

112年度國外藥廠管理與檢查實務研討會

國外藥廠工廠資料(PMF)審查與 管理

品質監督管理組
謝瑤 稽查員
112年5月31日



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

大綱

1

- PMF審查案辦理情形

2

- PMF新訊

3

- PMF準備須知重點提示

4

- PMF送件常見問題及注意事項

大綱

1

• PMF審查案辦理情形

2

• PMF新訊

3

• PMF準備須知重點提示

4

• PMF送件常見問題及注意事項

PMF審查案辦理情形

- 109年~111年度收案數與辦理進度

	件數(不含申復)					統計至(112.4.30)		
	案件數	同意核准	不予核准	撤案/其他	審查中	補件/展延	結案率	平均辦理天數
111年	162	86	12	6	40	18	64%	135
110年	222	173	39	10	0	0	100%	163
109年	180	149	25	6	0	0	100%	166

大綱

1

• PMF審查案辦理情形

2

• PMF新訊

3

• PMF準備須知重點提示

4

• PMF送件常見問題及注意事項

PMF好新訊

- 112年3月16日「112年度國外藥廠GMP管理溝通會議」會議紀錄。
- 生物藥品原料藥申請品項尚未取得製造廠當地國的GMP證明文件

	其他PIC/S會員國已查核通過	沒有其他PIC/S會員國查核
送件資料	<ul style="list-style-type: none"> ◆ PMF全套審查資料 ◆ 申請品項取得其他PIC/S國的核可證明 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ PMF全套審查資料
資料完整	核准	<p>全套資料審查齊備，且取得申請品項的以下任一文件，方可取得本署核准函：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 其他PIC/S會員國之核可證明。 2. 製造廠當地國衛生主管機關或PIC/S會員國之查廠報告。 3. 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。

PMF管理持續精進

- PMF：Plant Master File，工廠資料
- 國外藥廠工廠資料準備需知
- 法源依據：藥事法第57條、藥物優良製造準則、藥物製造業者檢查辦法、藥物製造工廠設廠標準、國際醫藥品稽查協約組織之藥品優良製造指引

102年1月30日公告修訂國外藥廠工廠資料準備需知

105年6月3日函說明引用辦理原則

107年8月13日修訂表一~四改為表A~C

109年7月8日放寬引用規定

110年9月28日詳盡申請須知及擴建需檢送項目

111年7月更新PMF網頁Q&A

大綱

1

- PMF審查案辦理情形

2

- PMF新訊

3

- **PMF準備須知重點提示**

4

- PMF送件常見問題及注意事項

PMF申請的適用對象

一般情況

- PIC/S會員國境內藥廠

特殊情況

- 非PIC/S國會員境內藥廠，於前次**實地查廠**核准函核發**1年內**申請新增劑型*
 - ✓ 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核准函之核定項目**同生產線**

皆不得簡化
<引用+全套>

*：108年度國外藥廠GMP管理溝通決議

送PMF前必讀!

去哪找更多：食藥署官網->業務專區->製藥工廠管理->國外藥廠 工廠資料(PMF)申請

•必讀!! 國外藥廠工廠資料準備需知



表A

審查送審表

- ✓送審基本資料
- ✓送審方式勾選
- ✓繳納費用



表B

送審資料查檢表

- ✓逐項確認送件的資料



表C

國外藥廠工廠資料查核表

- C-1：共通性資料審查
- C-2：簡化審查 [無菌/生物/血液]
- C-3：全套審查 [所有產品]
- C-4：生物原料藥及產品/血液產品
- C-5：確效及驗證作業 [所有產品]

審查費用

- 收費 (PMF網頁Q&A Q7)

