食品藥物研究年報. 8: 315-322 2017
Ann. Rept. Food Drug Res. 8 : 315-322 2017

輸入藥品製造廠GMP符合性-PMF書面審查案新措施成效分析研究

傅淑卿　陳濬黌　陳映樺　王淑芬　李明鑫

食品藥物管理署風險管理組

摘　要

輸入藥品製造廠(以下簡稱國外藥廠)於我國藥品優良製造規範(以下簡稱GMP)符合性之檢查方式，自91年開始實施國外藥廠實地查廠後，成為工廠資料(Plant Master File)書面審查(以下簡稱PMF書面審查)及海外實地查廠雙軌制；食品藥物管理署(以下簡稱TFDA)於102年1月1日起正式成為國際醫藥品稽查協約組織(The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme，以下簡稱PIC/S)第43個會員後，為善用人力與提升管理效能，依風險管理原則導入國外藥廠管理新措施，合理調整不同劑型之PMF書面審查強度，並於102年1月30日公告修訂「國外藥廠工廠資料準備須知」；本研究報告分析101-104年間新措施實施前後之國外藥廠PMF書面審查案件的申請情形、審查時效及審查結果，結果顯示新措施實施後仍可有效地檢視國外藥廠之GMP符合性，且平均辦理天數自101年度的365天大幅下降至104年度的230天，管理效率顯著提升。本研究發現生物藥品類的PMF書面審查案件數呈現增加趨勢，另亦發現PMF書面審查申請案常見的不准備查原因，可供未來人員培訓及精進國外藥廠管理制度之參考。TFDA將持續強化國外藥廠GMP之監督與管理，進而確保輸入藥品品質，保障國人用藥安全。

關鍵詞：國外藥廠、藥品優良製造規範、國際醫藥品稽查協約組織、工廠資料書面審查

前　言

領有地方衛生局核發販賣業藥商執照之藥品代理商、國外藥廠/藥商在台之分公司(以下簡稱藥商)欲進口藥品至我國前(不含專案進口與臨床試驗用藥)，除了藥品本身須取得我國最高衛生主管機關(即衛生福利部)核發之藥品許可證以外，該輸入藥品之國外製造廠(以下簡稱國外藥廠)亦須通過衛生福利部食品藥物管理署(以下簡稱TFDA)以我國藥品優良製造規範(以下簡稱GMP)進行符合性檢查並取得核備函。

我國對於國外藥廠之管理，早期僅採書面送審藥廠基本資料之方式進行，於65年7月19日公布辦理輸入藥品登記時「應檢附國外製造廠商之藥廠基本資料，包括工廠沿革、資本金額、員工人數、設備規模、產品種類及品質管制等有關資料」，之後配合我國於77年6月15日公布[1]實施藥品GMP，擬輸入藥品之國外藥廠，除藥廠基本資料外，並須檢附藥廠實施

GMP之工廠資料(Plant Master File, PMF)，包括：廠房與設施、設備、組織與人事、原料、成品、容器及封蓋之管制情形、製程管制、包裝與標示材料之管制、安定性試驗之實施狀況、品質管制用儀器與管制情形等資料供核，經書面審查符合相關規定後始核發GMP核備函(以下簡稱PMF書面審查)。

隨著我國於84年4月29日公告實施無菌製劑滅菌確效作業，自85年元月起，申請無菌製劑之國外藥廠PMF書面審查時，須同時檢送滅菌確效作業資料，並自90年起國外藥廠PMF書面審查時亦須送審「藥廠確效作業書面資料」及「產品確效作業書面資料」，以與國內藥廠同步實施GMP確效要求。之後為避免重複審查，95年調整為藥廠確效作業書面資料於PMF書面審查時一併送審，而產品確效作業書面資料、安定性試驗及滅菌相關設備3Q驗證資料則於申請藥品查驗登記時一併審查。於推動實施GMP 20周年之際，為加強國外藥廠之管理，在91年底開始實施國外藥廠實地查廠，自此，國外藥廠於我國之登記方式成為書面資料審查及實地查廠雙軌制度。

