

國外藥廠GMP 定期檢查之書面審查

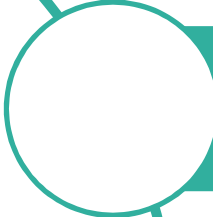
.....

衛生福利部食品藥物管理署品質監督管理組
戴予辰 稽查員
110年4月19日



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

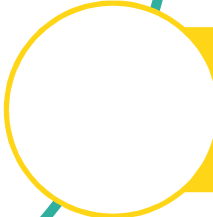
大綱



國外藥廠定期檢查書審管理現況

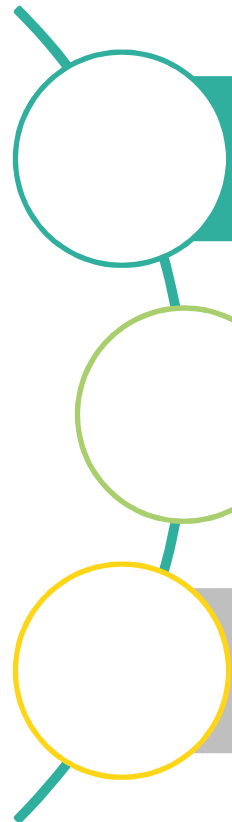


定期檢查書審常見缺失說明



國外藥廠變更管理說明