- 依據「西藥查驗登記審查費收費標準」或「罕見疾病藥物查驗登記審查費收費標準」
- 每案限增加二個劑型、品項或加工項目

即每案最多3個



行政資料

● 行政3資料

- 簽證規定：依據「藥物製造業者檢查辦法」第5條第2項規定。
 - 整理於表C-1，送件時請確實勾選並檢附相關文件
 - 採引用方式及申請擴建廠房審查者，**無需檢送**
- 授權函：每案必備! 內容要正確! 要正本!!
 - 整理於表B
 - **原廠授權送審藥商申請PMF審查**
 - 生物產品/生物原料藥/血液產品要說明申請品項/劑型及製程階段
 - 申請引用：原廠需多載明的內容，原核准函持有者的授權函
- 工廠基本資料(SMF)最新版電子檔：每案必備!
 - 可參考100年5月2日署授食字第1001100562號函修訂之「製藥工廠基本資料(Site Master File)製備說明」
 - 倘非依照上述格式撰寫者，請代理商依上述SMF章節依序排列原製造廠資料，以利審查

申請方式(1/5)-全套審查

非無菌產品 (含包裝作業)

- 表A、表B
- 表C-1、表C-3、表C-5

無菌產品

- 表A、表B
- 表C-1、表C-3、表C-5

生物產品/生物原料 藥/血液產品

- 表A、表B
- 表C-1、表C-3、表C-5、表C-4

不能少送一點文件嗎...



申請方式(2/5)-簡化審查

簡化審查3文件：可減免表C-3或換表C-2

1. 最近5年接受當地及外國衛生主管機關GMP查核之清單
 - 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)
 - 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+原文查廠報告
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

申請方式(3/5)-確效替代

確效替代3文件：可減免表C-5

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文件正本(需經廠內權責人員簽署)
 - 摘要說明包含該廠各項確效及驗證作業之執行概況
 - 應含支援系統(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. 原廠說明函正本(需經廠內權責人員簽署)
 - 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。

申請方式(4/5)-引用 (PMF網頁Q&A Q6)

引用：減免文件簽證、減免文件簽證、減免文件簽證。

✓ 效期內本署核發之GMP核准函皆可引用

原核准函持有者

新增劑型/品項/作業內容

- 原廠說明函(授權)
- 原GMP核准函影本
- 最新版SMF
- 表A、表B、**表C**

非原核准函持有者

不同劑型/品項/作業內容

- 原廠說明函(授權)
- 原GMP核准函持有者之授權函
- 原GMP核准函影本
- 最新版SMF
- 表A、表B、**表C**

非原核准函持有者

相同劑型/品項/作業內容

- 原廠說明函(授權)
- 原GMP核准函持有者之授權函
- 原GMP核准函影本
- 最新版SMF
- 表A、表B



申請方式(5/5)-申請擴建廠房

- 依全套或簡化方式檢送表A、表B、表C
 - 表C只需填寫有「*」的項目
- 免簽證文件
- 欲申請擴建廠房之劑型的原GMP核准函影本



PMF申請方式彙整

申請方式	所需資料	非無菌產品(含包裝作業)	無菌產品	生物產品/生物原料藥/血液產品
全套	附表	<ul style="list-style-type: none"> 表A、表B 表C-1、表C-3、表C-5 	<ul style="list-style-type: none"> 表A、表B 表C-1、表C-3、表C-5 	<ul style="list-style-type: none"> 表A、表B 表C-1、表C-3、表C-5、表C-4
簡化	檢附	最近5年GMP查核清單、最近一次當地衛生主管機關GMP實地查核之查廠報告及通過證明、該次查廠至送件日期間重大變更清單		
	附表	<ul style="list-style-type: none"> 表A、表B 表C-1 	<ul style="list-style-type: none"> 表A、表B 表C-1、表C-2、表C-5 	<ul style="list-style-type: none"> 表A、表B 表C-1、表C-2、表C-5、表C-4
確效替代	檢附	十大先進國或EMA組織核發之產品製售證明正本或影本、確效及驗證摘要說明、原廠說明函		
	附表	<ul style="list-style-type: none"> 表A、表B 表C-1、表C-3 	<ul style="list-style-type: none"> 表A、表B 表C-1、表C-3 	<ul style="list-style-type: none"> 表A、表B 表C-1、表C-3、表C-4
簡化 + 確效替代	檢附	<ul style="list-style-type: none"> 最近5年GMP查核清單、最近一次當地衛生主管機關GMP實地查核之查廠報告及通過證明、該次查廠至送件日期間重大變更清單 十大先進國或EMA組織核發之產品製售證明正本或影本、確效及驗證摘要說明、原廠說明函 		
	附表	<ul style="list-style-type: none"> 表A、表B 表C-1 <div style="border: 1px solid black; background-color: yellow; padding: 5px; display: inline-block; margin-top: 10px;">同簡化!</div>	<ul style="list-style-type: none"> 表A、表B 表C-1、表C-2 	<ul style="list-style-type: none"> 表A、表B 表C-1、表C-2、表C-4

