Agency electronic certificates of medicinal products for human and veterinary use

Alberto Ganan Jimenez Alberto Ganan Jimenez	Ana Sempere Ana Sempere
Caroline Blanc Caroline Blanc	Elsie Merken Elsie Merken
Isabel Castro Marchan Isabel Castro Marchan	Jorge Rodrigues Jorge Rodrigues
Luc Van Santvliet Luc Van Santvliet	Patrick Celis Patrick Celis
Silvy Da Rocha Dias Silvy Da Rocha Dias	Thibaut Sauces Thibaut Sauces
Verena Janiak Verena Janiak	



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

PMF準備須知及查核表常見問題說明

eGMP、eCPP範例&疫情期間紙本GMP範例

Health Canada
Santé Canada

Regulatory Operations and Enforcement Branch
Health Product Compliance Directorate
Jeanne Mance Bldg, 15th Floor
200 Spadina Avenue
OTTAWA, ON K1A 0K5
Web Site: 1-877-302-3643

October 2nd, 2020
TO WHOM IT MAY CONCERN,

RE: Health Canada authorized signatures for QPP and GMP Certificates

This letter authorizes the electronic issuance of a Certificate of Pharmaceutical Product or a Good Manufacturing Practice (GMP) Certificate by Health Canada. The purpose of an electronic certificate is to allow Health Canada to meet the requirements of the voluntary agreement set out in the WHO Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Products during the period where paper-based certificates are unavailable. This certificate provides assurance to importing countries that the pharmaceutical products they will be importing are safe, effective, and of good quality.

A Certificate of Pharmaceutical Product (CPP) is issued to human drugs (pharmaceuticals), biological and radiopharmaceuticals as well as for veterinary drugs (food producing animals and non-food producing animals).

Electronic versions of these certificates will now be issued to support the current pandemic context and to provide this critical service through an efficient and secure digital process.

As the Director of the Health Product Inspection and Licensing Branch within the Health Product Compliance Directorate of Health Canada, I authorize you to the following individuals to sign electronic QPPs and electronic GMP Certificates on my behalf to their identity and responsibilities within Health Canada.

Signature	Signature
Kim Goford Director, Health Product Inspection and Licensing Health Product Compliance Directorate Regulatory Operations and Enforcement Branch Health Canada	Digitally signed by Basil Carleton, OIA On: 2020-09-29 13:11:20

Canada

Health Canada
Santé Canada

Regulatory Operations and Enforcement Branch
Health Product Compliance Directorate
Jeanne Mance Bldg, 15th Floor
200 Spadina Avenue
OTTAWA, ON K1A 0K5
Web Site: 1-877-302-3643

October 20th, 2020
TO WHOM IT MAY CONCERN,

RE: Health Canada authorized signatures for QPP and GMP Certificates

This letter authorizes the electronic issuance of a Certificate of Pharmaceutical Product or a Good Manufacturing Practice (GMP) Certificate by Health Canada. The purpose of an electronic certificate is to allow Health Canada to meet the requirements of the voluntary agreement set out in the WHO Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Products during the period where paper-based certificates are unavailable. This certificate provides assurance to importing countries that the pharmaceutical products they will be importing are safe, effective, and of good quality.

A Certificate of Pharmaceutical Product (CPP) is issued to human drugs (pharmaceuticals), biological and radiopharmaceuticals as well as for veterinary drugs (food producing animals and non-food producing animals).

Electronic versions of these certificates will now be issued to support the current pandemic context and to provide this critical service through an efficient and secure digital process.

As the Director of the Health Product Inspection and Licensing Branch within the Health Product Compliance Directorate of Health Canada, I authorize you to the following individuals to sign electronic QPPs and electronic GMP Certificates on my behalf to their identity and responsibilities within Health Canada.

Signature	Signature
Kim Goford Director, Health Product Inspection and Licensing Health Product Compliance Directorate Regulatory Operations and Enforcement Branch Health Canada	Digitally signed by Basil Carleton, OIA On: 2020-09-29 13:11:20

Canada

AIFA

Regulatory Operations and Enforcement Branch
Health Product Compliance Directorate
Jeanne Mance Bldg, 15th Floor
200 Spadina Avenue
OTTAWA, ON K1A 0K5
Web Site: 1-877-302-3643

October 20th, 2020
TO WHOM IT MAY CONCERN,

RE: Health Canada authorized signatures for QPP and GMP Certificates

This letter authorizes the electronic issuance of a Certificate of Pharmaceutical Product or a Good Manufacturing Practice (GMP) Certificate by Health Canada. The purpose of an electronic certificate is to allow Health Canada to meet the requirements of the voluntary agreement set out in the WHO Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Products during the period where paper-based certificates are unavailable. This certificate provides assurance to importing countries that the pharmaceutical products they will be importing are safe, effective, and of good quality.

A Certificate of Pharmaceutical Product (CPP) is issued to human drugs (pharmaceuticals), biological and radiopharmaceuticals as well as for veterinary drugs (food producing animals and non-food producing animals).

