

111年度國外藥廠管理與檢查實務研討會

國外藥廠GMP定期檢查之書審 (含變更)

品質監督管理組
陳詩穎 稽查員
111年5月24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

定期檢查書審案準備須知及不准缺失樣態

國外藥廠變更管理說明

國外藥廠定期檢查書審管理現況



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

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

定期檢查之管理制度

時間軸

核准函效期6個月前

倘列為實地查核名單，本署於核准函效期前一年主動通知申請實地查核。

代理商**未收到實地查廠通知**，應**主動申請書面審查**。倘不再維護核准函，亦請主動來函說明。

核准函效期到期

逾效期末申請定期檢查者，核准函逾期失效

本署將透過資訊系統，限制相關藥品許可證之藥品輸入，直至製造廠重新取得GMP核准函或變更製造廠。

核准函失效，代理商應重新申請PMF審查及海外查廠。

核准函**失效後6個月內**，代理商得採用**國外藥廠後續檢查管理之書面審查方式**辦理GMP檢查(PMF審查及海外查廠)。

核准函效期6個月後

本署將依職權就事實行為(失效之核准函內容)予以公告，不再主動核發註銷函



主動核發註銷函，僅為行政作為，註銷日期不代表失效日期，核准函期滿即為失效。

TFDA

代理商

後續定期檢查書審查案辦理情形

- 108年~110年度收案數與辦理進度

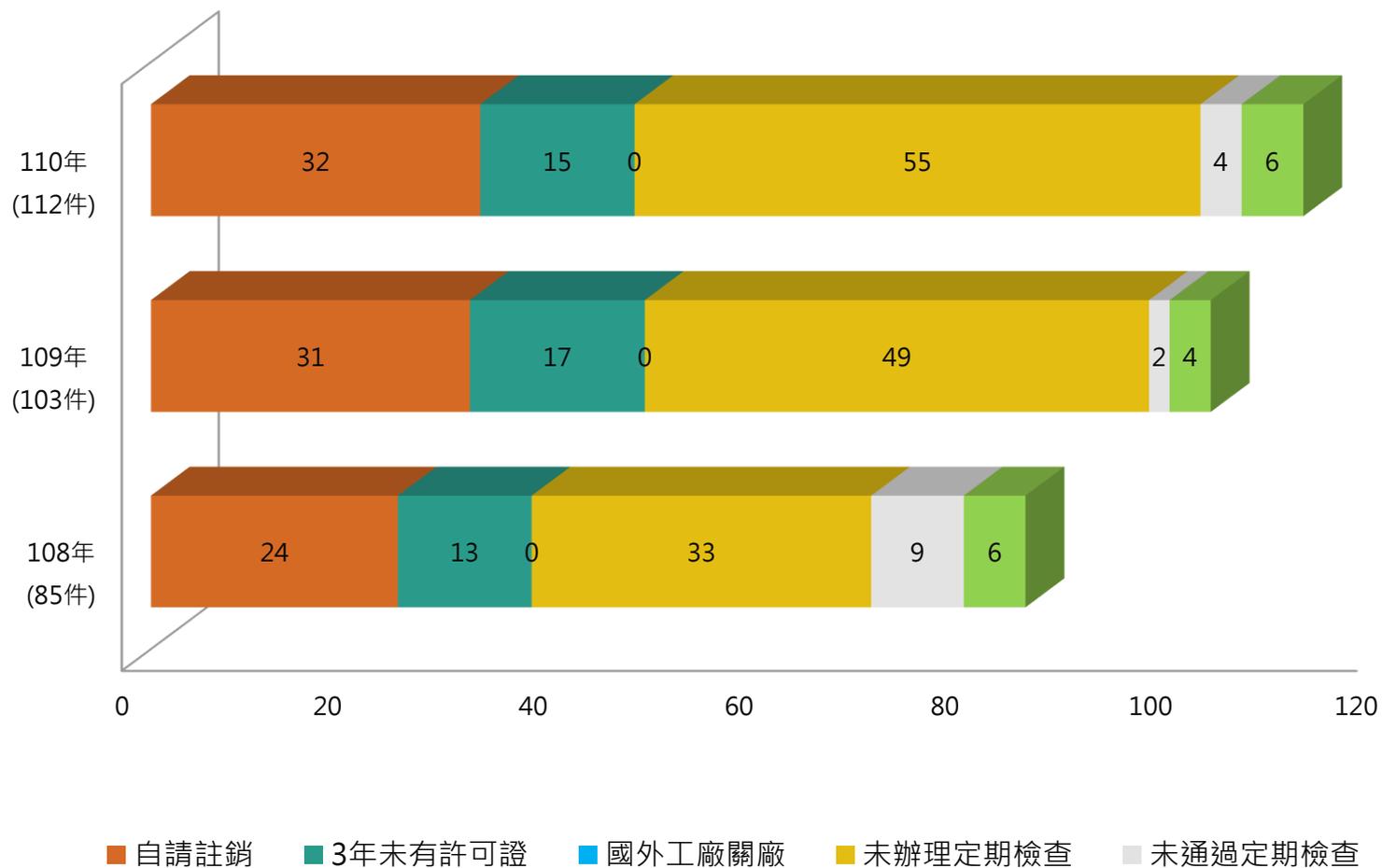
	件數(含申復)							統計至(111.3.31)		
	案件數	准予核定	不予核定	撤案/其他	審查中	補件/展延	結案率	通過率	平均辦理天數 (不含申復)	
110年	407	274	14	3	84	32	72%	96%	207	
109年	360	344	10	6	0	0	100%	98%	245	
108年	357	331	23	3	0	0	100%	94%	246	