大綱



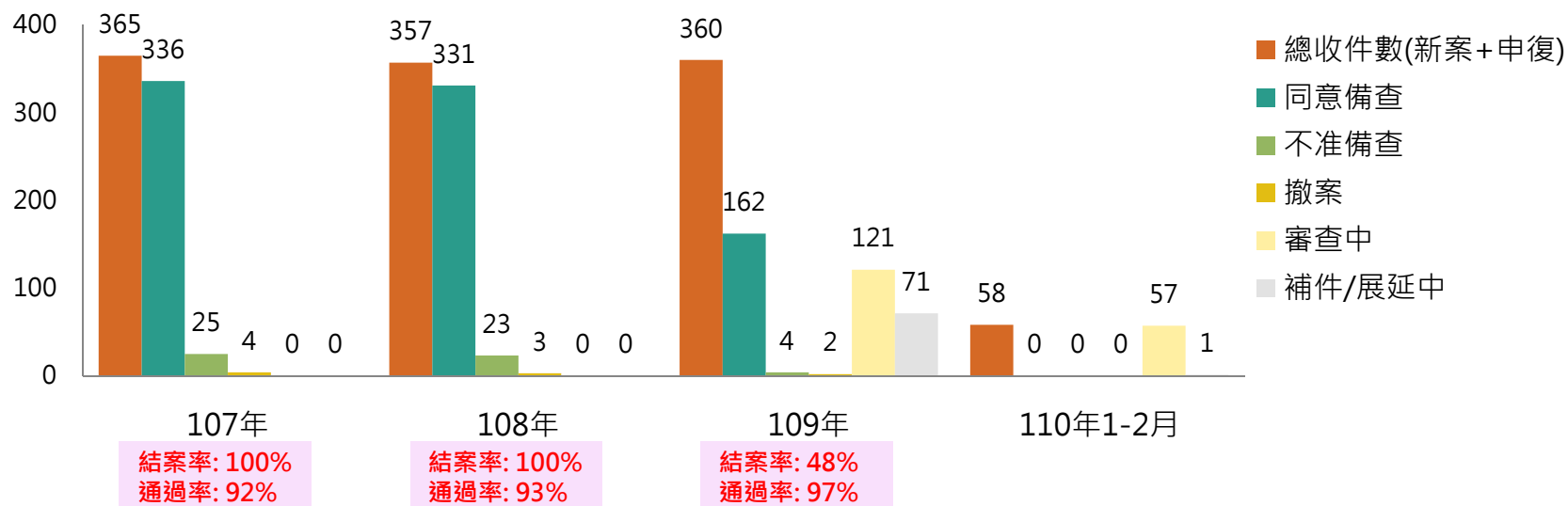
國外藥廠定期檢查書審管理現況

定期檢查書審常見缺失說明

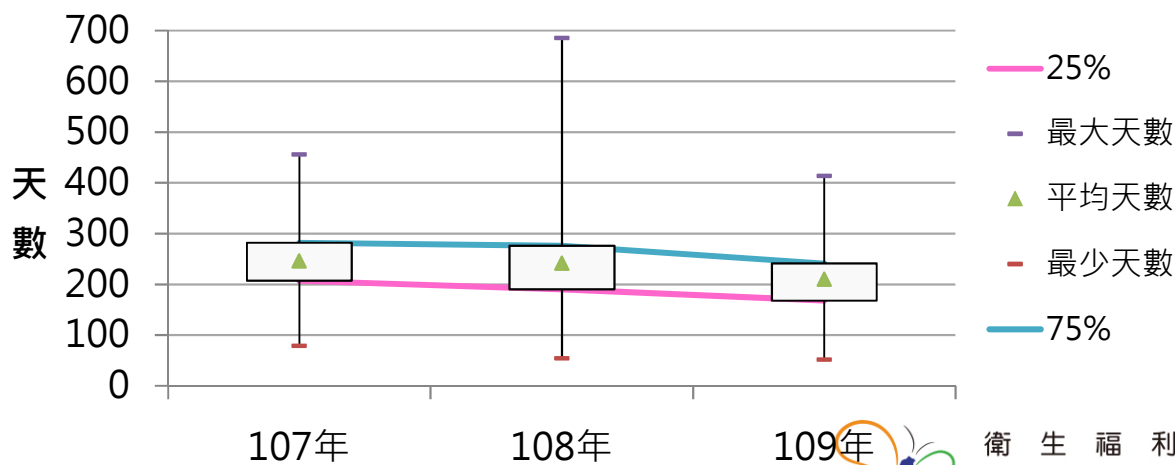
國外藥廠變更管理說明

後續定期檢查書審案辦理情形

● 107~110年度案件(統計至110.2)

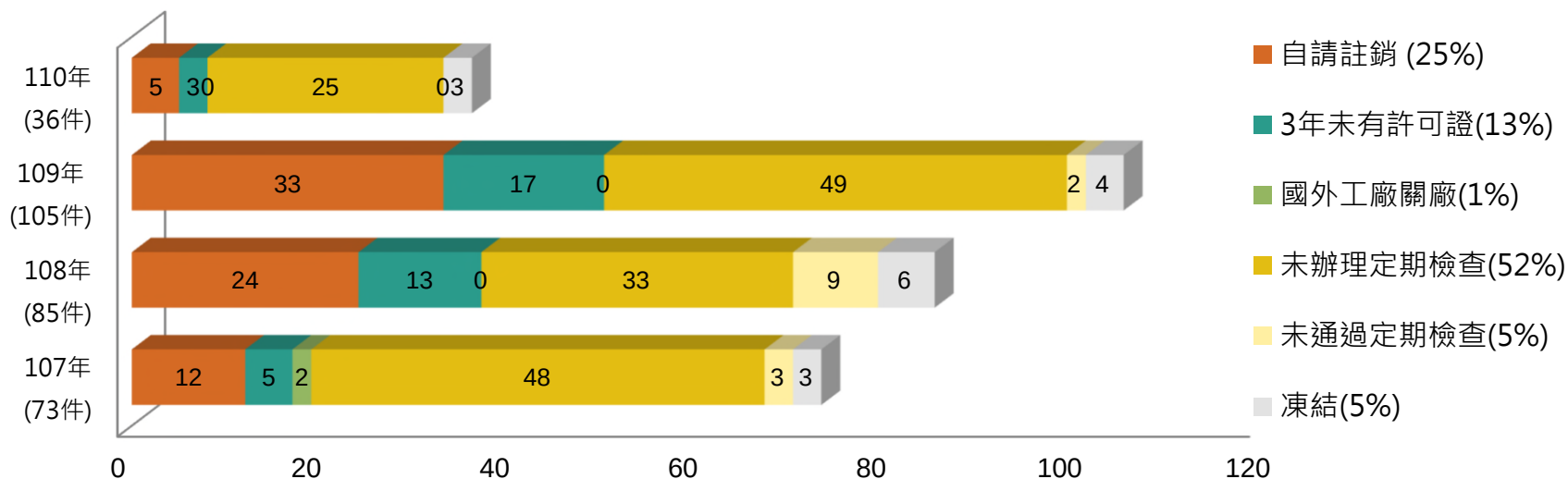


辦理天數



GMP核備函註銷/凍結/變更情形

- 107~110.2年共計註銷299件核備函，凍結16件核備函。



- 國外藥廠GMP變更案 (統計至110年2月底止)

