

國外藥廠工廠資料準備須知

一、前言

考量我國已採用國際通行之 PIC/S GMP 標準，且本部食品藥物管理署於 102 年 1 月 1 日起成為國際醫藥品稽查協約組織（The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, 簡稱 PIC/S）之第 43 個會員，其後，TFDA 基於風險管理原則並參考國外管理制度，將國外藥廠依其所在國家分為「非 PIC/S 會員國境內之藥廠」、「PIC/S 會員國境內之藥廠」及「與我國簽署相互接受查廠結果協議（MRA 或 MOU）範圍內之藥廠」三級，再依其申請之產品劑型分為「非無菌產品」、「無菌產品」及「生物產品及其原料」三類，並於 102 年 1 月 30 日公告修訂「國外藥廠工廠資料準備須知」，實施此三類三級措施，以期整合國際資源提升管理效能。為減少重複檢送技術資料並提升時效，針對甫取得衛生福利部 GMP 核備函之國外藥廠，本部食品藥物管理署於 105 年 6 月 3 日以 FDA 風字第 1051102938 號同意引用前次送案資料/核備函，並公告辦理原則。

隨著製藥技術與設備不斷提升，PIC/S GMP 標準亦隨之提升，同時為配合 PIC/S GMP 條文之更新，亟需修訂「國外藥廠工廠資料準備須知」，將審查標準、規定、應準備資料及注意事項予以整理，原表一至表四改為表 A、B 及 C1~5，以利業者準備資料，提升送件品質與審查時效。

二、審查規定

(一) 法源依據：

PMF 審查係以「藥事法」第 57 條、「藥物優良製造準則」、「藥物製藥業者檢查辦法」、「藥物製造工廠設廠標準」、及「國際醫藥品稽查協約組織之藥品優良製造指引（PIC/S：Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products）」全文及相關附則為依據。

(二) 管理制度：

1. 「非 PIC/S 會員國境內之藥廠」：一律採行國外實地查廠方式辦理。
2. 「與我國簽署相互接受查廠結果協議（MRA 或 MOU）範圍內之藥廠」：得檢附「該國衛生主管機關核發之符合藥品優良製造規範之證明（GMP certificate）正本」（GMP certificate 應於有效期內，其證明內容應涵蓋申請劑型與作業範圍），申請簡化審查（即需檢附表 A-申請國外藥廠工廠資料審查送審表、前述 GMP certificate 正本及最新版 Site Master File(SMF)）。
3. 「PIC/S 會員國境內之藥廠」依產品類型又分為(1)、(2)及(3)三類，申請方式則分為全套、簡化及引用：

- (1) 非無菌產品：得申請簡化、全套或引用審查，其中全套審查之確效資料得再申請以替代文件減免。

- (2) 無菌產品：得申請簡化、全套或引用審查，其中簡化或全套審查之確效資料得再申請以替代文件減免。
- (3) 生物產品/生物原料藥/血液產品：得申請簡化、全套或引用審查，其中簡化或全套審查之確效資料得再申請以替代文件減免。

(三) 申請方式：

1. 檢附以下文件申請簡化審查以免除全套送審資料：
 - (1) 「最近 5 年接受當地及外國衛生主管機關 GMP 查核之清單」：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。
 - (2) 最近一次接受當地衛生主管機關 GMP 實地查核之查廠報告及當次查廠通過之證明文件(如 GMP certificate)：
 - (i) 查核範圍應涵蓋 PMF 申請劑型或作業內容。
 - (ii) 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。
 - (3) 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）。
2. 檢附以下文件申請以替代文件減免確效資料：
 - (1) 十大先進國或 EMA 組織核發之產品製售證明正本或影本：應於 2 年有效期限內。
 - (2) 確效及驗證摘要說明：應為經廠內權責人員簽署之正本或數位簽章之正本電子檔；摘要說明包含該廠各項確效及驗證作業之執行概況【含支援系統（空調、水及製程中氣體）確效、設施設備驗證、電腦化系統確效及清潔確效作業等】。
 - (3) 原廠說明函：應為經廠內權責人員簽署之正本或數位簽章之正本電子檔；認知本部有查廠之完全權力，若需查廠者本部將依國際慣例查廠。
3. 申請引用前次送審資料審查者，依不同申請情況之應送文件如下：
 - (1) 原 GMP 核備函持有者，在原核備函（包括海外實地查廠、PMF 審查及定期檢查通過之核備函）效期內申請同藥廠之新增劑型及/或品項及/或作業內容，倘若欲引用前次送審資料，需檢附下列文件：
 - (i) 原廠說明函正本/數位簽章之正本電子檔，應載明：
 - a. 同意參照前次送審之資料。
 - b. 核定編號。
 - c. 說明前次申請迄今之變更情形。

