

輸入藥品國外製造廠定期檢查之 書面審查資料準備須知

壹、前言

為確保輸入藥品之製造品質，維護國人用藥安全，我國對於輸入藥品國外製造廠亦執行 GMP 檢查以確認國外製造廠 GMP 符合性，並持續對於已輸入藥品之國外藥廠進行後續追蹤管理。

衛生福利部(前衛生署)推動國外藥廠之後續管理，於 100 年 7 月 6 日修訂發布「藥物製造業者檢查辦法修正案」，增訂國外藥物製造業者之後續追蹤管理規定，比照國際慣例以每 2 年檢查 1 次，並導入風險評估，視當地國藥品製造管理制度及標準延長 1 年至 2 年。

輸入藥品國外製造廠定期檢查係為確認輸入藥品國外製造廠之 GMP 符合性現況，屬製造品質之查核，亦作為繼續認可國外藥廠 GMP 符合性狀態之依據，若代理商未依檢查時程辦理檢查者，無法認定所屬國外藥廠持續符合規定，原 GMP 核定事項將不再認定有效。

現行輸入藥品國外製造廠定期檢查執行方式為書面審查及實地查核雙軌制，為利代理商準備資料，特訂定本須知並就常見需補件資料予以說明，以期提升送件品質與審查時效，關於定期檢查之實地查廠相關送件規定，代理商應另依申請輸入藥品國外製造廠實地查核資料準備須知辦理。

貳、檢查規定

一、法源依據：

- (一)「藥事法」第 57 條。
- (二)「藥物優良製造準則」第 3 條。

(三)「藥物製造業者檢查辦法」第 9 條。

(四)「藥物製造許可及優良製造證明文件核發辦法」第 5 條至 7 條。

二、管理制度：

(一)檢查方式

1. 輸入藥品國外製造廠後續管理之定期檢查執行方式，採書面審查或實地查核方式辦理，為有效運用稽查資源，提升管理效能，實地查核名單將由本部食品藥物管理署視其輸入產品之劑型、作業內容、歷次檢查紀錄及當地國藥品製造管理制度及標準等風險評估方式挑選，並於 GMP 核准函效期到期前一年度主動函知代理商。
2. 代理商倘收到所屬國外藥廠列入定期檢查實地查廠通知函，則應依前述函所列時限來函申請實地查廠；代理商倘未收到實地查廠通知，則應主動申請書面審查。

(二)申請時間與費用

代理商應於 GMP 核准函有效期限 6 個月前，檢附相關文件主動向本部食品藥物管理署提出「輸入藥品國外製造廠定期檢查」申請展延，並依「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，通過檢查後取得 GMP 核准函效期展延；依「罕見疾病藥物查驗登記審查費收費標準」繳納者，應檢附證明文件。

(三)逾期未申請定期檢查之處置

1. 代理商未於 GMP 核准函有效期間內辦理展延者，原核准函有效期間屆滿失效，代理商應重新向本部食品藥物管理署申請工廠資料 (PMF) 審查或海外查廠。
2. 但若代理商於有效期限後 6 個月內重新申請檢查者，得採用國外藥廠後續檢查管理之書面審查方式辦理¹。

¹ 103 年 7 月 24 日部授食字第 1031103243 號函。

(四)定期檢查期間接獲警訊之處置

於辦理輸入藥品之國外製造廠定期檢查期間，若本部食品藥物管理署接獲國際藥品警訊通知、輸入藥品有品質疑慮或不良品回收事件等，本部食品藥物管理署將依情節請代理商併案提供當地衛生主管機關核發之查核缺失與改善情形，及製造廠針對事件之調查報告、矯正預防措施及評估產品是否需回收之原廠聲明函等相關資料供本部食品藥物管理署審查。

(五)GMP 核准函之展延與效期核定原則^{2、3}：

本部食品藥物管理署就代理商所送定期檢查資料進行書面審查，倘資料齊備則核予同意展延效期之 GMP 核准函；倘未齊備，則不予核定；代理商得於文到 4 個月內就不准函所列缺失檢齊改善資料申請申復，若資料齊備則核予同意展延效期之 GMP 核准函，若資料仍未齊備，原申請案結案，應另檢附完整資料重新申請檢查。