總複習

每案必備：

- 授權函
- 表A、表B
- SMF

行政3文件

- 簽證
- 授權函
- SMF

技術資料
表C-1~C-5

引用
可減免簽證

簡化: 3文件
可減免表C-3或換表C-2

確效替代: 3文件
可減免C-5

大綱

1

- PMF審查案辦理情形

2

- PMF新訊

3

- PMF準備須知重點提示

4

- **PMF送件常見問題及提醒事項**

送件常見問題-1

表A、表C-1

● 送件時請確認申請內容及範圍

- 劑型請參考107年8月8日修訂之「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」
- 記得填寫**是否含特定毒性及危害物質**
- 無菌產品請記得勾選最終滅菌或無菌製備
- 無菌產品請記得勾選SVP或LVP
- 生物產品/生物原料藥/血液產品請填寫**製程階段**

100

申請內容 ² (每案限申請3個劑型/品項/作業內容) <input checked="" type="checkbox"/> 新廠 <input type="checkbox"/> 擴廠、新增劑型/品項/作業內容	<input type="checkbox"/> 罕藥 <input checked="" type="checkbox"/> 無菌產品 <input type="checkbox"/> 生物產品 <input type="checkbox"/> 生物原料藥/ <input type="checkbox"/> 血液產品 <input checked="" type="checkbox"/> 最終滅菌 <input checked="" type="checkbox"/> 無菌製備； <input checked="" type="checkbox"/> SVP <input type="checkbox"/> LVP] 1. _注射液劑(最終滅菌-SVP)(不含特定毒性及危害物質)____ 2. _凍晶乾燥注射劑(無菌製備)(限細胞毒類)____ 3. _非無菌產品：固體劑型：著衣錠(限女性荷爾蒙)____
特定毒性及危害物質	本次申請範圍為： <input type="checkbox"/> 青黴素類 <input type="checkbox"/> 頭孢子菌素 <input checked="" type="checkbox"/> 荷爾蒙類 <input checked="" type="checkbox"/> 細胞毒類

