**衛生福利部食品藥物管理署**

**領有許可證之輸入原料藥符合GMP備查**

**申請須知**

**修訂日期：108.5.16**

1. **前言：**

依藥物優良製造準則第三條及衛生福利部102年9月25日部授食字第1021150475號公告「西藥原料藥製造工廠實施藥品優良製造規範之方法及時程」之規定，領有藥品許可證之原料藥品項，其製造工廠應於104年12月31日前全面符合GMP，相關許可證之變更或展延申請案，自105年1月1日起，應符合GMP相關規定。爰此輸入原料許可證之申請/持有者，須向本署申請GMP檢查，廠商於辦理輸入原料藥許可證查驗登記時，必須檢附原料藥製造廠符合GMP之效期內備查函，方可取得藥品許可證、同意變更或展延。

1. **管理規定：**
   1. 除生物藥品原料藥依現行制度辦理工廠資料(PMF)審查或實地查廠外，其餘領有許可證之原料藥，原則上以「採認官方核發之原料藥符合原料藥GMP證明文件」之方式辦理，但本署仍保有執行GMP實質檢查之權力。
   2. 上述原料藥符合原料GMP證明文件之認定要件包括：
      1. 核發單位：

原料藥出產國之衛生主管機關 (中央或地方單位，依各國實際運作機制進行判定)、PIC/S會員、EDQM、WHO等經本署認可之單位。

* + 1. GMP標準：

衛生福利部(前行政院衛生署)102年5月22日公告之「西藥藥品優良製造規範-第二部 (PIC/S GMP Guide-Part II GMP for APIs)」，或與其標準相當之規範 (如：EU GMP Guide Part II, ICHQ7, WHO GMP for APIs)。

* + 1. GMP證明文件應至少載明：
       1. 廠名及廠址
       2. 通過GMP檢查之原料藥品項名稱
       3. 查廠日期及/或證明文件效期
       4. 以PIC/S GMP Part II或相當之原料藥GMP標準進行查核
       5. 經核發單位/權責人員簽署
    2. 檢送證明文件之正本或影本文件皆需經我國駐外館處簽證，惟下列2種情況得免除簽證：
       1. 十大醫藥先進國家衛生機關核發之GMP證明文件正本。
       2. 倘若該證明文件可於官方網站查詢者，惟檢附影本文件者，須另加送該影本與正本相符之切結書。
    3. 本署採認定之GMP證明文件範本可參考本署網頁「網址：<http://www.fda.gov,tw」業務專區>；製藥工廠管理(GMPGDP)/原料藥符合GMP專區之輸入原料藥許可證符合GMP之管理Q&A
  1. 對於正辦理原料藥新查驗登記，尚未取得許可證者，得同步辦理GMP備查申請。惟，對於未曾取得GMP備查之新原料藥廠，其欲申請之原料藥品項，須至少有一個品項之查驗登記申請書需載有本署收案文號；且辦理GMP備查展延時，原核備之新查驗登記品項皆應檢附許可證影本，或載有本署收案文號之原料藥新查驗登記申請表影本，未符合前述規定者，原GMP備查將予以註銷。
  2. 通過檢查者，本署將核發載明有效期限之備查函，該有效期限，係依據所檢送GMP證明文件之效期登載，當效期屆滿時，應主動提出展延申請，以免相關許可證權益受影響。
  3. GMP備查函核發後，當本署接獲警訊通報後，評估其風險等級，其處置原則及應配合辦理事項如下：
     1. 若該藥廠經當地國主管機關判定廢止製造許可或停工處分者，為避免有疑慮之原料藥輸台，將先限制該廠生產之相關產品輸入及出貨，待該廠重新取得製造許可及恢復生產，檢附相關資料向本署提出申請，並經審核通過後始得解除輸入及出貨限制。
     2. 若該藥廠經他國衛生主管機關判定違反GMP或經美國FDA發布Warning Letter者，本署將依查核缺失內容、原料藥廠GMP符合現況，及國外官方建議後續處置等不同風險情節，給予下列不同處置，待該廠重新取得判定違反GMP之官方稽查單位、其他PIC/S會員國或本署認可官方機構查核通過核發之GMP證明文件，向本署提出申請，並經審核通過始得解除輸入/出貨限制。
        + 1. 高風險：經他國衛生主管機關撤銷GMP證明、經判定或建議限制輸入者、或缺失涉及系統性造假或產品交叉污染等情形，原則上限制產品輸入，庫存亦不得出貨；如有接獲通報缺藥疑慮，再行個案判定。
          2. 低風險：製造廠狀態與違反GMP之缺失內容非為上述高風險者，原則上不限制輸入與出貨，但若該廠位於非PIC/S會員國境內者，須加送關鍵性文件，包含缺失相關之調查報告 (例如交叉汙染調查報告）及最近5年接受GMP稽查之清單，經本署審查後，得要求再補送相關佐證資料，視所送文件綜合考量，必要時得改依上述高風險警訊案予以限制輸入與出貨。
     3. 涉及上述警訊之原料藥GMP備查函持有者，應儘速與原廠聯繫，取得涉及違反GMP之查核缺失、廠內所執行之預防矯正措施與改善情形，及受影響原料藥產品是否啟動回收之原廠評估報告等資料，送本署審核(本署亦會函知廠商)，以利評估是否廢止原GMP備查函或啟動原料藥回收等相關後續處理。