Electronic versions of these certificates will now be issued to support the current pandemic context and to provide this critical service through an efficient and secure digital process.

As the Director of the Health Product Inspection and Licensing Branch within the Health Product Compliance Directorate of Health Canada, I authorize you to the following individuals to sign electronic QPPs and electronic GMP Certificates on my behalf to their identity and responsibilities within Health Canada.

Signature	Signature
Kim Goford Director, Health Product Inspection and Licensing Health Product Compliance Directorate Regulatory Operations and Enforcement Branch Health Canada	Digitally signed by Basil Carleton, OIA On: 2020-09-29 13:11:20

Canada

AIFA

Regulatory Operations and Enforcement Branch
Health Product Compliance Directorate
Jeanne Mance Bldg, 15th Floor
200 Spadina Avenue
OTTAWA, ON K1A 0K5
Web Site: 1-877-302-3643

October 20th, 2020
TO WHOM IT MAY CONCERN,

RE: Health Canada authorized signatures for QPP and GMP Certificates

This letter authorizes the electronic issuance of a Certificate of Pharmaceutical Product or a Good Manufacturing Practice (GMP) Certificate by Health Canada. The purpose of an electronic certificate is to allow Health Canada to meet the requirements of the voluntary agreement set out in the WHO Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Products during the period where paper-based certificates are unavailable. This certificate provides assurance to importing countries that the pharmaceutical products they will be importing are safe, effective, and of good quality.

A Certificate of Pharmaceutical Product (CPP) is issued to human drugs (pharmaceuticals), biological and radiopharmaceuticals as well as for veterinary drugs (food producing animals and non-food producing animals).

Electronic versions of these certificates will now be issued to support the current pandemic context and to provide this critical service through an efficient and secure digital process.

As the Director of the Health Product Inspection and Licensing Branch within the Health Product Compliance Directorate of Health Canada, I authorize you to the following individuals to sign electronic QPPs and electronic GMP Certificates on my behalf to their identity and responsibilities within Health Canada.

Signature	Signature
Kim Goford Director, Health Product Inspection and Licensing Health Product Compliance Directorate Regulatory Operations and Enforcement Branch Health Canada	Digitally signed by Basil Carleton, OIA On: 2020-09-29 13:11:20

Canada

加拿大eCPP, eGMP授權人員電子簽章
官方信箱:hc.cpp.questions.sc@canada.ca

義大利2020.04.GMP紙本正本

PMF準備須知及查核表常見問題說明

(三)簡化審查:GMP查核清單+ 當地國查廠報告



- 查核清單應至少包括但不限於查核日期、查核主題與範疇等資訊。
- 查核範圍應涵蓋PMF申請劑型或作業內容。
- 查廠報告中文或英文之全文翻譯，並一併檢附原文之查廠報告。
- 該次查廠至本案送件日期間申請劑型/作業內容之重大變更事項清單（含廠房設施設備製程）。

PMF準備須知及查核表常見問題說明

(四)建立國外工廠兼製動物用藥、草藥/順勢藥物、一般商品之審查原則，並修訂PMF查檢表表C-1之1.8.3.2.2。

原查檢表要求文件:

若與一般藥品共用設施及設備，請詳述以下項目:

- A. 主成分是否為藥典收載項目，若是，請檢附相關依據。
- B. 一般產品間交叉污染防治作業及有效性之定期評估情形。
- C. 其製造是否採用PIC/S GMP標準。

新修訂之要求文件

對於廠內生產動物用藥並與一般藥品共用設施及設備者，應說明或檢附下列資料:

- A. 主成分是否為藥典收載項目，若是，請檢附相關依據。
- B. 其製造是否採用PIC/S GMP標準。(由原製造廠出具聲明函)。
- C. 與人用藥品間防止交叉污染措施及有效性之定期評估情形。
- D. 倘為非人用規格動物用藥，需另檢附納入該等品項Health Based Exposure Limit (HBEL)-PDE/ADE等毒理資料之風險評估報告及相對應之防止交叉污染措施。
- E. 若為動物用藥、草藥/順勢藥物、一般商品(如防蚊產品、牙膏、漱口水、洗髮精等)
 - (1) 列出共用設備清單，
 - (2) 說明所有產品之劑型及組成成分，
 - (3) 清潔確效計畫書與摘要報告(包含清潔確效之執行方式，若屬於群組方式，應說明群組分類方式，並列出各群組所含產品之主成分及清潔確效指標成分名稱之清單)。