我是表C-1的項目

不管申請甚麼劑型都要寫喔

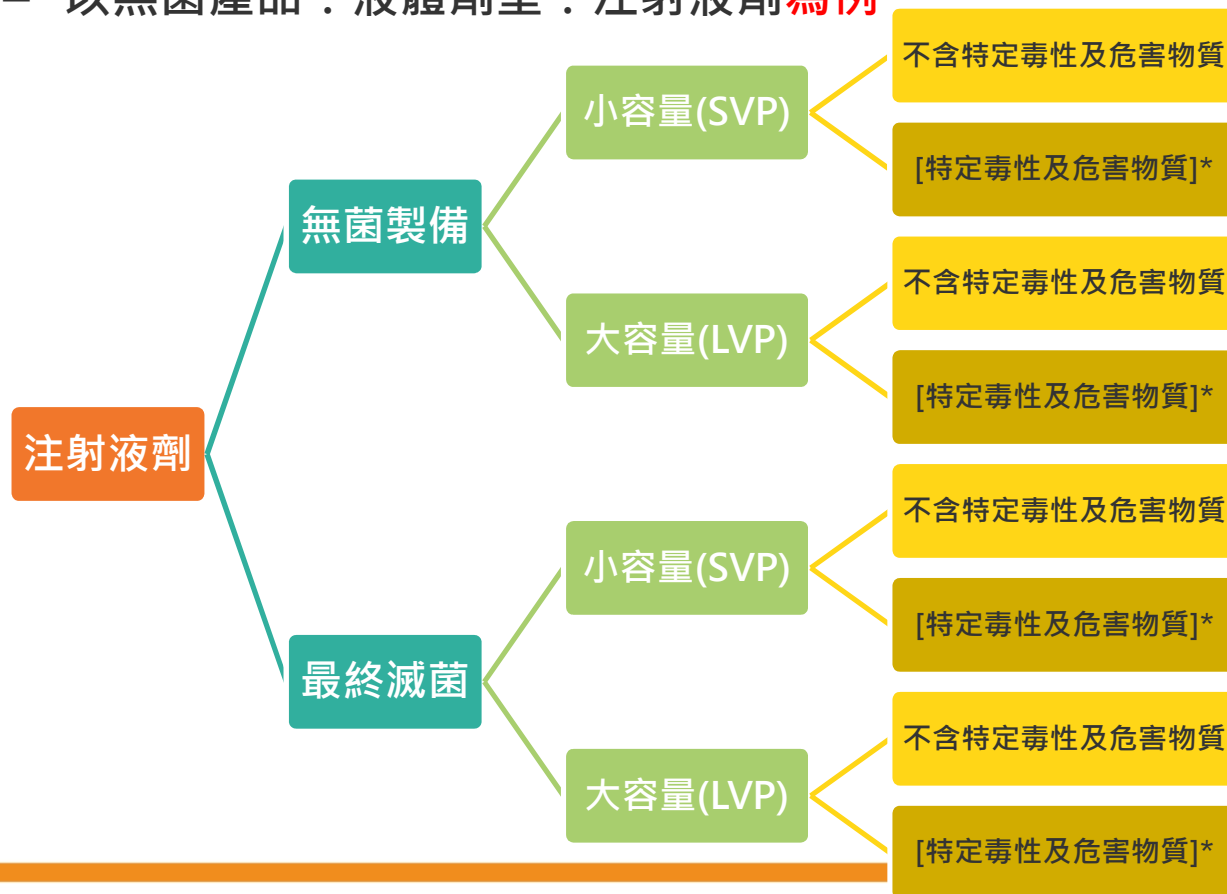
*1.4 本次申請劑型/品項/作業內容
 1.4.1 由國內藥商自行填寫，並註明申請之製程階段，生物藥品/血液產品應說明申請品項/劑型及生產階段，且勾選以下項目：
 動物來源的產品 過敏原產品 動物免疫血清產品 疫苗 基因重組產品
 單株抗體產品 基因轉殖動物產品 基因轉殖植物產品 基因治療產品
 體細胞與異體細胞治療產品及組織工程產品 血液產品

送件常見問題-1

表A、表C-1

● 送件時請確認申請內容及範圍

- 劑型請參考107年8月8日修訂之「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」
- 以無菌產品：液體劑型：注射液劑**為例**



