

## 國內藥品製造工廠 GMP 變更事項辦理須知

### 一、前言

國內藥品製造工廠依藥事法第 57 條及藥物製造業者檢查辦法經檢查符合 GMP 規範者，本部依藥物製造許可及優良製造證明文件核發辦法第 3 條發給製造許可，倘製造許可登記事項有變更或藥廠發生重大變更，藥廠應主動通知本部食品藥物管理署，並依據變更情事辦理 GMP 檢查、核定事項變更登記或報備。爰此，本須知彙整藥廠 GMP 變更案件種類及其應檢送資料，供藥廠遵循辦理，以確保藥廠經變更後仍持續符合規定。

### 二、法源依據

- (一) 藥事法
- (二) 藥物優良製造準則
- (三) 藥物製造業者檢查辦法
- (四) 藥物製造許可及優良製造證明文件核發辦法
- (五) 西藥查驗登記審查費收費標準
- (六) 罕見疾病藥物查驗登記審查費收費標準

### 三、變更案件種類及應檢送資料

因應國際法規趨勢，藥廠須強化製藥品質系統管理，變更管理尤為其重要一環，爰將 GMP 變更案件種類分成下列四大類別，以供藥廠辦理有所依循。

- (一) 藥廠擴建、增加原料藥/劑型/品項/作業內容或新增廠區外之自有品管實驗室（未涉及藥物委託檢驗者）：

變更項目	申請/通報時機	應檢送資料
1. 廠房擴建 <sup>*1</sup> 例如：新增建築物、原有廠房新增樓層之生產區或經本部食品藥物管理署認定為擴建廠房之變更。	涉及藥品製造時，藥廠應 <u>主動申請檢查</u> 。	依本部食品藥物管理署網頁（ <a href="http://www.fda.gov.tw">www.fda.gov.tw</a> ）之「製藥工廠管理>製藥工廠>國內藥廠>GMP 查廠申請」備齊相關資料與文件。

變更項目	申請/通報時機	應檢送資料
2. 增加原料藥、劑型、作業內容、品項 <sup>*2</sup>	涉及藥品製造時，藥廠應 <u>主動申請檢查</u> 。	依本部食品藥物管理署網頁（www.fda.gov.tw）之「製藥工廠管理>製藥工廠>國內藥廠>GMP 查廠申請」備齊相關資料與文件。
3. 新增廠區外之自有品管實驗室（未涉及藥物委託檢驗者） <sup>*3</sup>	涉及藥品檢驗時，藥廠應 <u>主動申請檢查</u> 。	依本部食品藥物管理署網頁（www.fda.gov.tw）之「製藥工廠管理>製藥工廠>國內藥廠>GMP 查廠申請」備齊相關資料與文件。
<p>注意事項：</p> <p>*1：擴建區域應經檢查通過並取得本部食品藥物管理署核准後，始得製造藥品。</p> <p>*2：非原製造許可核定內容應經檢查通過並取得本部食品藥物管理署核准後，始得製造藥品。</p> <p>*3：廠區外之自有品管實驗室應經檢查通過並取得本部食品藥物管理署核准後，始得執行藥品檢驗。</p>		

## (二)藥廠變更運銷作業項目：

變更項目	申請/通報時機	應檢送資料
運銷作業項目 <sup>*1</sup>	涉及藥品運銷時，藥廠應 <u>主動申請檢查</u> 。	依本部食品藥物管理署網頁（www.fda.gov.tw）之「製藥工廠管理>藥品 GDP 專區>GDP 許可變更/新增登記事項申請」備齊相關資料與文件。
<p>注意事項：</p> <p>*1：新增運銷作業項目應經檢查通過並取得本部食品藥物管理署核准後，始得執行。</p>		

## (三)應主動辦理登記項目變更：

變更項目	申請/通報時機	應檢送資料
1. 研究用藥品製造工廠變更為上市藥品製造工廠	藥廠應自變更事實發生之日起 30 日內主動申請變更登記。	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 國內藥品製造工廠製造許可(函)變更登記申請表。</li> <li>2. 原製造許可(函)影本。</li> <li>3. 藥品查驗登記申請書影本或藥品許可證影本。</li> <li>4. 廠內前次 GMP 例行性查核迄今之重大變更清單。</li> <li>5. 申請運銷作業項目之送審資料，請依本部食品藥物管理署網頁 ( www.fda.gov.tw ) 之「製藥工廠管理&gt;藥品 GDP 專區&gt; GDP 許可變更/新增登記事項申請」備齊相關資料與文件。</li> <li>6. 倘屬生物藥品製造工廠，應一併檢附下列文件： <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 廠內前次 GMP 例行性查核迄今之重大變更清單，應含廠房設施設備、製程、製造管制標準書、方法與規格、原物料供應商等。</li> <li>(2) 製程比對表，應詳列以下項目但不限於：GMP 查核確效批與查驗登記送件批之生產場所 ( 作業室 )、批量、製程設備差異描述 ( 如 capacity、操</li> </ol> </li> </ol>