PMF準備須知及查核表常見問題說明

(五)表B列出可用電子檔案送件之文件項目

國外藥廠工廠資料 (PMF) 申請送審資料查檢表

查檢項目	Y/N/NA	審查員審核
0.來函 (視個案需求檢附)	[]	
1.「申請國外藥廠工廠資料 (PMF) 審查送審表」(表 A)	[]	
每案限申請單一廠址之製造工廠	[]	
繳納審查費用	[]	
2.「國外藥廠工廠資料查核表 (表 C)」應依申請劑型、品項、作業內容填寫並		
一併檢附查核表所要求之資料與文件 (引用同劑型/同生物藥品項者免附)	[]	
應填寫完整並有填寫人員簽名正本/或數位簽章之正本電子檔 (代理商或原廠品保或相關人員簽名)	[]	
於表中註明各項審查項目所對應之送審資料文件的頁碼或附件	[]	
3.授權函		
(1)-1:原應授權送審藥商申請 PMF 審查之授權函正本/或數位簽章之正本電子檔	[]	
(1)-2:申請引用者須再檢附原廠同意引用前次送審資料說明函正本/或數位簽章之正本電子檔【應載明 (i) 同意參照前次送審之資料、(ii) 原核定編號及 (iii) 說明前次申請迄今之變更情形 (申請相同劑型/品項/作業內容者免附)】	[]	
(2)申請生物產品/生物原料藥/血液產品者應於該授權函說明申請品項/劑型及製程階段	[]	
(3)申請引用者 (非原核備函持有者)，檢附原 GMP 核備函持有者之授權文件正本 (經公司與負責人核章)/或數位簽章之正本電子檔 (原 GMP 核備函持有者免附)	[]	
4.簽證 (申請引用方式審查者，皆免簽證)*	[]	
5.工廠基本資料 (SMF)		
(1)內容應參照本署公告之「製藥工廠基本資料 (SMF) 製備說明」(100 年 5 月 2 日署授食字第 1001100562 號函)	[]	
(2)最新版中文或英文版電子檔	[]	
(3)或紙本	[]	
6.簡化替代文件 (共 2 項)*	[]	
7.確效替代文件 (共 3 項)*	[]	
8.資料格式是否符合「國外藥廠工廠資料準備須知」	[]	

*詳見國外藥廠工廠資料準備須知

- Good submission practice
- 本署視電子檔案準確性與完整性，保留要求廠商提供紙本資料之權利。

新



衛生福利部
食品藥物管理署
Food and Drug Administration

PMF準備須知及查核表常見問題說明

(六)PMF表C-1~C-5註明擴廠必須檢附項目

*:擴廠應填

國外藥廠工廠資料查核表

表 C-1：共通性資料審查(*表示，擴廠申請案應填寫/檢附項目)。

申請廠商	項	
*1.1 廠名 (應與官方證明一致)。		
*1.2 廠址 (應為正確詳細且與官方證明文件一致，通訊地址請註明)。		
1.3 應符合「藥物製造業者檢查辦法」第五條第二項有關文件以下請擇一檢送(倘申請引用者，免附簽證資料): ☐ PMF 或 SMF 經出產國最高衛生主管機關或商會簽證。 ☐ 出產國最高衛生主管機關出具該製造業者符合當地藥品明正本或影本加簽證正本(倘前述 2 種正本文件業已送本部得檢附整份文件影本並說明正本所送本部案件案號)。 ☐ 該製造業者係符合當地藥品優良製造規範之產品製售證正本(倘前述 2 種正本文件業已送本部辦理其他案件，本並說明正本所送本部案件案號)。 ☐ 倘因出產國不再出具實體 GMP 證明文件，或因藥品係委	*1.4 本次申請劑型/品項/作業內容。 1.4.1 由國內藥商自行填寫，並註明申請之製程階段， <u>生物藥品/血液產品應說明申請品項/劑型及生產階段，且勾選以下項目</u> : ☐ 動物來源的產品 ☐ 過敏原產品 ☐ 動物免疫血清產品 ☐ 疫苗 ☐ 基因重組產品 ☐ 單株抗體產品 ☐ 基因轉殖動物產品 ☐ 基因轉殖植物產品 ☐ 基因治療產品 ☐ 體細胞與具體細胞治療產品及組織工程產品 ☐ 血液產品 *1.4.2 說明製造及檢驗為 <u>全程或分段</u> ；倘為分段生產或檢驗者，應分別說明廠內執行階段。 <u>申請非無菌產品(不含包裝作業)並簡化者，需檢附申請劑型/作業內容之作業流程圖。</u> *1.4.3 檢附生產區平面圖 (由秤量至包裝作業)。 *1.4.4 說明是否包含特殊產品 (生物藥品、高致敏性、高活性、有毒性或有害物質)，如 β -lactam 類抗生素 (如青黴素類、頭孢子菌素類、Penems、Carbacephem、Monobactams 等)、荷爾蒙(含性荷爾蒙與非性荷爾蒙)、細	P.