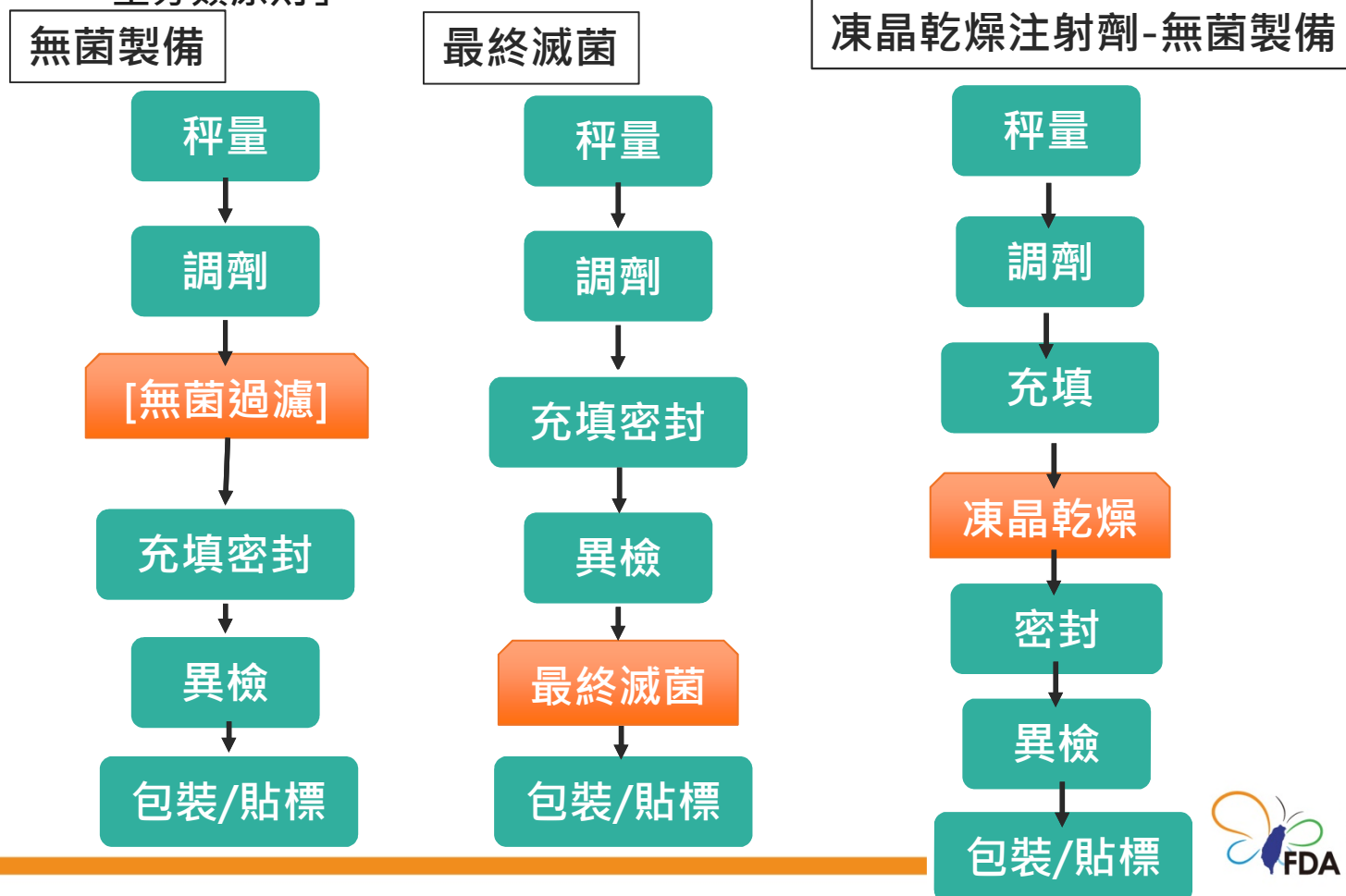
*特定毒性及危害物質請參考劑型分類表及表C-1的1.4.2項，一個種類算一個劑型。