變更項目	申請/通報時機	應檢送資料
		作原理差異)、製程流程圖(含操作參數、取樣、IPC 項目與規格)等資訊。
<p>2. 製造廠名稱 例如：藥廠被併購後變更廠名。</p>	<p>藥廠應自變更事實發生之日起 30 日內主動申請變更登記。</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 國內藥品製造工廠製造許可(函)變更登記申請表。</li> <li>2. 原製造許可(函)影本。</li> <li>3. 工廠登記變更證明文件。</li> <li>4. 藥商許可執照影本。</li> <li>5. SMF (電子檔)。</li> <li>6. 人員(含負責人)、設施設備、作業室等關鍵事項變更前後對照表。</li> </ol>
<p>3. 監製藥師</p>	<p>藥廠應自變更事實發生之日起 30 日內主動申請變更登記。</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 國內藥品製造工廠製造許可(函)變更登記申請表。</li> <li>2. 原製造許可(函)影本。</li> <li>3. 藥商許可執照影本。</li> </ol>
<p>4. 化學原料藥之藥品名稱或許可證字號(僅限名稱及許可證字號變更)</p>	<p>藥廠應自變更事實發生之日起 30 日內主動申請變更登記。</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 國內藥品製造工廠製造許可(函)變更登記申請表。</li> <li>2. 原製造許可(函)影本。</li> <li>3. 藥品許可證影本。</li> <li>4. 藥品許可證變更證明文件。</li> </ol>
<p>5. 生物藥品之藥品名稱或許可證字號(僅限臨床試驗用藥取得藥品許可證)</p>	<p>藥廠應自變更事實發生之日起 30 日內主動申請變更登記。</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 國內藥品製造工廠製造許可(函)變更登記申請表。</li> <li>2. 原製造許可(函)影本。</li> </ol>

變更項目	申請/通報時機	應檢送資料
		3. 藥品查驗登記申請書影本或藥品許可證影本。 4. 該藥品自 GMP 查核許可迄今之重大變更清單(含廠房設施設備、製程、製造管制標準書、方法與規格、原物料供應商等)。 5. 製程比對表,應詳列以下項目但不限於:GMP 查核確效批與查驗登記送件批之生產場所(作業室)、批量、製程設備差異描述(如 capacity、操作原理差異)、製程流程圖(含操作參數、取樣、IPC 項目與規格)等資訊。

## (四)應主動通報辦理變更項目：

變更項目	申請/通報時機	應檢送資料
1. 廠房及設備變更(未涉及擴建) 例如但不限:製劑產品新增生產線、同或不同級區內之房室拆併、二級包裝作業新增生產線、關鍵製造設備新增等。	藥廠應自變更項目預計發生日 60 日前 <u>主動通報本部食品藥物管理署</u> 。	1. 國內藥品製造工廠報備變更申請表。 2. 變更管制紀錄。 3. 變更前後平面圖(標示級區、人物流動線、設備配置)。 4. 製藥機器及設備清單(含預計完成驗證時程)。 5. 施工期間交叉污染防治措施。 6. 注意事項: <u>本部食品藥物管理署有權依據變更情事擇定檢查方式</u> 。

變更項目	申請/通報時機	應檢送資料
2. 原料藥品項之新增生產線（未涉及擴建及新增品項）	藥廠應自變更項目預計發生日 60 日前 <u>主動通報本部食品藥物管理署</u> 。	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 國內藥品製造工廠報備變更申請表。</li> <li>2. 變更管制紀錄。</li> <li>3. 製程比對表，應詳列變更前後之生產場所（作業室）、關鍵製程參數、批量、製程設備差異描述（如 capacity、操作原理差異）。</li> <li>4. 注意事項：<u>本部食品藥物管理署有權依據變更情事擇定檢查方式</u>。</li> </ol>
3. 製造區新增之空調或水系統	藥廠應自變更項目預計發生日 60 日前 <u>主動通報本部食品藥物管理署</u> 。	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 國內藥品製造工廠報備變更申請表。</li> <li>2. 變更管制紀錄。</li> </ol>
4. 廠區內新增品管實驗室	藥廠應自變更項目預計發生日 60 日前 <u>主動通報本部食品藥物管理署</u> 。	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 國內藥品製造工廠報備變更申請表。</li> <li>2. 變更管制紀錄。</li> <li>3. 變更前後平面圖（標示級區）。</li> <li>4. 設備及分析儀器一覽表。</li> </ol>
5. 電腦化系統新增或變更 包括「品質文件管理」、「廠房設施管理」、「倉儲管理」、「生產作業管理」、「品管實驗室管理」等相關管理系統，例如但不限：品質	藥廠應自變更項目預計發生日 60 日前 <u>主動通報本部食品藥物管理署</u> 。	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 國內藥品製造工廠報備變更申請表。</li> <li>2. 變更管制紀錄。</li> <li>3. 供應商評估報告。</li> <li>4. 風險評估結果報告。</li> <li>5. 電子化系統作業管理 SOP（電子檔）。</li> <li>6. 電子化系統確效計畫書</li> </ol>