PMF準備須知及查核表常見問題說明

(七)修訂C-2表標題，自「無菌製劑產品（簡化）」修改為「無菌產品+生物產品/生物原料藥(非無菌或負荷菌管制)/血液產品」。

C2內容不變

*:擴廠應填

國外藥廠工廠資料查核表

表 C-2：簡化審查 (*表示，擴廠申請案應填寫/檢附項目)

適用對象:無菌產品/生物產品/生物原料藥(非無菌或負荷菌管制)/血液產品

項 目	請填寫查核表並逐項標明 佐證資料所在編號與頁碼	審查員審核欄
2.1 製藥品質系統（第一部第一章、附則 2 及 3）		
2.1.1 說明產品放行程序。	P.	
2.1.2 若申請 <u>短架儲期</u> 產品（如放射性藥品、新興生醫產品等），其無法於放行時完成完整之分析檢驗時，說明最終產品允許批次核定（Batch certification）之相等數據的替代方法（例如，快速微生物學方法）及各階段放行程序。	P.	
2.2 組織與人事（第一部第二章及附則 1）		
2.2.1 應說明人員資格認證方式，包含無菌作業人員相關專業訓練計畫及無菌操作人員（Aseptic process）進入之更衣驗證計畫。	P.	
2.2.2 若申請 <u>無菌製劑</u> ，應詳述員工於各潔淨區之工作服要求、更衣程序、工作服換洗等作業。	P.	
2.3* 廠房、設施、設備、生產 （第一部第三章、第五章及附則 1）		
*2.3.1 人員、原物料、產品及廢棄物之流向簡圖。	P.	
*2.3.2 空調處理系統		
*2.3.2.1 描述作業場所之空調處理系統。	P.	

PMF準備須知及查核表常見問題說明

(八)其他:

- 送審文件得以電子文件形式檢送，光碟、隨身碟、網路硬碟及電子郵件等
- 送審資料應經廠內權責人員簽署者(如原廠說明函、確效摘要報告說明函、授權函、重大變更等聲明函、國外藥廠工廠資料查核表C1~5)，得檢送經簽署或數位簽章之正本電子檔，本署保留要求提供正本之權力。
- 倘檢附文件不實，其涉及刑事責任者，將依我國刑法第214條，移送司法機關辦理。
- SMF格式與內容建議參照本部公告之「製藥工廠基本資料 (Site Master File) 製備說明」，且應為中文或英文版本並檢附電子檔，倘非依照前述格式撰寫者，請代理商依前述SMF章節依序排列原製造廠資料，以利審查。

疫情期間國外藥廠管理配套措施

書審案

- 109年4月20日FDA品字第1091101976號函

- 109年9月26日FDA品字第1091105911號函

海外實地查廠

適用範圍:PMF審查、領有許可證之輸入原料藥符合GMP備查、定期檢查書審案、海外查廠補件、GMP核定事項變更申請案。(1/2)

	原規定	中央流行疫情指揮中心開設期間
文件簽證	- SMF簽證、GMP影本、CPP影本 - 代理權移轉之原廠聲明函 - 領有許可證之輸入原料藥符合GMP備查之GMP正本及影本	原檢送證明文件須經駐外單位簽證者，得先檢送未經簽證文本，經審核後先予以條件式核備(代理商仍應於核備函發文後<u>一年內</u>補到經簽證之證明文件)。倘未於期限內補到者，原核備函或備查函將予以註銷。
證明文件	GMP正本、CPP正本	PMF、非PIC/S 會員國境內藥廠之GMP核備函登記事項變更案: 得先檢送影本，經審核後先予以條件式核備(代理商仍應於核備函發文後<u>一年內</u>補到證明文件正本紙本)。倘未於期限內補到者，原核備函或備查函將予以註銷。 後續、PIC/S會員國內藥廠之GMP核備函登記事項變更案:得先檢送影本，正本應保留於廠內或代理商，本署有要求檢附正本之權力。亦可檢附eGMP、eCPP者替代本項文件。

適用範圍:PMF審查、領有許可證之輸入原料藥符合GMP備查、定期檢查書審案、海外查廠補件、GMP核定事項變更申請案。(2/2)

	原規定	中央流行疫情指揮中心開設期間
原廠聲明函	正本	後續(含原廠切結書)、國外藥廠GMP核備函登記事項變更案(含原廠切結書)、領有許可證之輸入原料藥符合GMP備查:可檢附電子簽章之正本電子檔、正本掃描檔或影本
補件時間	90天	倘仍無法在補件期限內以函內方式提交補件者，代理商得來函檢具原廠說明函說明無法如期補件具體理由及預計展延補件之期限，本署審核後將依個案給予 <u>一定補件期限或暫予結案</u> ，且 <u>不受原規定90天限制</u> 。

適用範圍:海外查廠

新申請案

1. 疫情期間  暫停審理及收費，已繳費者先行退費
2. 特殊情形：申請防疫需求之藥品、新藥、罕藥、遷廠及生物藥品等，可檢具相關佐證資料並來函說明其檢查之急迫性（如有緊急用藥或缺藥情形者）
 本署依個案審酌是否改採書審方式進行（保留後續實地查廠權力）。

● 109年及110年原訂後續海外查廠者:

 書面審查+退費

 本署保留後續實地查廠權力

後續實地
查廠案

大綱

1

- PMF審查作業現況

2

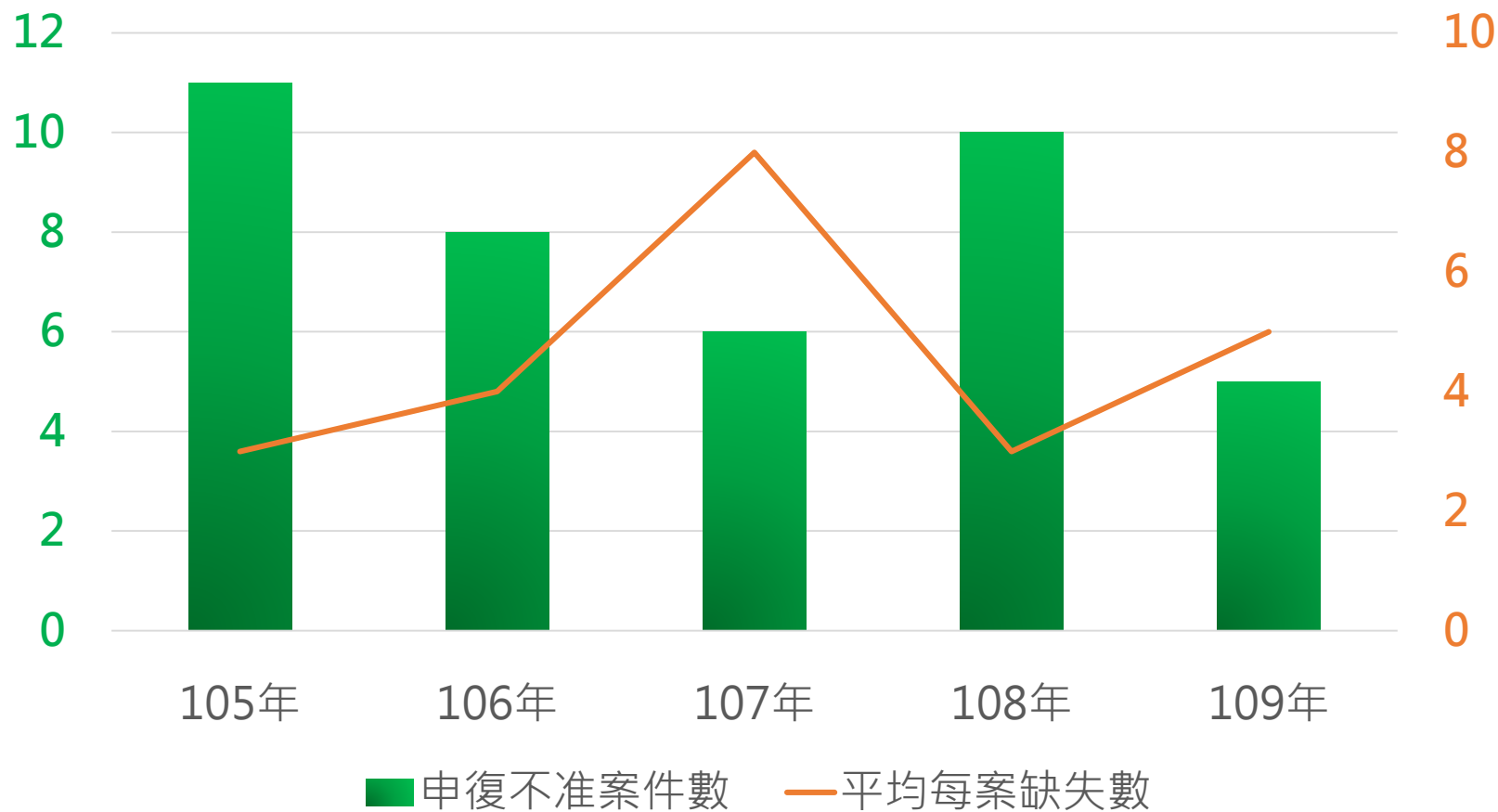
- PMF準備須知及查核表常見問題說明(含疫情期間配套措施)