送件常見問題-1

表A、表C-1

● 送件時請確認申請內容及範圍

- 劑型請參考107年8月8日修訂之「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」



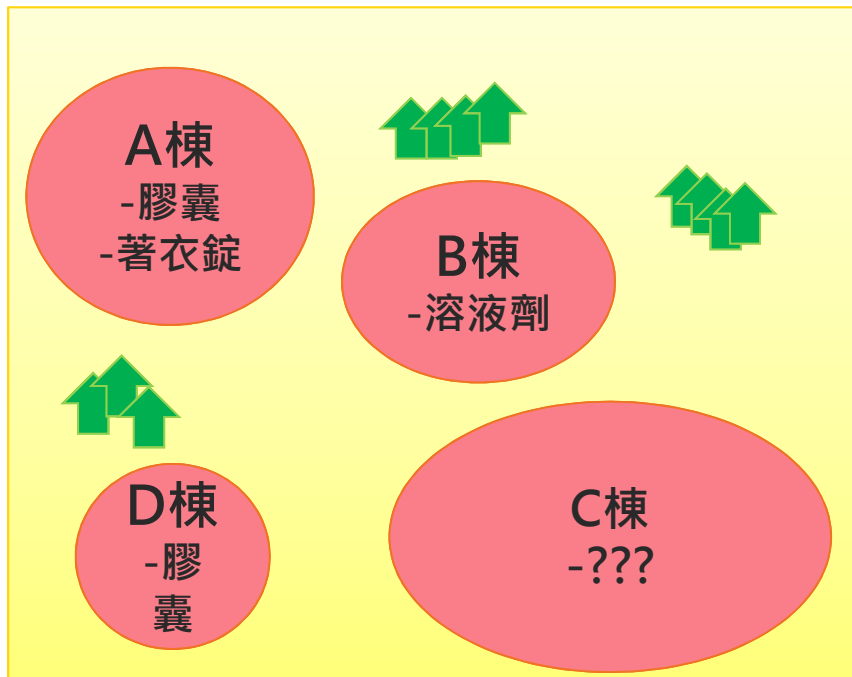
送件常見問題-1

表A、表C-1

● 送件時請確認申請內容及範圍

- 劑型請參考107年8月8日修訂之「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」

全廠平面圖



- 申請膠囊劑劑型，送件只送A棟的平面圖等資料
- 本案僅能核定限A棟的膠囊劑

送件常見問題-2

表C-1

- 全廠產品清單，請依劑型排列，且請標示產品類別，包含兼製的種類和特殊類別
- 需要填Yes或No的地方，請不要填寫NA。
- 如果表格由國內申請者填寫，兼製和特殊類別寫No的時候，請出具原廠聲明函。

*1.8.1 依劑型列出全廠產品清單(含委託及接受委託)，包含產品類別(例如：人用西藥產品、人用研究用藥品、動物用藥、診斷試劑、醫療器材、化粧品、食品、中藥或其他產品)、產品之主成分名稱等。若原廠資料非以劑型排列，請代理商依劑型加以整理列出。倘廠內生產之產品含 1.8.2.1 類別，請於前述產品清單內註記類別。

*1.8.2 廠內是否生產特殊產品(若是，續填 1.8.2.1~1.8.2.3)	Y/N
*1.8.2.1 說明生物藥品、高致敏性、高活性、有毒性或有害物質之生產情形(含主成分種類及劑型說明)，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)、 <u>Cytotoxic/Cytostatic</u> 及放射性藥品等。	P.

PMF送件常見問題3-PMF網頁Q&A

精選常見問題回顧

- Q1: PMF送審文件要如何才能符合「藥物製造業者檢查辦法」第五條第二項有關文件簽證之相關規定?

工廠資料 (PMF) 及工廠基本資料 (SMF)
經出產國最高衛生主管機關或商會簽證。

當地國GMP

- 1.正本(紙本或電子版)
- 2.(GMP)影本+(簽證)正本
- 3.(影本+簽證)影本+說明正本案號

當地國CPP

- 1.正本(紙本或電子版)
- 2.(CPP)影本+(簽證)正本
- 3.(影本+簽證)影本+說明正本案號

無法檢附出產國GMP或CPP

國外藥品許可證持有者說明函

+

十大先進國、EMA或委託者所在國出具之CPP (CPP須符合前述1.2.3)