變更項目	申請/通報時機	應檢送資料
事件追蹤管理系統、建築物電子訊號管理系統、公司資源規劃管理系統、電子批次紀錄系統、實驗室資訊管理系統等新增或變更		及摘要報告（電子檔）。 7. 注意事項： <u>若電腦化系統經認定屬涉關鍵生產作業，本部食品藥物管理署有權擇定檢查方式。</u>
6. 廠區內新增原物料倉庫、成品倉庫	藥廠應自變更項目預計發生日 60 日前 <u>主動通報本部食品藥物管理署。</u>	1. 國內藥品製造工廠報備變更申請表。 2. 變更管制紀錄。 3. 變更前後倉庫平面圖（標示儲存條件）。
7. 新增廠區外之原物料倉庫	藥廠應自變更項目預計發生日 60 日前 <u>主動通報本部食品藥物管理署。</u>	1. 國內藥品製造工廠報備變更申請表。 2. 變更管制紀錄。 3. 倉庫平面圖（標示儲存條件）。 4. 限定期間之廠區外暫存原物料計畫。 5. 登載倉址之製造業藥商許可執照。 6. 委外倉儲之合約及品質協議書（自有倉儲無須檢附）。 7. 注意事項： <u>限定於有特殊情形，係屬不可抗力因素所致，方同意本類變更。</u>
8. 關鍵人員變更	藥廠應自變更事實發生之日起 30 日內 <u>主動通報本部食品藥物管理署。</u>	1. 國內藥品製造工廠報備變更申請表。 2. 倘屬被授權人(AP)變更，應一併檢附西藥製造業

變更項目	申請/通報時機	應檢送資料
		<p>者被授權人 (Authorized Person, AP) 資料表。其資料表請依本部食品藥物管理署網頁 (www.fda.gov.tw) 之「製藥工廠管理&gt;法規公告專區&gt;公告或函」下載相關資料與文件。</p> <p>3. 注意事項：僅變更 AP 代理人時，無需報備。</p>
<p>9. 製造廠地址變更 (限門牌整編，不涉及遷移或擴建)</p>	<p>藥廠應自變更事實發生之日起 30 日內<u>主動通報本部食品藥物管理署</u>。</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 國內藥品製造工廠報備變更申請表。</li> <li>2. 原製造許可(函)影本。</li> <li>3. 工廠登記變更證明文件。</li> <li>4. 藥商許可執照影本。</li> <li>5. 當地戶政事務所之門牌整編證明文件。</li> <li>6. SMF(電子檔)。</li> </ol>
<p>10. 營業狀態變更 (如停業狀態)</p>	<p>藥廠應自變更事實發生之日起 30 日內<u>主動通報本部食品藥物管理署</u>。</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 國內藥品製造工廠報備變更申請表。</li> <li>2. 原製造許可(函)影本。</li> <li>3. 藥商停業證明文件。</li> <li>4. 停業期間之藥廠作業說明函，至少包含支援系統、製藥設備及儀器之維護及驗證情形、原物料及成品之庫存狀態及處置方式、留樣品管理及持續安定性試驗之執行情形等。</li> </ol>



#### 四、申請規費

1. 前述(一)至(三)類變更案件，請依據衛生福利部公告之「西藥查驗登記審查費收費標準」及「罕見疾病藥物查驗登記審查費收費標準」繳納費用。倘未依規定繳齊費用者，案件不予立案。
2. 倘依「罕見疾病藥物查驗登記審查費收費標準」繳費，應檢附證明案內工廠生產罕見疾病藥物之本署判定公文或其他罕藥證明(如申請者持有案內工廠之罕藥藥品許可證)。
3. 倘案件業經審查，審查費不予退費。

#### 五、注意事項：

- (一) 送審文件應有藥廠之品保及各相關負責人簽名。
- (二) 電子文件形式：光碟、隨身碟、網路硬碟及電子郵件等。
- (三) 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。
- (四) 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。
- (五) 未依本須知送件者，另以公文通知補件。
- (六) 本部食品藥物管理署將視風險評估原則，若變更情事涉及高風險或涉不實陳述時，適時啟動實地查核確認實際變更情形。

#### 六、附件

- (一) 國內藥品製造工廠製造許可(函)變更登記申請表。
- (二) 國內藥品製造工廠報備變更申請表。