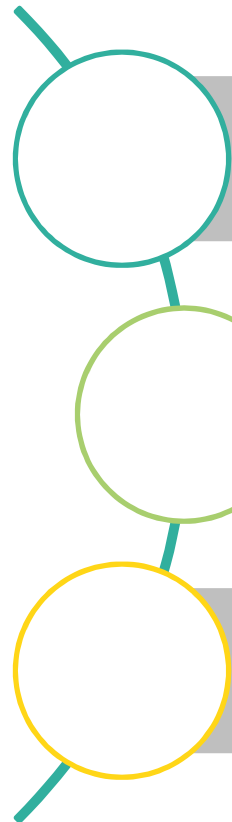
GMP核備函變更登記：

年度 \ 件數	收案	同意變更%	結案率%	結案平均天數
110年	6	100%	50%	19
109年	38	100%	100%	24
108年	55	100%	100%	17
107年	51	100%	100%	23

來函報備變更：

年度 \ 件數	收案	結案	結案平均天數
108年	1	1	136
109年	7	5	106
110年	6	2	13

大綱



國外藥廠定期檢查書審管理現況

定期檢查書審常見缺失說明

國外藥廠變更管理說明

定期檢查之書面審查送審資料

行政院衛生署100年11月1日署授食字第1001101667號函：

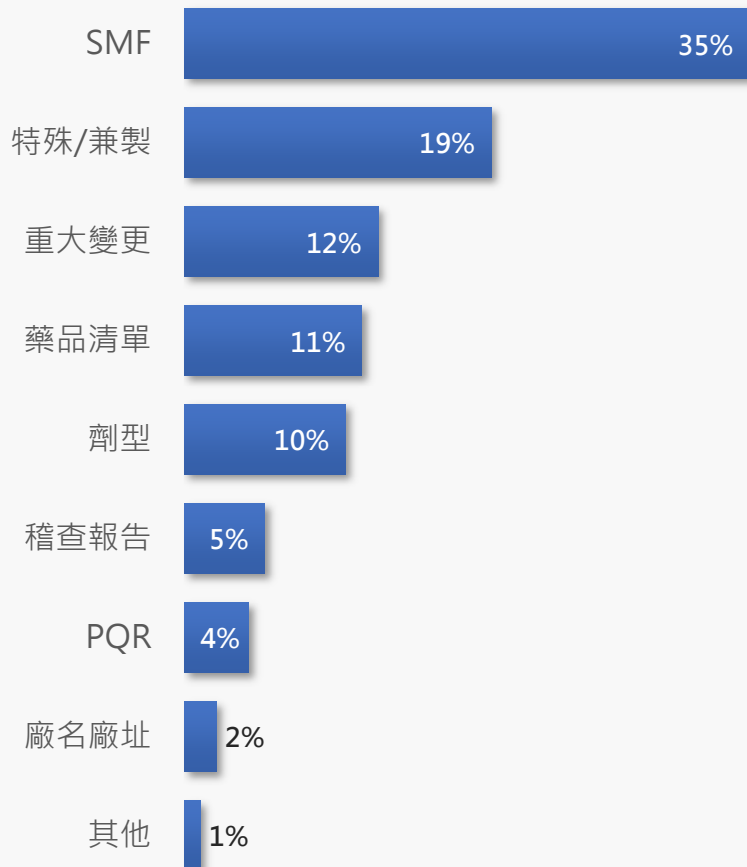
- 工廠基本資料電子檔（PDF檔，含規定之附件檔案）。
- 輸台產品品質檢討報告。
- 最近2年內全廠或與申請劑型相關之重大變更說明（如廠房、設施、設備、製程或關鍵人員等）。
- 當地衛生主管機關核發之定期稽查報告(最近2年內)及後續改善結果，亦可加送PIC/S會員國核發之稽查報告(最近2年內)。
- 定期檢查防止交叉汙染的措施及其有效性之評估報告；廠內生產特殊類別產品者。