3

- PMF不准案件之缺失樣態分享

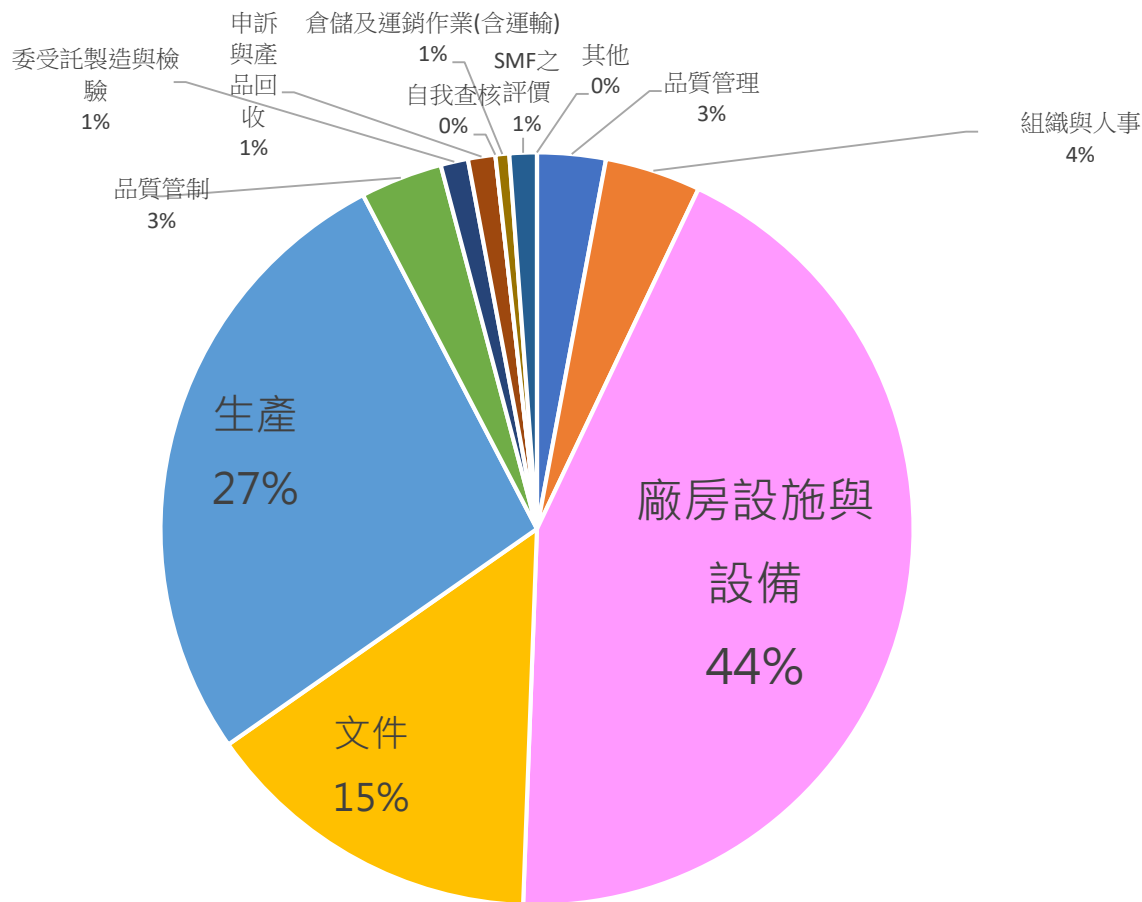
PMF不准案件之缺失樣態分享

105-109年PMF申復不准案件數與缺失數統計



PMF不准案件之缺失樣態分享

105-109年申復不准案件之缺失類別統計



廠房設施與設備	44%
生產	27%
文件	15%
組織與人事	4%
品質管制	4%
品質管理	3%
委受託製造與檢驗	1%
申訴與產品回收	1%
倉儲及運銷作業(含運輸)	1%
SMF之評價	1%
自我查核	0%
其他	0%



廠房設施設備

支援系統

水系統

- 水系統(純水、注射用水)之各處理單元及循環管路圖
- 說明系統單元與管路之消毒作業
- 說明水質監控作業 (包含抽樣計畫、頻率、檢驗項目及合格標準)
- 最近一年水系統水質取樣計畫書及摘要彙整報告 (含趨勢分析) *

空調系統

- 描述作業場所之空調處理系統。
- 說明生產區各室之壓差及標示空氣流向。【高粉塵作業室對走道之空氣壓差均為正壓，粉塵易隨氣流逸散至走道，該設計易造成其他操作室人員經走道將粉塵攜至另一操作室之風險】。
- 最近一次空調系統 (HVAC) 驗證計畫書及摘要彙整報告*【不同級區間之空氣流向、壓差、無菌作業關鍵區域之氣流可視化、HEPA filter 完整性測試】

製程中使用之氣體

- 說明製程中接觸產品氣體之類別及監控作業。(如氮氣、二氧化碳、壓縮空氣，氣體品質檢驗項目與允收標準)
- 接觸產品氣體之使用點取樣監控計畫書及摘要彙整報告*。

廠房設施設備

設施設備

- 如申請無菌製劑，應描述生產區清潔消毒作業，並列出使用之消毒劑種類及輪替頻率。
- 如申請液劑、乳膏、軟膏及氣化噴霧劑，應描述防止產品被微生物及其他污染之設計與措施。
- 若申請無菌製備製程，應簡述無菌製程模擬試驗執行方式（至少包含執行頻率、生產線別等）*。
- 無菌產品之生產設備設計具有汙染產品風險:(影片)
 - ① 如凍晶乾燥產品的裝/卸載至裝袋期間，未有適當工具或屏障系統(barrier system)。
 - ② 產品充填後至封蓋之輸送帶通過介於A級區隔板至B級區循環轉動。
- 電腦化系統確效作業*：
 - ①應檢附使用電腦化系統清單一覽表並說明軟體系統種類及完成電腦系統確效之時間。
 - ②應檢附以下任一電腦系統最近一次電腦確效計畫書及摘要彙整報告：環境監控、生產/倉儲管理或實驗室數據管理電腦系統
 - ③應簡述確保數據完整性之策略

廠房設施設備

設施設備

清潔確效*:

- ① 請說明申請劑型/品項/作業內容與產品直接接觸設備之清潔方式，若為人工清潔時，請說明如何訂定確認人工清潔過程有效性之頻率。
- ② 清潔確效之執行方式（個別產品或群組方式），若屬於群組方式，應說明群組分類方式，並列出各群組所含產品之主成分及清潔確效指標成分名稱之清單。
- ③ 清潔確效計畫書，包含取樣計畫（如取樣點、取樣量、取樣圖示和取樣方法等）、合格標準（含相關計算式及其說明）。
- ④ 清潔確效結果摘要彙整報告（含取樣方法之添加回收率和空白試驗及設備dirty/clean holding time）。
- ⑤ 清潔確效所使用之分析方法及其確效摘要彙整報告；倘分析方法依據藥典，應檢附該藥典刊載之檢驗方法，並提供方法確認（Verification）摘要彙整報告。

藥廠概況/平面圖

藥廠概況

- 簡述廠地（面積、位置、周邊環境）
- 全廠平面圖，並說明廠內各棟建築之用途

平面圖

- 應檢附清晰可辨識之生產區域配置圖 (包含人流、物流、壓差及潔淨區分級圖) 【原僅檢附部分生產區域】。
- 生產區/實驗室配置未依生產流程設計:
 - ① 如二級包裝區作為通往一級包裝區之人員與原物料通道。
 - ② Cartoning Area成為進入品質管制實驗室及生產區之通道。
 - ③ 微生物實驗室及品質管制實驗室與生產區相通。
 - ④ 廁所有通路與生產區相通。
 - ⑤ 二級包裝作業室作為進入其他作業室之通道。
 - ⑥ 未說明生產區、儲存區及品質管制區是否做為非該區工作人員的通路使用。

生產

環境 監控

- 未描述生產區之環境監控計畫，如溫溼度、微粒子、微生物及人員。
- 環境監控採樣點不足或監控項目不足:如C級區落下菌、微粒子未採樣；無菌作業區之更衣及退衣室環境監控項目未包含微粒子、落下菌、浮游菌、表面菌。
- 無菌操作人員係於A級層流的curtain內操作，惟人員的部分表面微生物取樣監測規格非A級區標準，例如口罩、胸及額頭。
- 未說明全廠之注射液劑（無菌製備-小容量，vial及ampoule所有生產線）劑型生產區環境監控（包含微粒子、微生物及人員之監控程序、頻率及規格），原僅提供vial filling line A及ampoule filling line B生產區之環境監控作業。
- 廠內規範B級區微粒子環境監控頻率僅為一周一次，惟所附資料仍未顯示B級區微粒子環境監控頻率與其作業風險相稱，應考量廠內相鄰之A級區與B級區間的隔離效果，評估適當之頻率及採樣量，如充填室，以使系統之任何劣化可被偵測到。
- 作業員於非潔淨區域之更衣室更衣後，再通過非潔淨區域進入潔淨等級之生產區，惟，上述更衣室及更衣後通過之走廊未有適當之環境潔淨度管制。
- 未說明分裝作業區域之更衣室及走道之環境管制（含微粒子及壓差）規格。

兼製

兼製其他非人用西藥產品（如動物用藥）、診斷試劑、醫療器材、化粧品、食品、中藥或其他產品（如臨床研究用藥）

說明該些產品種類、組成成分及是否為人體可用成分，並檢附佐證資料。

說明生產情形，如製造廠房、設施及設備配置情形，並於平面圖上標示該等產品之生產區

獨立廠房



獨立生產區



共用生產區專用設備

- A. 主成分是否為藥典收載項目，若是，請檢附相關依據。
- B. 其製造是否採用PIC/S GMP標準(由原製造廠出具聲明函)。
- C. 與人用藥品間交叉污染防治作業及有效性之定期評估情形。

共用設施設備

- A. 主成分是否為藥典收載項目，若是，請檢附相關依據。
- B. 其製造是否採用PIC/S GMP標準(由原製造廠出具聲明函)。
- C. 與人用藥品間交叉污染防治作業及有效性之定期評估情形。
- D. 兼製動物用藥者，倘該成分非人體可用，需另檢附納入該等品項Health Based Exposure Limit (HBEL)-PDE/ADE等毒理資料之風險評估報告及相對應之防止交叉污染措施。(無兼製動物用藥者，免填)
- E. 若為動物用藥、草藥/順勢藥物、一般商品(如防蚊產品、牙膏、漱口水、洗髮精等)，則請列出共用設備清單，說明所有產品之劑型及組成成分，並檢附清潔確效計畫書與摘要報告(包含清潔確效之執行方式，若屬於群組方式，應說明群組分類方式，並列出各群組所含產品之主成分及清潔確效指標成分名稱之清單)。(無兼製本項所述產品者，免填)

生產

製程

- 申請劑型/品項/作業內容之主要製造步驟流程圖，並於流程圖標明其作業背景級區、主要設備、製造控制因素（參數）與製程管制項目。【無菌產品無菌製備者，說明負荷菌監控時機】
- 若申請無菌製劑產品，請說明容器完整性試驗程序（包含抽樣計畫、頻率及試驗方式）。