1. **須檢送文件(含GMP備查函之展延案)：**
   1. 輸入原料藥許可證符合GMP備查之申請表(如後附表A)。
   2. 原料藥藥廠工廠資料查核表(如後附表B)。
   3. 原料藥許可證影本，或原料藥新查驗登記、產地變更登記等申請表影本。
   4. 符合原料藥GMP之證明文件。
   5. 原料藥之工廠基本資料(Site Mater File, SMF)。
      1. SMF格式與內容應參照本署公告之「製藥工廠基本資料（Site Mater File, SMF）製備說明」撰寫。
      2. 應為中文或英文版本，並檢附其電子檔。
2. **受理單位：**

食品藥物管理署風險管理組。

1. **申請規費：**

依據衛生福利部公告之「西藥及醫療器材查驗登記審查費收費標準」規定-「十三、藥品及醫療器材相關證明書及備查函」，繳交新台幣1500元。

**衛生福利部食品藥物管理署**

修訂日期 108年5月3日

表A

**申請輸入原料藥藥廠GMP符合性審查送審表**

|  |  |
| --- | --- |
| 申請日期 | 民國 年 月 日 |
| 申請藥商 | □名稱:  (販賣業藥商許可執照編號 \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_)  □承辦人: :  □連絡電話/電子郵件: : |
| 申請類別 | □新廠 □展延 □變更 |
| 國別/製造廠名/廠址 | □國別:  □製造廠名:  □廠址: |
| 原備查案號 | 〔若無者，免填〕 |
| 申請品項/許可證字號 | |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | | 品項 | 許可證字號/新查登收文號 | 一般類別a | 特定類別b | |  |  |  |  | |  |  |  |  | |  |  |  |  | |  |  |  |  | |  |  |  |  | |  |  |  |  | |  |  |  |  | |  |  |  |  |   a. 一般類別：(1) 無菌原料/無菌製備(2) 無菌原料/最終滅菌(3) 無菌製劑使用之非無菌原料藥(4) 一般非無菌原料  b. 特定類別：(1)青黴素(2)頭孢子菌素(3)女性荷爾蒙(estrogen類)(4)細胞毒類(6)penem類(7)一般抗生素(8)非特殊毒性物質 |
| 檢送文件 | □ 效期內GMP證明文件  □ SMF(含電子檔) |
| 審 查 費 | □ 新申請/展延：新臺幣1500元 |
| 備註：1.GMP證明文件若檢附影本者，請說明正本所在查驗登記之案號。若可於官方網站查詢者，得免除簽證，惟檢附影本文件時，須加送該影本與正本相符之切結書。  2. SMF電子檔需含附件及相關圖示(中文或英文版本)。  3.申請品項欄位不足時，可自行增列或以附件方式檢送。 | |

**原料藥藥廠工廠資料查核表**

表B

修訂日期 108年5月3日

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **申請廠商：** | | **收文號:** | **案號** |
| 項 目 | | 請填寫查核表並逐項標明佐證**資料所在**編號與頁碼 | 審查員審核欄 |
| 1.1廠名（應與官方證明一致） | | P. |  |
| 1.2 廠址（應為正確詳細且與官方證明文件一致） | | P. |  |
| 1.3 SMF：須為最新版次，含簽署人、日期，格式與內容請參照本署公告之「製藥工廠基本資料(SMF)」製備說明撰寫 | | P. |  |
| 1.3.1最近5年官方查核歷史，包含查核範圍 | | P. |  |
| 1.3.2當地主管機關核准之藥廠作業項目（**官方文件影本**） | | P. |  |
| 1.3.3廠內生產產品一覽表 | | P. |  |
| 1.3.4廠區(並說明廠內各棟建築之用途)、製造區平面圖(並於平面圖上標示申請品項之生產區)、水系統圖 | | P. |  |
| 1.3.5申請品項之作業內容及製造流程圖 | | P. |  |
| 1.3.6 申請品項產品有無委外製造與檢驗情形，若有請提供委外清單 | | P. |  |
| 1.4本案申請商之國內已核准或引用之核備函  (若無更新之SMF，得免填1.3內容)  □ 若申請者已持有該製造廠經本部備查之證明文件，請檢附影本文件。  □ 若引用其他代理商之核備函，請檢附核備函影本及授權書正本。 | | P. |  |
|  | **簽名（含簽署日期）** |