108年度國外藥廠GMP管理研討會：稽查報告、特殊類別/兼製

109年7月15日FDA品字第1091104196號函：修訂「輸入藥品國外製造廠定期檢查申請表（書審案）109.7.14版」

常見缺失說明：第一次補件缺失統計

第一次補件缺失分析



SMF缺失範例

- SMF電子檔，應包含下列附件：
 - 1) 製造產品清單，包括所用原料藥之名稱。
 - 2) 水系統圖示，應包含各處理單元名稱。
 - 3) 申請劑型之製造流程圖。
 - 4) 工廠最近5年內接受GMP稽查之清單，包括日期及執行稽查之主管機關名稱/國家(原檢附資料遮蓋過多內容)。
 - 5) 全廠區配置圖，且應註明申請劑型相關建築物。
- 生產區域配置圖：
 - 1) 應包含操作室名稱、空氣流向或壓差圖。
 - 2) 生產區之潔淨區(或含環境管制區域)配置。
 - 3) 生產區之人物流動線圖。
 - 4) 說明申請作業內容於何處生產。
- 100年5月2日署授食字第1001100562號函公告之「製藥工廠基本資料Site Master File(SMF)製備說明」檢附相關附件及平面圖。
- 相關圖示清晰可辨視、標出申請劑型生產區

109年案件(334件)，缺失共1700項(統計至110.3.15)

常見缺失說明：第一次補件缺失統計

特殊/ 兼製

- 廠內兼製**動物用藥**，未說明是否與本案申請劑型共用廠房、設施及設備。若共用，未說明動物用藥產品成分是否為**人體可用成分**並依藥典檢驗、是否依藥品GMP原則進行管理及是否經當地衛生主管機關稽查並核可。
- 請說明旨揭製造廠是否生產其他**特殊類別產品**（如女性荷爾蒙）或兼製**非藥品類產品**。若有，請檢附防止交叉汙染措施有效性之定期評估報告；若無，請檢附未生產其他特殊類別產品及兼製非人用藥品之原廠聲明函正本。
- 未生產特殊類別產品之原廠聲明函正本(原檢附為影本)。
- 廠內有生產**荷爾蒙產品**，未說明前述產品是否與一般藥品共用廠房、設施及設備，並於平面圖上標示兼製產品及本次申請劑型生產區域(含秤量、生產及充填)。若有共用，未檢附該成分之**PDE評估報告**及是否有將前述評估用於**清潔確效作業與防止交叉汙染措施有效性之定期評估**。

- **確認是否有生產特殊產品/非人用藥品，及共用狀況→檢附不同文件**

重大 變更

- 廠內新增包裝區及整建廠房，請說明變更內容及是否涉及**申請劑型與輸台產品相關生產區域**，若是，請詳細說明變更內容及移轉時程。
- **申請劑型相關**2年內重大變更之原廠說明函僅檢附影本。
- 2年內重大變更之原廠說明函**僅針對產品說明**，未針對申請劑型。
- **原廠聲明函應為正本，且針對所有申請劑型。**
- **包含併入後續定期檢查之變更報備額外文件。**

常見缺失說明：第一次補件缺失統計

藥品清單

- 所檢附輸入產品清冊尚無「**000**」劑型產品，請確認是否已申請該劑型查驗登記，並檢附查驗登記申請書影本，或他家代理商同劑型之許可證清冊及最近一次產品年度品質評估報告。
- 輸入產品「**000**」及「**XXX**」，經查本署許可證查詢系統，非為案內藥廠產品，請說明並修正輸入藥品清單。
- 輸入藥品清冊應包含於旨揭製造廠執行之製程階段。
- 輸台產品清單未包含**000**，請說明以上產品許可證是否到期不展延且不納入本次申請範圍，若仍為有效許可證，請說明廠內製程階段並檢附五年內輸台產品批號及最近1年內之品質檢討報告。
- 包含本身持有之許可證(劑型、品名、許可證字號、廠內製程、批號)
- 若未持有許可證，檢送他家代理商同劑型之許可證清冊及最近一次PQR以繼續核定。