展延 GMP 核准函之效期的核定原則如下：

1. 依據「藥物製造許可及優良製造證明文件核發辦法」第 7 條，GMP 核准函之有效期間為 2 年，並導入風險評估，視其生產產品之劑型、作業內容及歷次檢查紀錄良好者得延長 1 年至 2 年。
2. 對於「PIC/S 會員國境內藥廠」核定效期最長 3 年為原則，倘核定作業內容僅「包裝作業」者效期得延長為 4 年。
3. 對於「非 PIC/S 會員國境內藥廠」核定效期最長 2 年為原則，倘符合下列條件之一者，效期得延長為 3 年。
 - (1) 核定作業內容僅「包裝作業」者。
 - (2) 藥廠經 PIC/S 會員實地查核通過者，代理商得出具聲明函，並提供 PIC/S 會員國核發之效期內 GMP 證明文件（GMP

² 106 年 5 月 1 日衛授食字第 1061101071 號函。

³ 107 年 3 月 28 日「107 年度國外藥廠 GMP 管理溝通會議」會議紀錄。

Certificate)」，且其核定內容應包含申請劑型/品項/作業內容等資料供核。

(六)保留定期檢查資格及後續辦理原則：

1. 保留定期檢查資格⁴：領有藥品許可證但全廠近 5 年內均無產品輸台者，須檢附最新版 SMF（含效期內 Manufacturing License 及 GMP Certificate）及產品不輸入切結書正本辦理保留定期檢查資格，保留期限為 4 年，原 GMP 事項暫不予核准，期間相關藥品許可證限制輸入。
2. 定期檢查資格保留期間屆滿後之後續辦理原則⁵：
 - (1) 欲繼續保留定期檢查資格者：於保留期間屆滿前 6 個月，檢送相關資料主動申請展延保留期間，保留期間可展延 4 年。
 - (2) 不繼續保留定期檢查資格者：於保留期間屆滿前，主動來函說明不再繼續保留定期檢查資格，GMP 核准函自本部發文即日起註銷。
 - (3) 欲恢復 GMP 核准者：於保留期間屆滿前或產品欲輸台前，辦理定期檢查並檢附完整送審資料（包含預計輸台產品之最近一次品質檢討報告）。
 - (4) 逾期未依上述 3 種方式辦理者，將不再保留定期檢查資格。

(七)GMP 核准函核定項目註銷原則⁶：

1. 近 3 年內未有申請劑型/品項/作業內容之藥品許可證者，不再納入核定範圍。
2. 例外情形（倘符合下列情形之一者，應於定期檢查主動說明，得繼續納入核定範圍）：
 - (1) 取得 GMP 核准函（含新增劑型/品項/作業內容）後，首次辦理定期檢查者。

⁴ 104 年 2 月 26 日「104 年度國外藥廠 GMP 管理溝通會議」會議紀錄。

⁵ 107 年 3 月 28 日「107 年度國外藥廠 GMP 管理溝通會議」會議紀錄。

⁶ 104 年 2 月 26 日「104 年度國外藥廠 GMP 管理溝通會議」會議紀錄。

- (2) 檢附其他代理商之藥品許可證清單、輸入批號及其產品年度品質評估報告者（得由其他家代理商或原廠檢附）。
- (3) 有辦理藥證申請計畫者，須檢附新查驗登記申請書或說明具體查驗登記規劃資訊（至少包含藥品名稱、劑型及預計申請時程）。
- (4) 經審查判定不予核定但已提出申復者，本部將依缺失及補件情形逐案判定。

(八)GMP 核准函效期暫時性展延原則^{7、8}：

1. 為有效運用行政資源，應於有明確需求時方提出暫時性展延申請。
2. 未依規定於效期屆滿 6 個月前送件者，原 GMP 核定效期不予暫時性展延。
3. 倘代理商於辦理定期檢查期間，申請暫時性展延原 GMP 核准函效期，本部將依情節酌予同意，說明如下：
 - (1) 依規定於效期屆滿 6 個月前送件且效期已過者，同意暫時展延原 GMP 核定效期 9 個月。
 - (2) 依規定於效期屆滿 6 個月前送件但效期未過者，廠商須說明展延理由，並檢附相關資料（如本部食品藥物管理署查驗登記補件公文、本部中央健康保險署來文，醫院招標公文等），本部得視情況展延原 GMP 核定效期 9 個月。
 - (3) 經審查判定不予核定但依規定於文到 4 個月內提出申復者，本部將依缺失及補件情形逐案判定。

參、輸入藥品國外製造廠定期檢查申請（書審案）之送審資料：

應送審資料包括申請表(表 A)、輸入藥品清單(表 B)、工廠

⁷ 105 年 2 月 22 日「105 年度國外藥廠 GMP 管理溝通會議」會議紀錄。

⁸ 112 年 3 月 16 日「112 年度國外藥廠 GMP 管理溝通會議」會議紀錄。

基本資料 (SMF)、產品品質檢討報告、重大變更聲明函及稽查報告與後續改善結果等六大項，並於表 A (由代理商填寫) 中就重點與應檢附佐證資料進行說明與檢核，注意事項說明如下：