【乾粉充填線filling room air lock、sterile sample room、sterile sample線room、powder filling room、vial preparation room設計為整間A級區作業室，應有以下資料佐證其作業未有汙染風險:】

- ① 空氣流動型態資料予以佐證人員在A級區作業，該區仍持續提供A級潔淨空氣保護產品。
- ② 說明無菌粉末秤量後移入powder mixer過程及下料至充填機以何種作業傳遞。
- ③ 說明滅菌後設備組件之傳遞及無菌組裝方式。
- ④ 說明滅菌後之Vial空瓶及膠塞傳遞至充填機之無菌操作方式。
- ⑤ 說明sterile cart 用於傳遞滅菌Vial 空瓶之環境監控。
- ⑥ 已充填（未上膠塞）及上鋁蓋前之Vial瓶，應與人員及環境實體區隔。

文件

文件

- 檢附之SOP非英文、全廠配置圖未標示中文或英文。
- 申請簡化審查，惟未檢附當地主管機關核發之查廠報告。
- 簡要說明摘要(如環境監控摘要)皆未有原廠品保及各相關負責人簽名。
- 原廠授權函僅授權貴公司引用其他公司之PMF核備函予以申請，未授權貴公司改以全套PMF審查申請。**
- 應於實際生產藥品清單加註其藥品類別。
- 所附資料應符合藥物製造業者檢查辦法第五條第二項之要求。(如:原檢附之簽證正本為旨揭藥廠之內部文件，非出產國最高衛生主管機關之證明文件)
- 韓國GMP原文查廠報告未能辨識係為韓國衛生主管機關所核發(如核發該報告之官方函文或報告經簽章)。**

文件

文件

●新簽核版之SMF(2019年0月0日) 內容仍有缺漏或前後描述不一致之情形：

- ①第00頁顯示廠內有生產青黴素產品(Amoxicillin)，未說明該特殊類別產品的廠房設施設備配置情形。
- ②第00頁所述廠內有生產賦形劑(excipients)，未說明是否為藥品使用及其相關生產區域。
- ③第00頁描述廠內生產劑型為錠劑及膠囊，且沒有生產生物製劑，與第0頁至0頁生產劑型包括注射劑及半固體劑型(cream)、第0頁至0頁顯示廠內有生物製劑產品(例如EPO等)，皆不一致。
- ④廠內生產產品清冊(第0頁至0頁) 包含青黴素產品(Amoxicillin)、注射劑、半固體劑型(cream)、生物製劑，與當地官方GMP證明書核准之劑型不一致。
- ⑤附件應包含委外試驗機構清冊、正確及完整的主要製造設備及檢驗儀器清冊、完整之廠區平面配置圖(含人流、原物料流、成品流、廢棄物流、級區標示、壓差及空氣流向)。

人事組織

人員 職責、 更衣、 教育 訓練

- 高層管理者及關鍵人員（生產主管、品質管制主管、品質保證主管及放行人員）之職責。
- 員工基本教育及實務操作訓練，應包括職前及持續訓練計畫，敘述與GMP相關之訓練及訓練方法；並說明如何依需求制訂訓練計畫、訓練計畫之核准、訓練效果之評估及紀錄資料保存方法等。
- 如申請無菌製劑，應說明人員資格認證方式，包含無菌作業人員相關專業訓練計畫及無菌操作人員（aseptic process）進入之更衣驗證計畫。
- 說明員工職前健康檢查、定期健康檢查、工作區作業人員之疾病呈報系統，及潔淨區作業人員之額外健康監控作業。
- 若申請無菌製劑，應詳述員工於各潔淨區之工作服要求、更衣程序、工作服換洗等作業。【更衣更鞋之程序不適當：人員進入生產區前更衣及更鞋，惟，更衣後動線與未更衣及更鞋之人員相同，仍使用相同走道，有交叉汙染之疑慮。】

其他

品質 管理

- 說明產品品質檢討 (Product Quality Review) 程序。
【僅有產品品質檢討流程，未有產品品質檢討項目。檢討項目未涵蓋原物料和其供應鏈、上市許可變更和其許諾之檢討。】

品質 管制

- 說明上市後藥品持續進行之安定性計畫 (On-going Stability Program) 。
- 對照樣品及留存樣品:若申請製劑產品，說明對照樣品 (Reference Sample，包括原料、包裝材料或最終產品) 及留存樣品 (Retention Sample，最終產品) 之抽樣、儲存條件與保存年限。

委受託、 回收、 退回

- 說明全廠之委受託活動及合約是否符合PIC/S GMP第七章相關規範。
- 廠內退回品的處理程序。
- 敘述廠內回收作業，並說明如何定期評估回收作業的有效性。

Thank you

.....



衛 生 福 利 部
食 品 藥 物 管 理 署
Food and Drug Administration

<http://www.fda.gov.tw/>