劑型

- 請依本部107年6月11日衛授食字第1071103236號函公告「西藥製造許可及GMP核定項目與作業內容之藥品劑型分類原則」及107年8月13日FDA風字第1071104734號函會議記錄，說明修改後之劑型及是否包含特殊毒性及危害物質、大容量或小容量。

稽查報告

- 最近一次**00**國當地衛生主管機關核發稽查報告全文(含後續改善結果)及其英文翻譯，若無法全文翻譯者，仍應檢附完整之原文查廠報告，並提供「英文摘要說明查廠報告重點」及其內容正確性之原廠聲明函。
- 取代稽查報告之**GMP證明文件**影本未經我國駐外單位簽證。
- 僅檢附缺失報告且未說明查核範圍。
- 衛生福利部106年5月1日衛授食字第1061101071號函：當地衛生主管機關核發之效期內**GMP證明文件**取代。
- 2年內或最近一次、包含申請劑型、完整報告、遮蔽不可過多

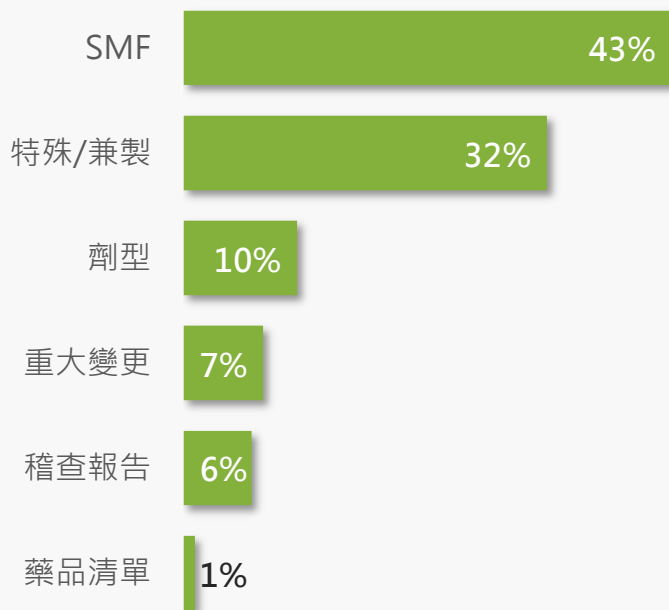
常見缺失說明：第一次補件缺失統計

PQR	- 輸台產品「000」最近一次之產品品質檢討報告。(原檢附為2018年版本) - 所檢附之產品品質檢討報告過於簡略，請說明各項內容評估之項目。
廠名 廠址	所檢附SMF、製造許可、GMP證明文件之廠址與原核備函廠址不一致，請說明。
其他	- 作業室同時有2條以上產線，請說明是否會同時生產不同產品及如何避免交叉污染之風險。 - 依據作業區(室)之人物流，作業室A成為進出作業室B之走道，請提供廠內控管機制及相關交叉污染防制措施。 - 有關前次實地查核缺失，請說明000改善進度。 - 產品「000」不良品通報案件之預防矯正措施有效性評估報告。 - 請依據本部食品藥物管理署109年7月15日FDA品字第1091104196號函，補送「輸入藥品國外製造廠定期檢線查申請表(書審) 109.7.14版」。 - 廠內自000年X月起停止生產AAA劑型或產品，請說明申請範圍是否包含前述劑型或原料藥。

常見缺失說明

不準備查缺失統計

不準備查相關缺失



108-109年不準備查案件(23件)・缺失共69項(統計至110.3.15)

SMF

80%為平面圖缺失

特殊/
兼製

動物用藥(5)、荷爾蒙(8)、醫材(1)、食品(1)、化粧品(1)、細胞毒(1)、生物藥品(1)