一、「輸入藥品國外製造廠定期檢查申請表 (書審案)」(表 A)

(一) 製造廠資訊

填寫製造廠國別、名稱及地址，並確認廠名、廠址是否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。

(二) 申請展延 GMP 核准函之原核定編號及填寫原則

1. 填寫欲展延 GMP 核准函之原核定編號。
2. 倘持有 1 張以上核准函，得一併辦理該廠之後續檢查，一併填寫原核定編號，惟申請日期應以效期先到期者為準，俾利就已通過本部檢查之所有核定項目取得效期一致之 GMP 核准函。
3. 持有該廠 GMP 核准函之不同代理商得併案辦理該廠之後續檢查，一併填寫原核定編號，惟展延之效期以效期先到期者為準。

(三) 廠內生產藥品類別

應針對「全廠」生產情形勾選「廠內生產藥品類別」(不限輸台產品，其他非輸台產品之藥品類別亦應勾選)。

1. 應確認廠內是否有生產 β -lactam 類抗生素 (包含青黴素類、頭孢子菌素類、Penems、Carbacephem、Monobactams)、荷爾蒙 (包含女性與非女性之荷爾蒙)、Cytotoxic/Cytostatic、生物藥品、放射性藥品等產品。
2. 若有生產上述藥品類別，應確認是否為「自前次 GMP 檢查後之變更情形」，並檢附原廠聲明函，聲明內容至少包含該類藥品之生產情形，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。

- (1) 倘非獨立廠房，聲明函應再說明與申請內容及輸台產品之共用生產情形，並檢附防止交叉汙染措施有效性定期評估之說明。
- (2) 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。
3. 若無上述藥品類別，檢附未生產特殊類別藥品之原廠聲明函，聲明內容至少包含高致敏性、高活性、有毒性或有害物質、 β -lactam 類抗生素（如青黴素類、頭孢子菌素類、Penems、Carbacephem、Monobactams 等）、荷爾蒙(含女性與非女性之荷爾蒙)、Cytotoxic/Cytostatic、生物藥品及放射性藥品等。

(四) 廠內兼製其他類別產品

應針對「全廠」生產情形勾選「廠內兼製其他類別產品」(不限輸台產品之生產區域，非輸台產品之生產區域有生產情形亦應勾選)。

1. 應確認廠內是否有兼製其他非人用西藥產品(如動物用藥)、醫療器材、化粧品、食品、中藥或其他產品(如順勢藥物或一般商品(如防蚊產品、牙膏、漱口水、洗髮精等))等產品。
2. 若有兼製上述類別產品，應確認是否為「自前次 GMP 檢查後之變更情形」，並檢附原廠聲明函，聲明內容至少包含該類產品之生產情形，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。
 - (1) 倘非獨立廠房，聲明函應再說明兼製產品與申請內容及輸台產品之共用生產情形、製造標準是否採用 PIC/S GMP 標準等，並檢附主成分清單(含說明是否為藥典收載或人體可用證明)及防止交叉汙染措施有效性定期評估之說明。
 - (2) 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產品之評估報告。

3. 若無上述類別產品，檢附未兼製其他類別產品之原廠聲明函，聲明內容至少包含其他非人用西藥產品(如動物用藥)、醫療器材、化粧品、食品、中藥或其他產品(如順勢藥物或一般商品)等。

二、輸入藥品清單(表 B)

代理商應確認是否持有藥品許可證，倘持有者，填具「輸入藥品清單」並簽名，倘未持有者，勾選「未持有藥品許可證」。

表 B 應依申請劑型/品項/作業內容整理列出、並依本部 107 年 6 月 11 日衛授食字第 1071103236 號函公告「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」及 107 年 8 月 8 日衛授食字第 1071104709 號函「補充說明」填寫，且應註明是否包含特殊類別藥品(如青黴素類、頭孢子菌素類、生物藥品、細胞毒類、女性荷爾蒙、放射性藥品)；倘為無菌產品，應註明製程操作(如無菌製備、最終滅菌)及產品類別(如大容量液體劑型 LVP、小容量液體劑型 SVP)⁹，欄位填寫說明如下：

- (一) 廠內製程階段：填寫該產品於製造廠之實際製程。
- (二) 5 年內輸入產品批號：填寫該產品自定期檢查申請日起往前 5 年之輸台批號。
- (三) 倘近 5 年輸台產品之許可證已註銷或已更換製造廠，於備註欄註明，並說明更換之製造廠是否業已取得本部核發之 GMP 核准函或加註已變更的製造廠核准函核定編號。