電子化文件須可驗證

引用及擴建案不須簽證文件

第三條

1.藥物製造業者之檢查，分類如下：
一、藥物製造業者之新設、遷移、擴建、復業或增加原料藥、劑型、加工項目、品項之檢查。

第五條

1.第三條第一項第一款之輸入藥品國外製造業者，應由我國代理商（藥商）繳納費用，並填具申請書表及依書表所載事項檢附該國外製造業者之工廠資料（PlantMasterFile，以下簡稱PMF），向中央衛生主管機關申請檢查。但經中央衛生主管機關認可之國家，其製造業者之工廠資料（PMF），得以該業者之工廠基本資料（SMF）及該國衛生主管機關核發之稽查報告替代之。
2.前項工廠資料（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。但如檢附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或載明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者，得免簽證；如出產國係德國者，其證明文件得由德國邦政府衛生主管機關出具，免其聯邦政府簽證。

優先順序

PMF送件常見問題3-PMF網頁Q&A

簽證文件：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。

電子化官方證明文件說明

電子簽章

內嵌簽署人員電子簽章

- 檔案開啟時包含簽名檔欄位資訊
- 送審時須檢附電子檔(非掃描檔)
- 核發國家：加拿大

驗證網址

文件包含驗證方式

- 送審時可檢附電子檔或紙本(依當地核發方式)，檢送前請先確認可依說明驗證
- 核發國家：韓國、巴西(網址+序號)、西班牙(掃碼、網址+序號)

官網公告

於官網公告驗證方式

- 送審時可檢附電子檔或紙本(依當地核發方式)，檢送前請先確認可依說明驗證
- 核發國家：義大利(下載驗證軟體)

PMF送件常見問題3-PMF網頁Q&A

精選常見問題回顧

- Q2：國外藥廠兼製動物用藥之PMF審查原則？
- Q3：國外藥廠倘兼製非藥品(如醫材、食品、化粧品)，應檢附那些文件供審？
- A：需檢送之文件詳見國外藥廠工廠資料查核表表C-1。

1.8.3廠內是否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）。（若是，續填1.8.3.1~1.8.3.2.2）

原廠說明文件

1. 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。
2. 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**。

與一般藥品**共用**
生產區，
設備專用或共用

- 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
- 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。