劑型

未確認劑型、自述劑型有誤

重大
變更

非正本、僅針對產品、未說明是否與申請劑型相關

稽查
報告

取代文件不符、未檢附

藥品
清單

未註明製程

常見缺失說明

申復不准缺失統計

106-108年申覆不准共6件

編號	缺失
1	生產區域配置圖未說明所有作業室名稱且與原檢附之空氣流向圖作業室名稱不一致。
2	廠內使用飲用水 (Drinking water) 做為製劑之製造用水，未能證明符合我國中華藥典要求之製劑製造用水應不低於純水規格。
3、4	1) 生產區之人員於更衣前即進入潔淨區域，未與更衣後人員區隔 2) 申請劑型生產區未全面實施壓差管制及環境監控，且生產設備非密閉系統。 3) 作業室A作為作業室B、C之走道，不符合PIC/S第一部第3.5項及3.8項所要求之內容。
5	1) 未檢附水系統前處理單元及純水系統配置圖示(應包含處理單元如活性碳、RO及取樣點)。 2) 未檢附廠內不同清淨度區分規範及環境監控說明。未說明不同清淨度區分作業室間之壓差。未說明作業室A之清淨度或壓差；人員經走道再進入作業室，但走道等級與作業區不同。
6	廠內生產女性荷爾蒙，並與一般藥品共用設施及設備，惟女性荷爾蒙(Estrogen類)為高活性產品，應於獨立生產區生產以避免交叉污染。

申請表修訂

輸入藥品國外製造廠定期檢查申請表 (書審案) 109.7.14版

● 輸入藥品清單

輸入藥品清單(註 4)	項次	劑型(註 1)	品名	許可證字號	廠內製程階段(註 2)	5 年內輸入產品批號(註 3)
	範例 1	注射液劑(無菌製備-小容量)(不含特定毒性及危害物質)	OOO 注射劑	衛署藥輸字第 OOOOOO 號	包裝	TFDA1111、TFDA2222
	範例 2	著衣錠(限細胞毒類)	XXX 膜衣錠	衛署藥輸字第 XXXXXX 號	全程製造	TFDA3333、TFDA4444
	備註： 註 1：請依本部 107 年 6 月 11 日衛授食字第 1071103236 號函公告「西藥製造許可及 GMP 核定項目與作業內容之藥品劑型分類原則」及 107 年 8 月 13 日 FDA 風字第 1071104734 號函會議記錄填寫申請劑型。 註 2：請填寫該產品於製造廠之製程，如全程製造、分裝、包裝、原料藥製造、成品充填。 註 3：請填寫該產品自定期檢查申請日起往前 5 年之輸台批號。 註 4：若欄位不夠填寫可以附件方式附於本表後。					

申請表修訂

輸入藥品國外製造廠定期檢查申請表（書審案）109.7.14版

● SMF及PQR備註事項

送審資料清單(註5)	1. ☐工廠基本資料（SMF）之電子檔(註6) 2. ☐品質檢討報告：共 _____ 項產品，共 _____ 份報告 2.1 ☐檢討項目包含 PIC/S GMP Guide 要求之 12 項 2.2 ☐如原文非英文，應摘要翻譯重要內容
	備註： 註5：相關資料限中文或英文版本。 註6：SMF 電子檔（PDF 檔）需依據 100 年 5 月 2 日署授食字第 1001100562 號函公告之「製藥工廠基本資料 Site Master File(SMF)製備說明」檢附相關附件及平面圖。☐相關圖示清晰可辨視 註7：GMP 稽查報告（含後續改善結果）可依據衛生福利部 106 年 5 月 1 日衛授食字第 1061101071 號函出具替代文件。