審查時程包含審查員審查時間200天及代理商補件90天，總計**290**天。

GMP核准函註銷/失效/凍結情形

統計至111.3.31



定期檢查書審案準備須知 及不准缺失樣態



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

輸入藥品國外製造廠定期檢查之 書面審查資料準備須知

110年11月17日衛授食字第1101107612號函

- 為**優化國外藥廠後續檢查管理之送件品質及提升審查效率**，爰制定「輸入藥品國外製造廠定期檢查之書面審查資料準備須知(第1版)」，以供業者於申請時據以檢送相關送審資料。
- 本次**未新增管理規定**，僅彙整歷年國外藥廠GMP溝通會議之會議紀錄、公告函及檢視業者送件之缺失狀況，爰予制定。
- **舊表**「輸入藥品國外製造廠定期檢查申請表(書審案)-109.7.14版」於**110年11月30日前適用**。
- **新表**「輸入藥品國外製造廠定期檢查申請表(書審案)-表A(第1版)」於**110年12月1日起適用**。



輸入藥品國外製造廠定期檢查之 書面審查資料準備須知

送審資料	舊表：109.7.14版	新表：表A(第1版)(110.11.17)
製造廠資訊	國別 製造廠名稱 製造廠地址	

- 核准函登載之廠名、廠址應與官方證明文件一致。
- 倘不一致，應檢附原廠說明函說明差異情形或一併辦理廠名廠址變更申請。
-  廠名與GMP Certificate不一致，請提供其他官方證明文件(未限GMP Certificate)佐證差異情形，可維持原核定廠名，本署將於核准函備註當地GMP Certificate所載廠名。

輸入藥品國外製造廠定期檢查之 書面審查資料準備須知

送審資料	舊表：109.7.14版	新表：表A(第1版)(110.11.17)
原核定編號	前次GMP檢查核定編號	申請展延GMP核備函之原核定編號

- 同代理商倘持有1張以上該廠核准函，得併案辦理。
- 不同代理商皆持有該廠核准函，得併案辦理；
 - 請自行協商申請代表，並於公文或申請表之代理商資訊清楚敘明聯合申請。
- 申請日期應以效期先到期者為準，展延之效期以效期先到期者為準。

輸入藥品國外製造廠定期檢查之 書面審查資料準備須知

送審資料	舊表：109.7.14版	新表：表A (第1版) (110.11.17)
輸入藥品清單	填寫表格， 內容包含： <ul style="list-style-type: none"> 劑型、 品名、許可證字號、 廠內製程階段、 5年內輸入產品批號 	<input type="checkbox"/> 輸入藥品清單（請依申請劑型/品項/作業內容整理列出）→填寫表B，內容包含： <ul style="list-style-type: none"> 申請劑型/品項/作業內容、 品名、許可證字號、 廠內實際製程階段、 5年內輸入產品批號、 備註 <input type="checkbox"/> 未持有藥品許可證