鑑於PIC/S GMP[2]乃國際通行之GMP標準，為使我國西藥GMP管理制度與國際接軌，以確保西藥品質，維護國人用藥安全，前衛生署於96年12月19日公告「西藥製劑製造工廠實施國際GMP標準(PIC/S GMP)之時程」[3]，並自該公告日起，國內外藥廠同步實施，意即PMF書面審查亦應依據PIC/S GMP進行審查。其後，考量GMP法規標準之差異，前行政院衛生署於100年10月31日公布，非PIC/S會員國家境內之藥廠申請GMP檢查時，自101年起原則上一律採行國外實地查廠方式辦理[4]，而PIC/S會員國家境內之藥廠，則可由國外藥廠與國內藥商自行協調採行PMF書面審查或國外實地查廠方式辦理；此外，為持續監視國外藥廠GMP執行狀況，100年11月1日公布自101年起實施定期後續追蹤管理。

前衛生署食品藥物管理局(102年7月22日改制為衛生福利部食品藥物管理署)在99年1月1日成立後，即積極辦理PIC/S入會相關工作，同年6月遞交入會申請，歷經一系列書面審查與實地評鑑後，經全體會員一致通過自102年1月1日起成為PIC/S第43個會員；其後，TFDA基於風險管理原則並參考國外管理制度[5]，將國外藥廠依其所在國家分為「非PIC/S會員國境內之藥廠」、「PIC/S會員國境內之藥廠」及「與我國簽署相互接受查廠結果協議(MRA或MOU)範圍內之藥廠」三級，對於「非PIC/S會員國境內之藥廠」一律採行國外實地查廠方式辦理，而「與我國簽署相互接受查廠結果協議範圍內之藥廠」，則直接採認簽署國官方核發之GMP證明文件；針對得申請PMF書面審查之「PIC/S會員國境內之藥廠」，再依其申請之產品劑型分為「非無菌製劑」、「無菌製劑」及「生物製劑及其原料」三類，分別要求不同程度之應送審文件，合理調整PMF書面審查強度，並於102年1月30日公告修訂「國外藥廠工廠資料準備須知」[6]實施此三類三級措施，以期整合國際資源提升管理效能。

經統計在101年底有50餘個國家1,057家國外藥廠通過我國GMP檢查並取得核備函，隨後歷經TFDA實施定期後續追蹤檢查及全面實施PIC/S GMP，至105年底仍領有TFDA效期內GMP核備函之國外藥廠共有來自49餘個國家936個廠，各國登記之藥廠數詳表一，整體而言，於我國登記之國外藥廠，93.5 %係位於PIC/S會員國境內，61.6 %位於十大先進國境內。

材料與方法

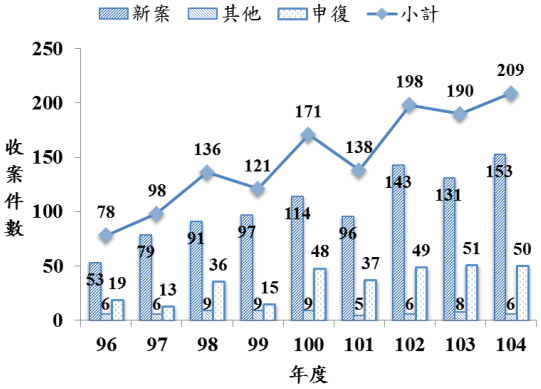
位於PIC/S會員國境內之國外藥廠須由我國藥商作為代表，依藥物製造業者檢查辦法及國外藥廠工廠資料準備須知等規定，備妥相關文件同時繳交費用向TFDA申請PMF書面審

表一、輸入藥品國外製造廠在我國登記家數統計表

國名	家數	比例(%)	國名	家數	比例(%)	國名	家數	比例(%)
日本	138	14.7	荷蘭	13	1.4	斯洛維尼亞	3	0.3
美國	131	14.0	瑞典	12	1.3	墨西哥*	2	0.2
德國	96	10.3	奧地利	12	1.3	越南*	2	0.2
法國	69	7.4	馬來西亞	10	1.1	孟加拉*	2	0.2
義大利	64	6.8	希臘	9	1.0	阿拉伯聯合大公國*	2	0.2
印度*	41	4.4	印尼	8	0.9	阿根廷	1	0.1
英國	36	3.8	匈牙利	7	0.7	巴西*	1	0.1
瑞士	33	3.5	葡萄牙	7	0.7	南非	1	0.1
西班牙	32	3.4	芬蘭	6	0.6	馬爾他	1	0.1
愛爾蘭	29	3.1	波蘭	6	0.6	菲律賓*	1	0.1
加拿大	27	2.9	賽普勒斯	5	0.5	紐西蘭	1	0.1
波多黎各	19	2.0	以色列	5	0.5	埃及*	1	0.1
比利時	18	1.9	土耳其*	5	0.5	中國*	1	0.1
韓國	18	1.9	挪威	4	0.4	斯洛伐克	1	0.1
澳洲	17	1.8	捷克	4	0.4	拉脫維亞	1	0.1
新加坡	15	1.6	羅馬尼亞	3	0.3			
丹麥	13	1.4	泰國	3	0.3			