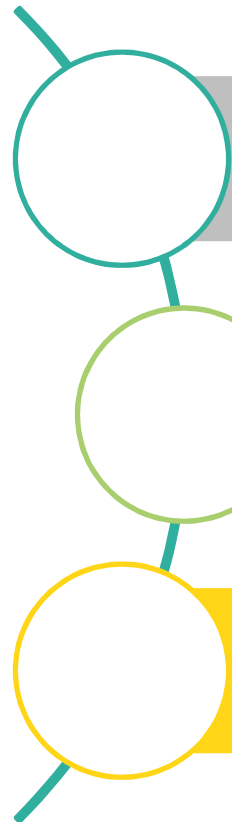
申請表修訂

輸入藥品國外製造廠定期檢查申請表（書審案）109.7.14版

● 生產特殊類別或兼製非人用藥品

廠內生產特殊類別藥品	☐ 否（檢附送審資料 5.1） ☐ 是：（可複選，並檢附送審資料 5.2） ☐ 青黴素類 ☐ 頭孢子菌素類 ☐ 生物藥品 ☐ 細胞毒素 ☐ 女性荷爾蒙 ☐ 放射性藥品
廠內兼製其他類別產品	☐ 否（檢附送審資料 5.1） ☐ 是：（可複選，並檢附送審資料 5.2） ☐ 動物用藥 ☐ 食品、營養補充品 ☐ 醫療器材 ☐ 化粧品 ☐ 一般商品 ☐ 其他：_____
送審資料清單(註 5)	5. 特殊類別藥品或兼製其他類別產品說明： 5.1 ☐ 未生產特殊類別藥品或未兼製其他類別產品聲明函正本 5.2 廠內如生產特殊類別產品或兼製其他類別產品： 5.2.1 ☐ 說明生產情形，如製造廠房、設施及設備配置情形（ <u>係獨立廠房、獨立生產區、共用生產區專用設備或與一般藥品共用設施及設備等</u> ）之聲明函正本 5.2.2 ☐ 防止交叉污染措施及定期評估報告

大綱



國外藥廠定期檢查書審管理現況

定期檢查書審常見缺失說明

國外藥廠變更管理說明

輸入藥品國外製造廠變更管理

管理強度及種類

109年9月10日FDA品字第1091105555號函：輸入藥品國外製造廠變更管理

- 藥物製造許可及優良製造證明文件核發辦法第6條第2項

GMP核備函
變更登記

- PIC/S GMP 第一部1.4(xii)
- EU GMP Annex 21(draft)

來函報備
變更

GMP檢查

- 藥物製造許可及優良製造證明文件核發辦法第6條第3項及第4項
- 藥物製造業者檢查辦法第3條及第5條

併入後續定期檢查說明

- 藥物製造業者檢查辦法第9條

輸入藥品國外製造廠變更管理

變更事項 (核備函登載 內容)

GMP核備函變更登記

- 製造廠名稱或廠址 (以門牌整編者為限，不涉及擴廠及遷移)
- 代理輸入之藥商名稱
- 核定品項名稱 (以修正名稱或內容為限，不涉及新增品項及作業內容)
- 代理權移轉

● 時機：變更事實發生之日起九十日內

資料名稱	申請類別	製造廠名稱 或廠址	藥商 名稱	核定品 項名稱	代理權 移轉
變更登記申請表		✓	✓	✓	✓
原符合藥物優良製造準則之核定文件影本		✓	✓	✓	✓
國外製造廠變更說明函正本		✓		✓	
官方證明文件，或經我國駐外單位簽證之影本		✓		✓	
藥商許可執照影本			✓		✓
雙方讓渡書正本					✓
國外製造廠委託書正本(經我國駐外館處簽證)					✓
衛生主管機關同意變更函			✓		

時機及應檢送 資料



輸入藥品國外製造廠變更管理

GMP檢查

變更事項 (涉及輸台產品)

- 製造廠遷移
- 變更作業內容(如無菌製備變更為最終滅菌)
- 擴建：相同核定廠址內新增未經審查之建築物、原有廠房新增未經審查樓層之生產區、經本署認定為擴建廠房之變更

- 時機：變更事項經當地衛生主管機關核准後、於新區域生產之產品輸台前，代理商最遲應於受影響之產品輸台前通過GMP檢查，取得GMP核備函後始得販售。
- 檢查方式：藥廠位於PIC/S會員國境內，得採PMF檢查或海外查廠；藥廠位於非PIC/S會員國境內，則應申請海外查廠（本署保留併入後續實地檢查之權力）
- 申請資料：PMF申請資料(擴建打*欄位)或海外查廠申請資料

時機及應檢送資料



輸入藥品國外製造廠變更管理

來函報備變更

變更事項 (涉及輸台產品)

- 廠內重大變更(如廠房、設施、設備、製程或關鍵人員)
- 第二版內容為依據國內藥廠管理列舉之範例，如新增關鍵機器設備等，以便代理商與原廠說明
- 廠內變更是否屬於重大變更，依據藥廠品質系統之變更管制規定及當地衛生主管機關規範