- 申請劑型/品項/作業內容應經當地主管機關核准並仍有製造事實。



- 領有藥品許可證但全廠近5年內均無產品輸台者，須檢附相關資料辦理保留定期檢查資格(凍結)，保留期限為4年，原GMP事項暫不予核定，期間相關藥品許可證限制輸入。

輸入藥品國外製造廠定期檢查之 書面審查資料準備須知

送審資料	舊表：109.7.14版	新表：表A(第1版)(110.11.17)
廠內生產藥品類別	<input type="checkbox"/> 青黴素類 <input type="checkbox"/> 頭孢子菌素類 <input type="checkbox"/> 女性荷爾蒙 <input type="checkbox"/> 細胞毒素 <input type="checkbox"/> 生物藥品 <input type="checkbox"/> 放射性藥品	(1) β-lactam類 抗生素，包含 <input type="checkbox"/> 青黴素類、 <input type="checkbox"/> 頭孢子菌素類、 <input type="checkbox"/> Penems、 <input type="checkbox"/> Carbacephem、 <input type="checkbox"/> Monobactams； (2)荷爾蒙，包含 <input type="checkbox"/> 女性、 <input type="checkbox"/> 與非女性之荷爾蒙； (3) <input type="checkbox"/> Cytotoxic/ <input type="checkbox"/> Cytostatic； (4) <input type="checkbox"/> 生物藥品；(5) <input type="checkbox"/> 放射性藥品
廠內兼製其他類別產品	<input type="checkbox"/> 動物用藥 <input type="checkbox"/> 醫療器材 <input type="checkbox"/> 化粧品 <input type="checkbox"/> 食品、營養補充品 <input type="checkbox"/> 一般商品 <input type="checkbox"/> 其他：_____	<input type="checkbox"/> 其他非人用西藥產品（如動物用藥）、 <input type="checkbox"/> 診斷試劑、 <input type="checkbox"/> 醫療器材、 <input type="checkbox"/> 化粧品、 <input type="checkbox"/> 食品、 <input type="checkbox"/> 中藥、 <input type="checkbox"/> 其他產品（如 <input type="checkbox"/> 順勢藥物、 <input type="checkbox"/> 一般商品(如防蚊產品、牙膏、漱口水、洗髮精等或_____）



- 倘與一般藥品**共用生產區**，應說明生產情形、製造標準，檢附**成分清單**、**防止交叉污染措施及定期評估報告**等。
- 倘該類別藥品為**新導入情形**，說明**變更時間**並檢附**導入該類藥品之評估報告**。
- 倘廠內**未生產上述藥品/未兼製上述產品**，應檢附**原廠聲明函正本**。

輸入藥品國外製造廠定期檢查之 書面審查資料準備須知

送審資料

舊表：109.7.14版

新表：表A(第1版)(110.11.17)

SMF 產品品質檢討報告

- SMF：最新版電子檔，並依據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，**相關圖示及文字應清晰可辨識**。
 - 最近5年接受當地及外國衛生主管機關GMP查核之清單
 - 全廠產品清單（含劑型及主成分名稱/原料藥名稱）
 - **申請劑型/品項/作業內容之生產區平面圖（標示人物流、壓差/空氣流向、潔淨度等級）**
 - 申請劑型/品項/作業內容之製造作業流程圖
- PQR：檢討項目應符合PIC/S GMP Guide項目

輸入藥品國外製造廠定期檢查之 書面審查資料準備須知

送審資料	舊表：109.7.14版	新表：表A(第1版)(110.11.17)
重大變更 聲明函	申請劑型相關之最近2年內 重大變更（含廠房、設施、 設備、製程或關鍵人員）聲 明函正本	<input type="checkbox"/> 申請劑型/品項/作業內容相關之最近2 年內重大變更（含廠房、設施、設備、 製程及關鍵人員）聲明函正本 <input type="checkbox"/> 依109年9月2日公告之「輸入藥品國外 製造廠變更管理」檢附相關資料（包含 說明是否涉及輸台產品）

- 變更程度之判定(重大、非重大)應依實際情形進行，原則依藥廠品質系統之變更管制及當地衛生主管機關規範判定。
- 倘屬重大變更又涉及輸台產品，請主動來函報備。
- 關鍵主管人員應具必要資格及實務經驗，其變更應送審資料除變更時間、人名、職位，應提供其「學經歷」或「經簽署之工作職掌說明書（Job Descriptions）」