- (ii) 原 GMP 核備函影本。
 - (iii) 最新版 SMF(電子檔)。
 - (iv) 工廠資料查核表 (表 A、B、C) 仍需逐欄填寫，及檢附新增劑型及/或品項及/或作業內容依查核表之應檢送資料 (例如生產區域、製程等)。
 - (v) 經審查資料不全者或必要時，本部仍保有要求補送相關資料之權利。
- (2) 非原 GMP 核備函持有者，申請相同劑型及/或品項及/或作業內容，倘若欲直接引用原核備函者 (包括海外實地查廠、PMF 審查及定期檢查通過之核備函)，需在原核備函效期內，檢附下列資料，經核符合規定者，本部核發效期相同之核備函，並於核備函之說明段加註授權使用情形。
- (i) 原廠說明函正本/或數位簽章之正本電子檔，應載明：
 - a. 同意參照前次送審之資料。
 - b. 核定編號。
 - (ii) 原 GMP 核備函持有者之授權文件正本或數位簽章之正本電子檔，應載明「欲引用核備函之公文號」及「前次送審案之案號」，並經原核備函持有者公司核章 (公司與負責人章)。
 - (iii) 原 GMP 核備函影本。
 - (iv) 最新版 SMF(電子檔)。
- (3) 非原 GMP 核備函持有者，在原核備函 (包括海外實地查廠、PMF 審查及定期檢查通過之核備函) 效期內申請同藥廠之不同劑型及/或品項及/或作業內容，倘若欲引用前次送審資料，需檢附下列文件：
- (i) 原廠說明函正本/或數位簽章之正本電子檔，應載明：
 - a. 同意參照前次送審之資料。
 - b. 核定編號。
 - c. 說明前次申請迄今之變更情形。
 - (ii) 原 GMP 核備函持有者之授權文件正本/數位簽章之正本電子檔，應載明「欲引用核備函之公文號」及「前次送審案之案號」，並經原核備函持有者公司核章 (公司與負責人章)。
 - (iii) 原 GMP 核備函影本。
 - (iv) 最新版 SMF(電子檔)。
 - (v) 工廠資料查核表 (表 A、B、C) 仍需逐欄填寫，及檢附申請劑型及/或品項及/或作業內容依查核表之應檢送資料 (例如生產區域、製程等)。

(vi)經審查資料不全者或必要時，本部仍保有要求補送相關資料之權利。

4. 申請擴建廠房工廠資料，應檢附以下資料：

- (1) 工廠資料查核表（表 A、B、C）仍需逐欄填寫，其中表 C 僅需填寫以*表示之欄位，並檢附對應文件。
- (2) 欲申請擴建廠房之劑型之原 GMP 核備函影本。
- (3) 經審查資料不全者或必要時，本部仍保有要求補送相關資料之權利。

