台州市出口欧盟原料药证明文件

办理有关事项规定

（征求意见稿）

一、办理依据

1.国家食品药品监督管理总局《关于出口欧盟原料药证明文件有关事项的通知》（食药监〔2013〕10号）；

2.国家药品监督管理局药品监管司《关于进一步做好药品出口证明类文件有关工作的通知》（药监药管函〔2022〕146 号）；

3.浙江省食品药品监督管理局《转发国家食品药品监督管理总局关于出口欧盟原料药证明文件有关事项的通知》（浙食药监安〔2013〕4号）；

4.浙江省药品监督管理局办公室《关于进一步做好药品出口证明类文件有关工作的通知》（浙药监办发函〔2022〕223号）。

二、办理范围

台州市内取得我国《药品生产许可证》企业生产的供欧盟制剂厂商生产或研制人用药物的原料药。

三、办理程序

（一）申请和受理。

1.企业申请办理证明文件的，通过浙江政务服务网（网址：[https://www.zjzwfw.gov.cn](https://www.zjzwfw.gov.cn/%22%20%5Ct%20%22/home/user/%E6%96%87%E6%A1%A3%5C%5Cx/_blank)/）进行申报，无需再提交纸质申报资料。

2.台州市市场监督管理局（以下简称“市局”）对企业上传的申报资料进行形式审查，5个工作日内作出是否受理的决定：申报资料不符合要求的，一次性告知企业需要补正的全部内容；符合要求的，予以受理。

（二）出口欧盟原料药证明文件申报资料要求。

1.《出口欧盟原料药证明文件申请书》。包含申请书、授权委托书、资料真实性声明、欧盟制剂厂商出具的《需要中国药监部门出具〈出口欧盟原料药证明文件〉的声明》（附件1）、企业出具的《申请出具<出口欧盟原料药证明文件>的声明》（附件2）。

2.我国药品监管部门核发的药品批准文件复印件。如申报品种的药品（再）注册批件和补充申请批件、化学原料药批准通知书或关联审评审批“A”状态证明，若申报品种未在国内注册，则附说明。

3.申报品种的中国《药品GMP证书》复印件或GMP符合性检查结果公告。若无，则附说明。

4.申报品种近3年通过其他国家或组织的药品GMP证书或确认信复印件。

5.申报品种与国外采购企业的销售合同复印件。销售合同应在有效期内，或签署日期至少应在申报之日前12个月内，可不包括销售价格。如采购企业为中间贸易商，应同时提供贸易商与欧盟制剂厂商的销售合同；如有多个中间贸易商，还应同时提供贸易商之间的销售合同。

6.药品生产工艺。包括现行出口欧盟原料药生产工艺流程图及生产车间概况、生产设备共线情况、回收溶剂使用情况、生产批量、年设计产量，如出口欧盟原料药存在多规格生产工艺的，均应提供。药品生产工艺应注明出处，如对应的CEP证书号或ASMF号，并提供注册佐证；如未在欧盟或其成员国注册的，请提交说明。企业认为申报品种无需现场检查的，需提交《无需现场检查说明》（附件3）。

7.药品质量标准。需提交在欧盟或其成员国的注册质量标准，尚未注册品种可提供双方购销合同或质量协议中约定的质量标准。药品质量标准应注明出处，加测项目或周期性检测项目以及委托检验项目应进行标注说明。

8.最近三批样品企业检验报告单的复印件。

申报资料应当真实、完整，若以外文表述的，均需提供翻译准确的中文译本。申请企业应对资料的真实性负责，若提供虚假资料的，不予通过，并作为不良行为进行记录和通报。

（三）技术审查和评定。

**1.技术审查。**市局对受理后的品种资料进行技术审查。

（1）同时具备以下情形的申报品种无需进行现场检查：

①企业药品安全信用等级为A（优秀）、B（良好）；

②申报品种已通过药品GMP符合性检查，且出口欧盟产品与通过国内药品GMP检查时相比，生产车间、生产线、生产工艺一致；或与该品种上次取得出口欧盟证明文件现场检查时相比，生产车间、生产线、生产工艺一致的；

③企业最近一次办理证明文件以来或首次办理证明文件3年内，国内外药品监管机构对企业的各类检查未发现违法行为、严重缺陷，未收到警告信；或违法行为已改正、严重缺陷已整改到位。

（2）申报品种与通过药品GMP符合性检查或上次取得出口欧盟证明文件现场检查时相比，生产车间、生产线一致，且生产工艺存在的差异对产品质量不存在影响或影响可能性为微小的，市局根据风险管理原则决定是否开展现场检查。