三、工廠基本資料(SMF)

- (一) 檢附最新版工廠基本資料(SMF)之電子檔，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，

⁹ 107 年 7 月 26 日「107 年度國外藥廠 GMP 管理溝通會議」會議紀錄。

相關圖示及文字應清晰可辨識。倘非依照前述格式撰寫者，代理商應依前述 SMF 章節依序排列原製造廠資料，以利審查。

(二)最近 5 年接受當地及外國衛生主管機關 GMP 查核之清單。

(三)「全廠」產品清單 (含劑型及主成分名稱/原料藥名稱)。

(四)申請劑型/品項/作業內容

1. 標示作業室名稱或用途之生產區平面圖，並應包含：

(1) 人物流簡圖。

(2) 鄰近作業室之壓差或空氣流向簡圖。

(3) 潔淨度級區配置圖。

2. 製造作業流程圖。

四、產品品質檢討報告

(一) 以「劑型」為基準、檢附涵蓋每一申請劑型/作業內容之任一產品之最近一次品質檢討報告，生物藥品與疫苗產品仍需個別檢附每一產品之品質檢討報告¹⁰。

(二) 檢討項目應符合 PIC/S GMP Guide 第一部 1.10 要求 (製劑產品共 12 項) 或 PIC/S GMP Guide 第二部 2.60 要求 (生物原料藥共 7 項)。

五、重大變更聲明函

檢附原廠出具申請劑型/品項/作業內容相關之最近 2 年內重大變更 (含廠房、設施及生產線) 聲明函正本，並依「輸入藥品國外製造廠 GMP 變更事項辦理須知」檢附附件一、重大變更清單及相關資料。

六、稽查報告及後續改善結果

(一) 檢附當地衛生主管機關核發之最近一次例行稽查報告或涵蓋申請劑型/品項/作業內容之稽查報告及改善結果。

(二) 倘當地衛生主管機關核發之稽查報告非英文或中文，應提供

¹⁰ 112 年 3 月 16 日「112 年度國外藥廠 GMP 管理溝通會議」會議紀錄。

完整之原文查廠報告及其英文或中文之全文翻譯；若無法全文翻譯者，仍應檢附完整之原文查廠報告，並提供「英文摘要說明查廠報告重點」及其內容正確性之原廠聲明函¹¹。

(三) 倘未能檢附上述資料，「PIC/S 會員國境內藥廠」可提供以下任一替代文件：

1. 當地衛生主管機關核發之效期內 GMP 證明文件（GMP Certificate）正本或影本加簽證正本。
2. 倘因出產國不再出具實體 GMP 證明文件，請出具聲明函或因藥品係委託製造，經國外藥品許可證持有者出具聲明函，得檢送十大先進國、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（CPP）正本或影本加簽證正本。
3. 倘前述 2 種正本文件（1、2）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。
4. 倘當地衛生主管機關核發電子化 GMP 證明文件或出產國最高衛生主管機關出具電子化 CPP，無須再檢送紙本證明文件。
5. 倘上述證明文件影本（如 GMP、CPP 影本）可於國外官方網站查詢（如 EudraGMDP、MHRA-GMDP 網站），得免簽證，需加送該影本與正本相符之切結書正本。

肆、檢附文件注意事項：

- 一、電子文件形式：光碟、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

¹¹ 107 年 3 月 28 日「107 年度國外藥廠 GMP 管理溝通會議」會議紀錄。

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。

(一)送審文件得以電子文件形式檢送，惟需經廠內權責人員簽署者(如原廠聲明函、重大變更等聲明函等)，應檢送經簽署之紙本正本或數位簽章之電子文件。

(二)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。

伍、申請注意事項：

- 一、為符合「機關檔案點收作業要點」及「文書處理手冊」規定，定期檢查書面審查申請案經收案與審查後，審查費不予退費，且資料不檢還。
- 二、未依本須知檢附送審所需資料者，如未檢送：輸入藥品國外製造廠定期檢查申請表(書審案)、輸入藥品清單、廠內生產藥品類別聲明函、廠內兼製其他類別產品聲明函、工廠基本資料(SMF)、產品品質檢討報告、重大變更聲明函及稽查報告機後續改善結果，另以公文通知補送資料，並於補到後始開始審查，補件料所用天數併入代理商每案原可補件總天數 90 天計之。

陸、附件

- 一、表 A：輸入藥品國外製造廠定期檢查申請表(書審案)。
- 二、表 B：輸入藥品清單。