三、申請國外藥廠工廠資料（PMF）審查之應送審行政資料

（一）簽證規定：依據藥物製造業者檢查辦法第 5 條第 2 項規定辦理；須符合/檢送以下其中一項文件：

1. 工廠資料（PMF）及工廠基本資料（SMF），應經出產國最高衛生主管機關或商會簽證。
2. 出產國最高衛生主管機關出具該製造業者符合當地藥品優良製造規範之證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辦理其他案件，得檢附整份文件影本並說明正本所送本部案件公文號）。
3. 出產國最高衛生主管機關出具該製造業者係符合當地藥品優良製造規範之製售證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辦理其他案件，得檢附整份文件影本並說明正本所送本部案件公文號）。
4. 倘因出產國不再出具實體 GMP 證明文件，或因藥品係委託製造，經國外藥品許可證持有者聲明確實無法依藥物製造業者檢查辦法第五條第二項檢附前述 2. 或 3.文件時，可依 105 年 10 月 17 日 FDA 風字第 1051105400 號函，檢送「國外藥品許可證持有者說明函」及「十大先進國、EMA 或委託者所在國最高衛生主管機關出具之產品製售證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辦理其他案件，得檢附整份文件影本並說明正本所送本部案件案號）。
5. 倘出產國最高衛生主管機關出具電子化 GMP 證明文件或電子化 CPP，需檢附該份電子證明文件之網址連結以供驗證。
6. 申請引用方式及擴建廠房審查者，無須檢附簽證文件。

（二）授權函：

1. 原廠授權送審藥商申請 PMF 審查之授權函正本或數位簽章之正本電子檔。
2. 申請生物產品/生物原料藥/血液產品者應於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），需檢送原廠授權函及原核備函持有者之授權函。

- (三) 工廠基本資料 (SMF) 最新版電子檔：格式與內容應參照本部公告之「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，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。
- (四) 申復案件需檢送資料：
1. 申復事項補件資料。
 2. 原已審畢資料 (檢還之資料請勿拆封以保全，否則將全案重新審查)。
 3. 倘修正/刪減劑型或作業內容者，應重新檢送「申請國外藥廠工廠資料 (PMF) 審查送審表 A」。

四、檢附文件注意事項：

- (一) 電子文件形式：光碟、隨身碟、網路硬碟及電子郵件等
- (二) 紙本文件形式：以 A4 紙張 (210 mm X 297 mm) 製作為原則，並清晰、完整，平面圖及圖示以彩色為佳，若大於 A4，請摺疊成 A4 大小。
- (三) 所有文件應遵循國際間優良送件指引(Good submission practice)，申請者需確保每份組成文件已準備好並放在送審文件的正確位置。
- (四) 文件以非英文之外文撰寫者，文件應翻譯為中文或英文，翻譯文件內容正確性應予以確認。
- (五) 文件應有工廠之品保及各相關負責人簽名。
- (六) 「國外藥廠工廠資料查核表」A、B、C 表應填寫完整並有原申請藥商或原製造廠品保或相關人員簽名，並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，並檢附查核表中所要求之資料與文件。
- (七) 送審文件得以電子文件形式檢送，惟需經簽證之證明文件(如 SMF、GMP、CPP)仍須檢送紙本正本，倘出具出產國最高衛生主管機關之電子化 GMP 或電子化 CPP 文件，且可由網址連結驗證者，無須再檢送紙本證明文件。
- (八) 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)，得檢送經簽署之正本或數位簽章之正本電子檔。
- (九) 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。

五、申請注意事項：

- (一) 每案限申請單一廠址之製造工廠。
- (二) 每案限申請 3 個劑型及/或品項及/或作業內容，且應依本部「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」之劑型/作業內容填寫。

- (三) 申請者須具備藥商許可執照，必要時將要求檢附藥商許可執照。
- (四) 應於表 A 中欄位勾選申請方式(簡化、確效替代或全套)、罕藥、無菌產品(無菌製備或最終滅菌；大容量 LVP 或小容量 SVP 產品)。
- (五) 應依據本部最新公告「西藥查驗登記審查費收費標準」繳納審查費用，倘案件業經審查，審查費不予退費。
- (六) 未依「國外藥廠工廠資料準備須知」送件者，另以公文通知修正後重新檢送。
- (七) 申復審查後仍無法備查者，資料不檢還。

六、附件

- (一) 表 A：申請國外藥廠工廠資料 (PMF) 審查送審表
- (二) 表 B：國外藥廠工廠資料 (PMF) 申請送審資料查檢表
- (三) 表 C-1：國外藥廠工廠資料查核表-共通性資料審查
- (四) 表 C-2：國外藥廠工廠資料查核表-簡化-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
- (五) 表 C-3：國外藥廠工廠資料查核表-全套-所有產品
- (六) 表 C-4：國外藥廠工廠資料查核表-生物原料藥/生物產品/含血液產品
- (七) 表 C-5：國外藥廠工廠資料查核表-確效及驗證作業