獨立廠房、獨立
生產區

共用設備

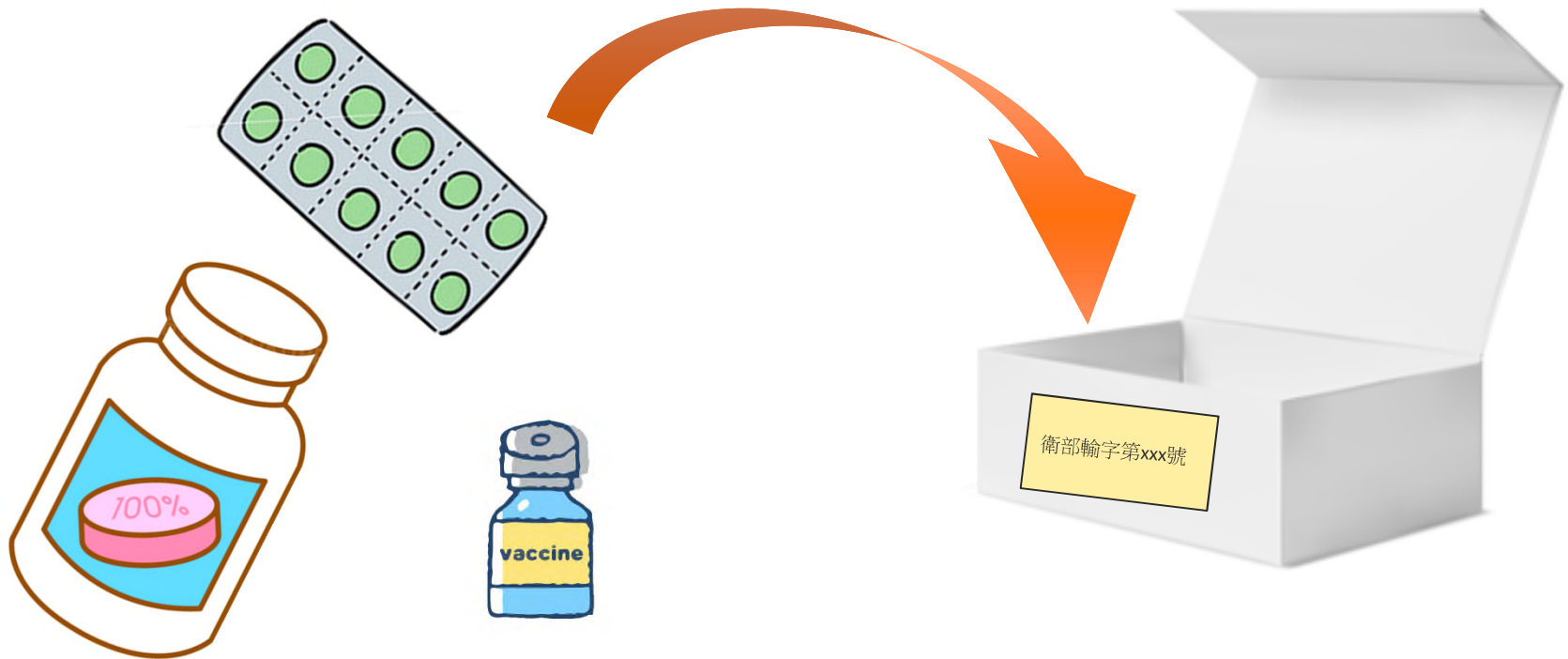
- D. 動物用藥-倘該成分非人體可用，需另檢附納入該等品項 Health Based Exposure Limit (HBEL)-PDE/ADE 等毒理資料之風險評估報告及相對應之防止交叉污染措施。
- E. 動物用藥、草藥/順勢藥物、一般商品-請列共用設備清單、所有產品之劑型及組成成分，並檢附清潔確效計畫書與摘要報告。



PMF送件常見問題3-PMF網頁Q&A

● 精選常見問題回顧

- Q4：請問包裝廠申請PMF審查應使用哪份查核表單及文件？
- A4：僅執行二級包裝(Secondary package)作業者，不論包裝對象是非無菌、無菌或生物製劑，申請類別及送審文件比照「非無菌製劑」，並載明於表A。



提醒事項

送件資料

- 檢視送件資料品質。
- 申請劑型及費用→補繳費時間併入廠商補件之90天。

111年3月9日「111年度國外藥廠GMP管理溝通會議會議紀錄及PMF網頁Q&A Q5

補件要求

- 補件期限**90**天，以最後一次自行補件日為結算日。
- 倘有商業機密或其他考量，可由製造廠直接寄送至署。
- 申復案不得補件或展延。

原廠文件 寄送資訊

- 本署名稱: Taiwan Food & Drug Administration, Ministry of Health and Welfare。
- 地址: 4F., No. 465, Sec. 6, Zhongxiao E. Rd., Nangang Dist., Taipei City 115609, Taiwan (R.O.C.)
- 請註明**公文號、案號、承辦人(姓名及電話)及清關聯絡人(代理商資訊)**等資訊供核對。

[若無承辦人聯絡資訊，請註明**收案窗口**]

提醒事項

- 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
 - 國內申請者欲修改原廠送件資料，如果發現造假，則列為優先查廠清單，造假事件將移送檢調。
- 電子文件形式：光碟、隨身碟、網路硬碟及電子郵件等(PMF網頁Q&A Q8)。
- 文件應有工廠之品保及各相關負責人簽名。
- 紙本文件形式：以A4紙張製作為原則，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。
- 請遵循國際間優良送件指引(Good submission practice)確保每份組成文件已準備好並放在送審文件的正確位置。
 - 請於國外藥廠工廠資料查核表中註明各項資料的頁碼或附件，相關文件請標示清楚。

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/>