*表示該國非為PIC/S會員

查；當資料不齊備時，藥商需負責居間聯繫與協助資料傳遞等事宜。本研究係分析101至104年間TFDA所受理約700餘件PMF書面審查案之各產品劑型類別申請件數、辦理時效及審查結果等，以探討採行國外藥廠三類三級新管理措施之成效。

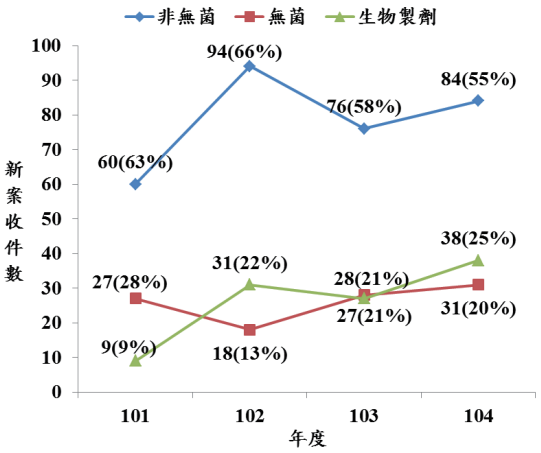


圖一、歷年PMF書面審查新申請案與申復案收件趨勢

結果與討論

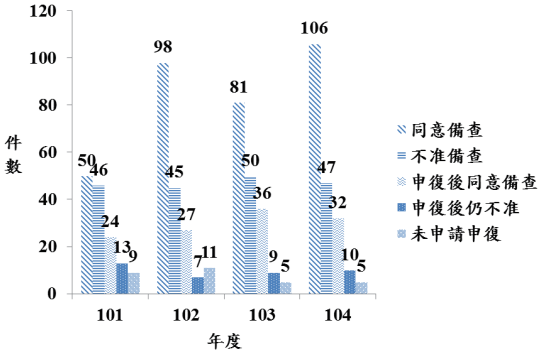
一、PMF書面審查收案趨勢

TFDA自96年以來受理PMF書面審查之件數(含新申請案與申復案，而申請者自行撤案、轉為實地查廠案等則歸類為其他)整理如圖一，在幾個實施重大措施之時間點，包括96年公告PIC/S GMP實施時程、101年非PIC/S會員國境內藥廠採行國外實地查廠與實施定期後續追蹤管理、102年導入三類三級措施等，可以看到PMF書面審查新案之件數依然呈現持續成長之趨勢，又以導入三類三級後102-104年間最為顯著；自102年起依風險管理原則實施PMF書面審查新措施後，全數PMF書面審查新

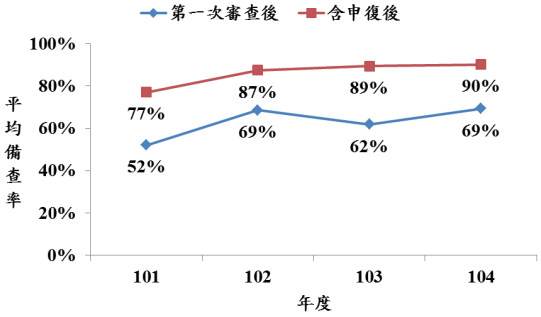


圖二、101-104年PMF書面審查新申請案各產品劑型類別收案趨勢

案均來自PIC/S會員國，依其申請之產品劑型類別分析102-104年間非無菌、無菌及生物製劑三類新申請案件數如圖二，數據顯示非無菌類申請案之比例除102年之外，均較101年略微下降，無菌類相較於101年呈下降趨勢，而生物製劑類申請案之比例則呈現顯著上升趨勢，104年較101年增加達16%。探究其原因，可能與新藥開發的趨勢相同，包括生物性相似藥逐漸在國外取得上市許可並規劃於我國取得許可證，或可能由於生物製劑製程複雜度高，為了提升產量並維持穩定供貨而登記第二個製造廠等因素之故。