- 時機：獲知原廠通知後90天內、且最遲應於產品輸台前
- 應檢送資料
 1. 變更緣由、範圍、時程
 2. 變更前後平面圖或地址(適用時，應包含新增設備說明)。
 3. 變更後當地主管機關核准之文件
 4. 原廠說明函：受影響之輸台產品(適用時，應包含移轉時程及相關確效時程)

時機及應檢送 資料



輸入藥品國外製造廠變更管理

變更事項

併入後續定期檢查說明

- 僅影響申請劑型未輸台產品，未影響輸台產品之重大變更
- 關鍵主管人員(廠長、製造主管、QA/QC主管或AP等)變更
- 非重大變更(依據藥廠品質系統之變更管制規定及當地衛生主管機關規範)

- 時機：併入後續定期檢查說明
- 後續檢查時額外檢送資料

項目	額外之檢送文件
僅影響申請劑型其他廠內產品，未影響輸台產品之重大變更	原廠說明函：說明未影響輸台產品
關鍵主管人員	人員變更時間及學經歷
廠內非重大變更	不須額外檢送資料

時機及應檢送資料



輸入藥品國外製造廠變更管理

總結

管理強度

變更管理	核備函變更登記	GMP檢查	來函報備	併入後續定期檢查
變更內容	- 廠名、廠址 - 核定名稱 - 藥商名稱 - 代理權移轉	涉及輸台產品之： - 製造廠遷移 - 變更作業內容 - 擴建廠房	涉及輸台產品之重大變更	- 未影響輸台產品之重大變更 - 關鍵人員
申請時機	變更事實發生之日起九十日內	變更事項經當地衛生主管機關核准後、於新區域生產之產品輸台前	獲知原廠通知後90天內、且最遲應於產品輸台前	後續檢查時一併說明
檢附資料	依「輸入藥品國外製造廠GMP核備函變更申請表」	- PMF申請資料(打*欄位) - 海外查廠申請資料	輸入藥品國外製造廠變更管理(第二版)規定文件	後續檢查請資料+輸入藥品國外製造廠變更管理(第二版)規定額外文件
審查及結案方式	- 資料不齊全發文通知補件 - 齊全後核發變更後之核備函	- PMF或海外查廠 - 通過後核發GMP核備函，取得核備函後產品才可販售	- 送件後即可輸台 - 收悉後不回函，資料不齊全發文通知補件 - 若涉及擴建會盡速通知	- 資料不齊全發文通知補件 - 補件齊全後展延原核備函

參考資料-相關公告及規定(1/2)

- 藥物製造業者檢查辦法 第9條 後續追蹤管理
- 藥物製造許可及優良製造證明文件核發辦法 第5-7條
- 行政院衛生署100年11月1日署授食字第1001101667號函 (原則及檢附文件資料規定)
- 行政院衛生署101年3月14日署授食字第1011100231號函 (配套措施)
- 行政院衛生署101年2月9日署授食字第1011100270號函 (GMP核備函之代理權移轉應檢附資料)
- 食品藥物管理署102年3月25日FDA藥字第1011408117號函 (GMP核備函廢止後，產品許可證處理原則)
- 食品藥物管理署102年12月30日FDA藥字1028012875號函 (註銷GMP核備函產品是否需回收驗章)

參考資料-相關公告及規定(2/2)

- 衛生福利部103年7月24日部授食字第1031103243號函規定
(GMP核備函逾期6個月內得依定期檢查方式重新申請工廠GMP檢查)
- 食藥署105年10月17日FDA風字第1051105400號函
(出產國CPP替代文件)
- 食品藥物管理署106年5月1日衛授食字第1061101071號函
(送審文件替代方式及效期展延原則)
- 食品藥物管理署109年7月15日FDA品字第1091104196號函(修訂申請表109.7.14版)
- 衛生福利部109年7月21日令(西藥查驗登記審查費收費標準)
- 109年9月10日FDA品字第1091105555號函(輸入藥品國外製造廠變更管理)

Thank you for your attention



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

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