111年3月9日「111年度國外藥廠GMP管理溝通會議」會議紀錄。



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

輸入藥品國外製造廠定期檢查之 書面審查資料準備須知

送審資料

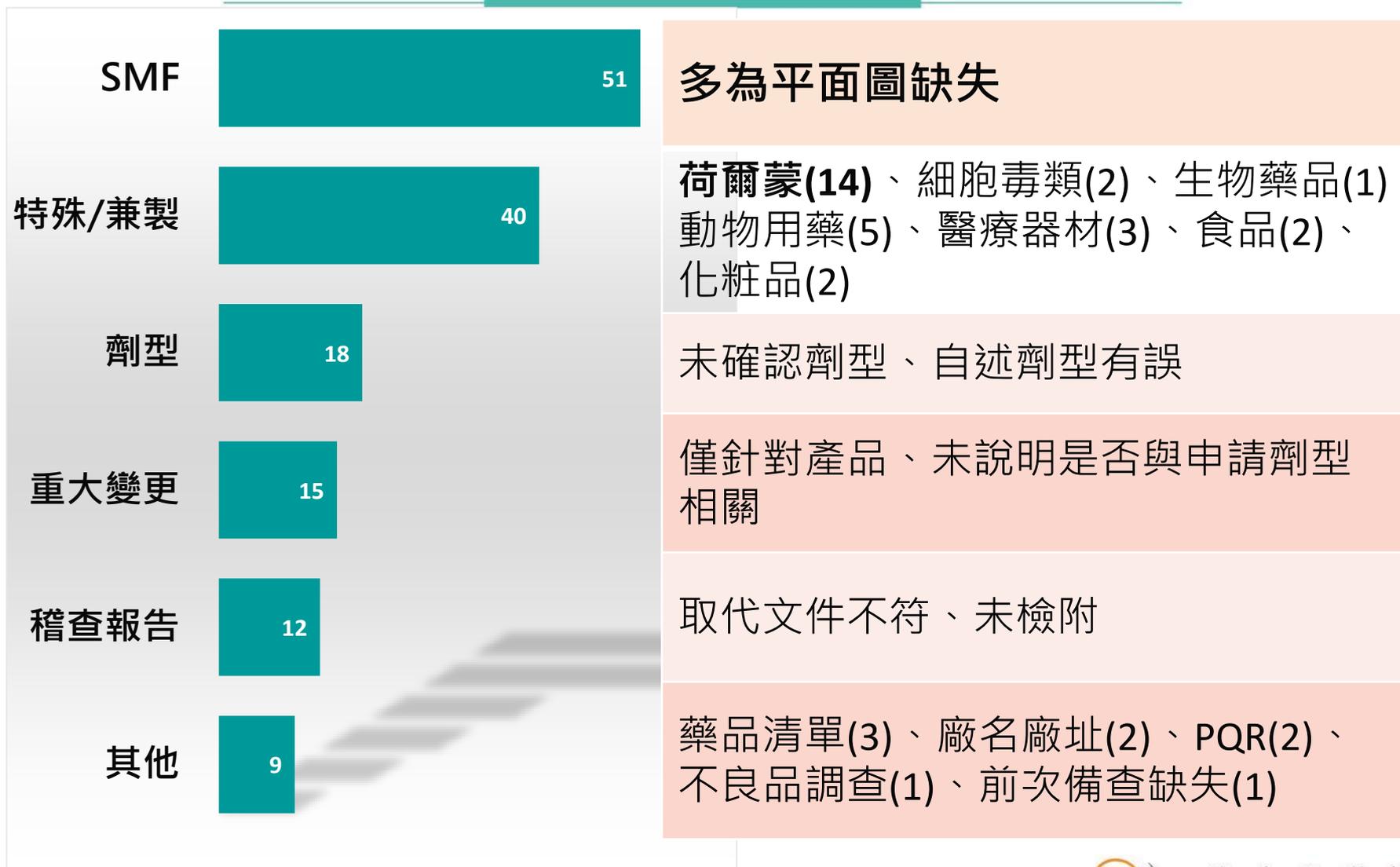
舊表：109.7.14版

新表：表A(第1版)(110.11.17)

稽查報告及後續改善結果

- 當地衛生主管機關核發之最近一次稽查報告及改善結果，稽查範圍應包含申請劑型/品項/作業內容。
- 「PIC/S會員國境內藥廠」可提供「稽查報告」替代文件
 - 當地衛生主管機關核發之效期內GMP證明文件正本
 - 「國外藥品許可證持有者出具**聲明函**」 + 「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」
-  聲明函：未能提供稽查報告、效期內GMP Certificate之理由說明。