圖三、101-104年PMF書面審查新申請案之審查結果

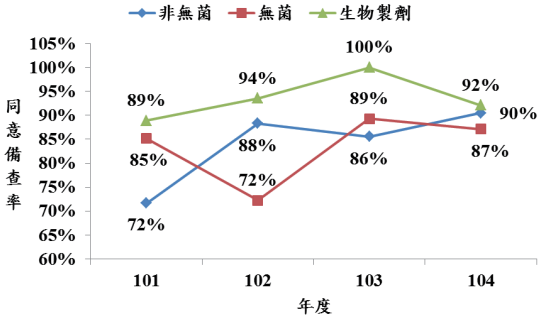


圖四、101-104年PMF書面審查新申請案之平均備查率

二、PMF書面審查新申請案審查結果

㈠同意備查率

整理101-104年PMF書面審查新申請案之審查結果，包括同意備查、不准備查、申復後同意備查、申復後仍不准備查及未申請申復之件數如圖三，並分析101-104年PMF書面審查新申請案之第一次審查與申復後之平均備查率如圖四，顯示平均備查率於實施新三類三級措施後微幅上升，第一次審查之平均備查率接近7成，而平均備查率在申復(再次補件)後則約為9成。進一步就不同產品劑型類別PMF書面審查新申請案分析同意備查情形，並將其與實施三類三級措施前之101年比較，



圖五、101-104年PMF書面審查新申請案各產品劑型類別之平均同意備查率

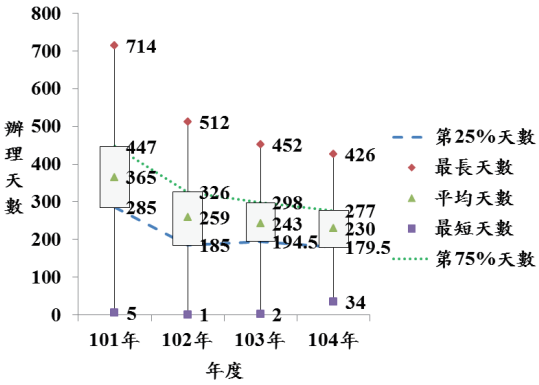
結果如圖五所示，生物製劑類之同意備查率高於其他兩類產品劑型，在101-104年間均維持在89-100%之間，未因其所需審查資料項次最多(102年之前後，審查項目未簡化，均為73項)而降低，顯示生物製劑類的PMF書面審查申請案雖然所需送審文件較多而複雜，但因此類製劑屬高風險產品，製藥廠之廠房設施設備均高度維護並持續依最新技術改良且品質系統高度分工，加以原廠與藥商資料準備的品質較佳，故核備率較其他二類之申請案為高；而無菌類PMF書面審查案在新措施導入後，雖然審查項目自73項簡化為44項，但102-104年間同意備查率(72-89%)仍與101年之同意備查率85%沒有顯著差異，顯示TFDA成為PIC/S會員之後，縱然免除審查部分GMP一般要求項目，而將重心放在PIC/S GMP附則一(無菌產品的製造)之符合性審查，仍能有效地為國外藥廠之品質進行把關；在非無菌類部分，將審查項目精簡至9項，主要針對生產高活性/高致敏、兼製食品、醫材等交叉汙染疑慮進行審查，數據顯示其同意備查率有上升之趨勢，但同意備查率仍維持在生物製劑類與無菌類之間，可見僅就可能危及藥品品質及民眾用藥安全之交叉汙染項目進行審查，仍然可以有效檢視國外藥廠之GMP符合性。