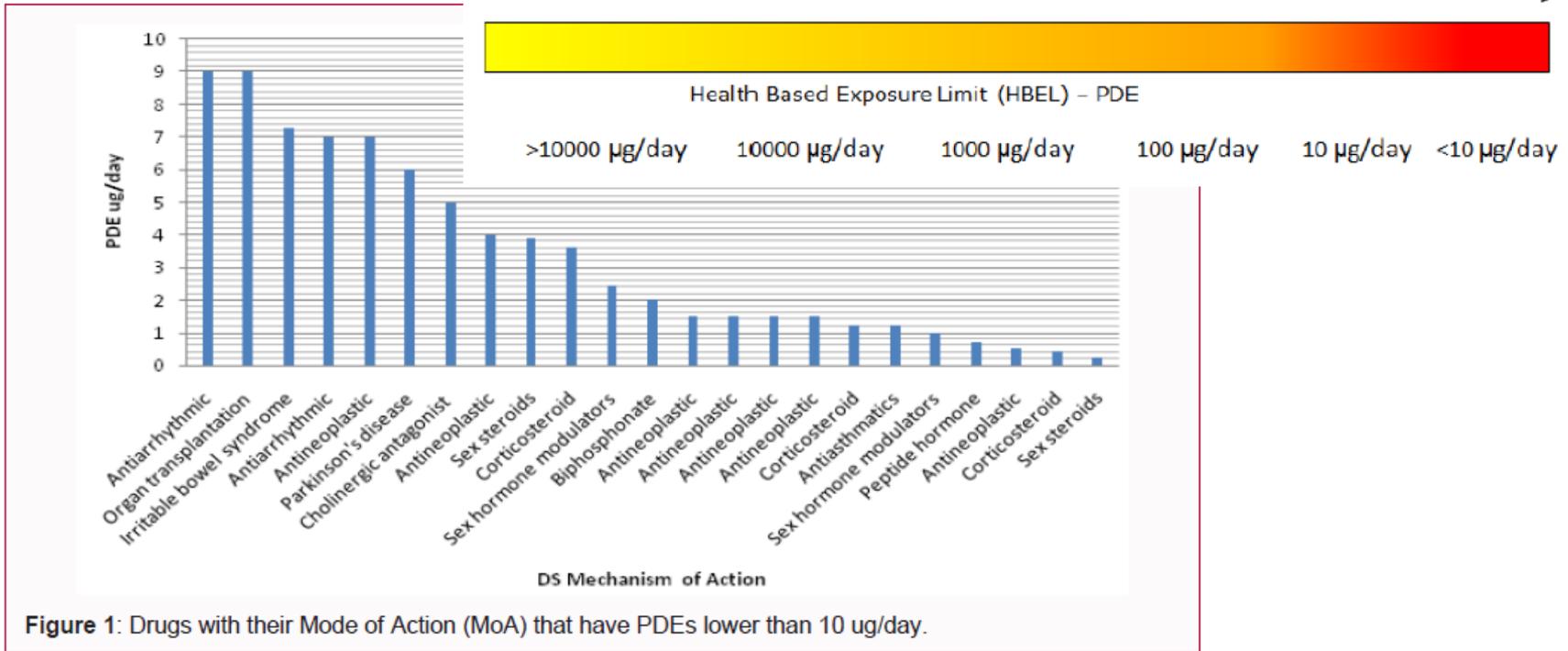
不准缺失樣態說明



108-110年不予核定案件(40件)，缺失共140項(統計至111.3.31)

特殊類別產品

- 產品風險等級：



- 倘與一般藥品**共用生產區**，應說明生產情形、製造標準，檢附**成分清單**、**防止交叉污染措施**及**定期評估報告**等。
- 倘該類別藥品為**新導入情形**，說明**變更時間**並檢附**導入該類藥品之評估報告**。

荷爾蒙產品

- 依據「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核定劑型」，基於**風險管理原則**，
 - 目前多考量女性荷爾蒙的特殊性與高活性，而**優先管制雌激素 (Estrogens) 類產品**；
 - 關於「**非女性之荷爾蒙**」之管理方式，本署目前暫未要求「不得在同一設施中為之」，可接受「**在同一設施中的時段切換生產**」，惟廠內仍應依廠房、設施、設備及製程等相關配置與設計，進行風險評估及防止交叉污染之規劃。

109-110年申請案之申復情形

案件	統計至(111.3.31)					
	不予核定	准予核定 (部分核定)	撤案/不申復	待申復	審查中	未通過
110年	14	2 (1)	0	10	2	0
109年	9	4 (0)	4	0	1	0