㈡常見不准備查原因分析

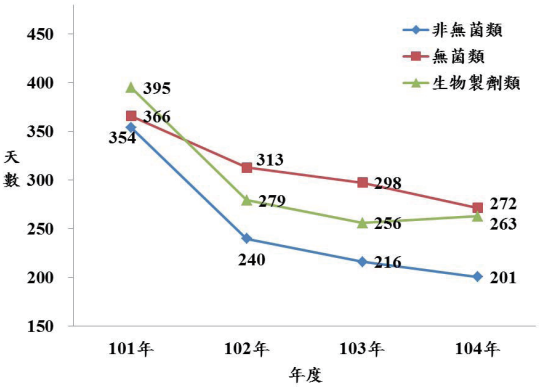
為了讓業者了解常見的PMF書面審查不准備查原因，本研究檢視與分析近年未通過PMF書面審查的原因，且從圖三可以發現約6成的不准案透過申復再次補件後仍然可以取得同意備查函，顯示其實原廠並非未能符合GMP，而是無法即時提供符合GMP規定之佐證文件，所以推測問題應是出在藥商與國外藥廠溝通時未精確傳達所需文件；此外，分析近3年約40件PMF書面審查案經申復仍不准備查之案件，結果發現不准之缺失以歸屬廠房設施設備類最多、其次為確效及驗證作業類，而廠房設施設備類中又以違反PIC/S GMP第一部第3.6、5.17及藥物製造工廠設廠標準第5條第2項為主，亦即廠內製造藥品與非人用藥品共用廠房設施設備之交叉汙染問題，所兼製之非藥品產品包括食品(不包括自藥品轉類為食品管理之維生素、礦物質)化粧品、非人體可用動物用藥及醫療器材等。

三、PMF書面審查新申請案辦理時效趨勢

PMF書面審查案之辦理天數(從案件送至TFDA到藥商取得同意備查或不准函所需之日曆天)包含兩個部分，即TFDA審查所需天數，及原檢附資料不齊時，等待原廠與藥商補送資料的天數(原則上提供藥商補送資料的天數為90天)；本研究統計101-104年所受理PMF書面審查案的辦理天數，包括當年度最長、最短、平均辦理天數及辦理天數排序位在第25 %及75 %之案件的辦理天數(亦可代表前百分之25及75案件辦理所需之天數)，詳如圖六。統



圖六、101-104年PMF書面審查新申請案辦理時效趨勢



圖七、101-104年PMF書面審查新申請案各產品劑型辦理時效趨勢

計結果可明顯看到在102年實施三類三級措施後，PMF書面審查案之平均辦理天數(259天)較101年度(365天)大幅下降，在103與104年並持續減少，104年度之最長、第75%、平均及第25%辦理天數較101年度依序下降40、38、37及37%，於104年時75%的案件可以在9個月內結案，顯示導入PMF書面審查簡化措施之效果非常顯著。另，再將辦理天數依非無菌、無菌及生物製劑三種產品劑型類別進行分析，結果如圖七所示，在102年導入PMF書面審查申請案簡化措施之後，整體而言三種產品劑型類別之平均辦理天數均明顯較101年下降，包括審查項目未簡化之生物製劑類，而非無菌類之審查項目減少最多，故非無菌類之辦理天數亦減少最多(達43 %)。

四、PMF書面審查之管理未來可以精進之方向

檢視近年PMF書面審查申請案發現，有些藥商會先後申請同一國外藥廠之PMF書面審查，或同一藥商陸續申請同一國外藥廠不同劑型或品項之PMF書面審查，導致TFDA須就同一國外藥廠之基本資料或共通性之GMP技術資料耗費人力與時間重複審查，因此，TFDA可以就此類PMF書面審查申請案設計加速審查之管理制度，以善用TFDA的PMF書面審查人力並提升PMF書面審查效率與品質。

另，由於國際上藥品製造廠朝向專業分工、分段製造之情形亦越來越常見，導致跨國委託製造之案例有成長之趨勢，再加上有些出產國最高衛生主管機關已不再核發實體GMP證明書等因素，使得部分國外藥廠無法依「藥物製造業者檢查辦法」第5條第2項規定出具出產國最高衛生主管機關核發之證明文件(包括符合當地藥品優良製造規範之證明或製售證明)以供在我國辦理登記國外藥廠GMP，TFDA針對這些問題，亦規劃評估可替代之文件，以使這類國外藥廠可以在我國申請PMF書面審查，進而取得核備函以維護國人用藥之可近性。

結　論

一、持續精進國外藥廠GMP符合性之PMF書面審查制度

就相同國外藥廠重複申請PMF書面審查、跨國委託製造或部分出產國最高衛生主管機關已不再核發實體GMP證明書之情形，以及因應國際GMP (PIC/S GMP)標準不斷提升之趨勢，TFDA後續將規劃加速審查之措施、研議可替代之文件，並配合GMP標準之修訂滾動式的調整PMF書面審查之送審資料，以善用TFDA的PMF書面審查人力、提升審查效率與品質，並維護國人用藥之可近性。

二、積極培訓查核生物藥品之GMP審查員，以因應此類申請案之成長

從102-104年的收案趨勢，可以看到生物製劑類新藥的開發蓬勃發展，再加上生物性相似藥陸續上市，而且生物製劑製程複雜度高、產能不易擴大，國外生物製劑許可證持有者為

了提升產量並維持穩定供貨，以分段委託製造或登記第二個製造廠等方式因應，故生物製劑類的PMF書面審查案連年創新高，是以TFDA亟需培訓更多具備審查生物藥品製造廠PMF之GMP審查人員並持續教育訓練以不斷吸收新知，進而深化GMP稽查員相關稽查技巧與審查能力。

三、提升藥商送件品質與TFDA審查效率

分析近年PMF書面審查不准備查案並推測其主要原因，其中之一係由於藥商與國外藥廠溝通時未精確傳達所需之GMP符合性佐證文件，而TFDA在102-104年間之審查時效雖然已較101年顯著改善，然仍有持續精進之空間；因此，有必要藉由教育訓練讓藥商負責準備PMF書面審查送審資料的人員具備基礎的GMP觀念，提升送件品質並與國外藥廠進行良好的溝通，另，亦可透過教育訓練與建置優化的審查程序，使TFDA的審查時效進一步再提升。

參考文獻

1. 行政院衛生署。1988。藥品查驗登記審查準則及輸入藥品作業程序之規定。77.06.15衛署藥字第741820號公告。
2. 行政院衛生署。2011。國際醫藥品稽查協約組織之藥品優良製造指引(PIC/S)。100.01.13署授食字第0991104248號公告。
3. 行政院衛生署。2007。西藥製劑製造工廠實施國際GMP標準(PIC/S GMP)之時程。96.12.19署授食字第0961401849號公告。
4. 行政院衛生署。2011。非PIC/S 會員國家境內之藥廠採國外實地查廠方式。100.10.31署授食字第1001101683號函。
5. Therapeutic Goods Administration, Department of Health and Ageing, Australian Government. 2011. Australian Regulatory Guidelines Good Manufacturing Practice (GMP) Clearance for Overseas Manufacturers, 17th Edition. Commonweath of Australia, Australia.
6. 行政院衛生署。2013。公告國外藥廠工廠資料準備須知。102.01.30署授食字第101103275號公告。

Survey on the Registration of Overseas Medicines Manufacturers during 2012-2015

SHU-CHING FU, JUNG-HUNG CHEN, YING-HUA CHEN,
SHU-FEN WANG AND MING-SHIN LEE

Division of Risk Management, TFDA

ABSTRACT

Since 2002, the GMP compliance of manufacturers of imported medicinal products could be assessed by either desk-inspection (assessing the Plant Maser File, PMF review) or on-site inspection. After the Taiwan Food and Drug Administration (TFDA) became a formal member of the Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) in Jan. 1st 2013, a new risk-based approach for assessing the GMP compliance of foreign manufacturers started to enhance management effectiveness and efficacy. Based on this, the requested documents for PMF review was adjusted by the risk of dosage forms, and the "Preparation Instruction on Application for a PMF Review" was revised and published on Jan. 30th 2013. This study collected and analyzed the reviewing effectiveness data and results of PMF applications from 2012 (before the new approach initiated) to 2015. The results showed the new approaches can still effectively assess GMP compliance of foreign manufacturers, while the average due-time of PMF review was significantly reduced from 365 days in 2012 to 230 days in 2015. TFDA will continually improve the supervising mechanism of GMP compliance of foreign manufacturers to ensure the quality and safety of imported medical products and to protect public health.

Key words: foreign manufacturers, good manufacture practice (GMP), PIC/S, plant master file, PMF review