- 申請範圍包含製造廠房A及B，經查所附資料，製造廠房A有女性荷爾蒙(Estrogen類產品)與申請劑型(不含特定毒性及危害物質)共用生產區之情形，惟所附文件未能充分說明該情形呈現之交叉汙染風險降低措施，爰此，本案核定區域僅限製造廠房B。

備註：106-108年申復不准情形詳見「110年度國外藥廠管理與檢查實務研討會」

國外藥廠變更管理說明



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

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

輸入藥品國外製造廠變更管理

變更類別

GMP核
准函變
更登記

藥物製造許可及優良製造證明
文件核發辦法

- 廠名變更
- 廠址變更
- 代理商名稱變更
- 核定品項名稱變更
- 代理權移轉

GMP
檢查

藥物製造業者檢查辦法

- 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

重大變更
聲明函

輸入藥品國外製造廠變更管理(第二版)

- 未涉GMP檢查之重大變更，包含**廠房、設施、設備**、製程或關鍵人員
- **主動***來函報備或**併入**後續定期檢查說明

***涉及輸台產品**



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

國外藥廠變更管理情形

統計至111.3.31

- 國外藥廠GMP核准函變更案件（核准函內容變更及代理權移轉）

年度 \ 件數	收案	同意變更%	結案率%	結案平均天數
110年	45	100%	100%	43
109年	38	100%	100%	24
108年	55	100%	100%	17

- 主動來函報備涉及輸台產品之重大變更情形

年度 \ 件數	收案	同意變更%
110年	38	100%
109年	9	100%

GMP核准函變更登記

變更事項 (核准函登載內容)

- 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**90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		✓		✓	
變更之官方證明文件，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(內容涵蓋 重要登記事項)					✓
國外製造廠委託書 正本 ，並經我國駐外館處 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



主動來函報備

未涉GMP檢查但涉及輸台產品之重大變更

主動來函 報備變更事項

- 廠內重大變更(如廠房、設施、設備)
- 項目範例如第二版內容
- 變更程度之判定(重大、非重大)應依實際情形進行，原則上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判定

- 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(或說明當地主管機關對該變更之管理方式及佐證資料)
 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



建議代理商應與國外藥廠窗口維持良好聯繫，並針對輸台產品遷移生產線之情形具機敏性，以免耽誤自身商業運作規劃。



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

輸入藥品國外製造廠變更管理

併入後續定期檢查說明

未涉GMP檢查但涉申請劑型/品項/作業內容(非輸台產品)之重大變更

併入後續定期檢查說明變更事項

- 僅影響申請劑型之非輸台產品，未影響輸台產品之重大變更(如廠房、設施、設備)
- 檢附重大變更聲明函(廠房、設施、設備)，並說明是否影響輸台產品。

- 時機：併入後續定期檢查說明；屬重大變更之項目

項目	檢送資料
廠房、設施、設備	變更緣由、範圍、時程、變更前後平面圖或地址、變更後當地主管機關核准之文件、受影響產品(或說明是否影響輸台產品)

時機及應檢送資料

輸入藥品國外製造廠變更管理

變更管理	核准函變更登記	GMP檢查	來函報備重大變更	後續定期檢查資料 - 重大變更清單
變更內容	<ul style="list-style-type: none"> 廠名、廠址 核定名稱 藥商名稱 代理權移轉 	涉及輸台產品之： <ul style="list-style-type: none"> 製造廠遷移 變更作業內容 擴建廠房 	未涉GMP檢查但涉及輸台產品 之重大變更 <ul style="list-style-type: none"> 廠房、設施、設備 	<ul style="list-style-type: none"> 未影響輸台產品之廠房、設施、設備 製程 關鍵人員
申請時機	變更事實發生之日起90日內	變更事項經當地衛生主管機關核准後、涉及檢查範圍之產品輸台前	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」	<ul style="list-style-type: none"> PMF申請資料 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	輸入藥品國外製造廠變更管理(第二版)規定文件
審查及結案方式	<ul style="list-style-type: none"> 資料不齊全發文通知補件 齊全後核發變更後之核准函 	<ul style="list-style-type: none"> PMF或海外查廠 取得GMP核准函後產品才可販售 	<ul style="list-style-type: none"> 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GMP檢查會盡速通知 	<ul style="list-style-type: none"> 資料不齊全發文通知補件 補件齊全後展延原核准函

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/>