（3）其他类型均需进行现场检查。

现场检查时，企业应在正常生产的状态下接受检查。检查组应根据现场检查方案的要求及其涵盖的内容，对企业申报品种的生产和质量管理情况进行检查，若检查组发现企业有严重缺陷、产品对人体健康存在较大风险等问题的，应当取证并做详细记录，并由企业负责人签字确认。检查组应根据缺陷内容，参照《药品检查管理办法》有关规定提出现场检查结论，并出具检查报告。现场检查结论分为符合药品GMP要求、待整改后评定、不符合药品GMP要求。

现场检查结束前，应将检查品种“生产工艺规程”签封，签封应由检查组人员和签署检查报告的企业人员双签名，并加盖企业公章，签封后交还企业妥善保管，作为日常监督检查等各类检查的依据。现场检查结束后，检查组应将现场检查报告、检查记录、相关证据资料上交市局。

**2.技术评定。**

市局依据GMP（2010年修订）、《药品生产现场检查风险评定指导原则》等相关规定对现场检查报告、检查记录、证据资料、整改报告等进行综合技术评定。

有下列情形之一的，综合技术评定结果为不符合药品GMP要求；其他情形的，综合技术评定结果为符合药品GMP要求。

①申报品种实施重大变更，但未按规定经欧盟或其成员国批准的；

②申报品种被欧盟或其成员国禁止进口的；

③发现缺陷有严重质量安全风险，质量管理体系不能有效运行的；

④发现缺陷有一定质量安全风险经整改仍未有效控制风险，或者质量管理体系仍不能有效运行的；

⑤企业存在其他不予出具证明文件情形的。

（四）出具证明文件。

**1.核准办理。**经对技术评定结果进行审核，符合要求的，予以办理证明文件，其中技术评定结果认为现场检查仅发现一般缺陷的，基于风险评估原则，结合企业的整改承诺，无需等待企业整改报告，容缺予以办理证明文件；现场检查发现主要缺陷的，企业需提交整改报告，经审核通过后予以办理证明文件。技术评定为不符合药品GMP要求的，不予办理证明文件。

**2.证明文件出具。**市局出具《出口欧盟原料药证明文件》（加盖浙江省药品监督管理局电子章），不再打印纸质证明，同时将电子证明抄送一份至企业及申报品种生产车间所在地县（市、区）市场监督管理局（下称简称“县局”）。

企业申报品种尚未在我国登记注册或尚未通过国内审评的，在出具证明文件时，应同时在企业《药品生产许可证》副本变更页中记载品种名称。注明格式如下：出口原料药[XXXX、XXX，未取得我国药品批准文号（或化学原料药批准通知书）之前仅供出口，不得在国内作为原料药销售使用]。

**3.证明文件有效期。**证明文件的有效期一般为3年，有下列情形之一的，证明文件的有效期为2年：

（1）用于欧盟制剂商制剂研发的品种；

（2）药品安全信用等级为A（优秀）、B（良好）的企业，在证明文件办理之前的一年内发生过违法违规行为、收到过国外药品监管机构发布的警告信或者检查发现严重缺陷的；

（3）药品安全信用等级为C（中等）、D（较差）或E（差）企业申报的品种。

四、办理时限

证明文件的办理时限为10个工作日。根据需要开展现场检查的，现场检查与相关的技术审查和评定的时间不计入办理时限。

五、日常监管

出口欧盟原料药取得证明文件后，各县局应做好市局现场检查发现缺陷问题的跟踪检查，并加强日常监管和档案管理。在跟踪检查或日常监管中发现出口欧盟原料药的生产不符合GMP要求，认为不符合出具证明文件条件的，县局应将相关情况在12小时内书面报告市局。

六、其他事项

1.已获得出口欧盟原料药证明文件的产品，在证明文件有效期内生产场地发生变更或存在附件4所列重大变更的，应及时重新申请办理出口欧盟原料药证明文件。

2.已取得证明文件品种，因药品质量安全问题被欧盟要求召回或存在其他被限制出口至欧盟情形的，企业应在24小时内告知市局。

3.在证明文件有效期内，企业相关药品生产质量管理存在安全隐患的，市局基于风险管控原则，可向省药监局建议注销已办理的相关证明文件。

4.本出口欧盟原料药证明文件办理有关事项规定自2023年\*\*月\*\*日起施行，原《出口欧盟原料药证明文件办理程序（试行）》（台市监药生〔2015〕19号）同时作废。

七、办理部门和联系方法

办理部门：台州市市场监督管理局

联系电话：药品注册与生产监管处 0576-88552823

药品检查中心 0576-88518062

附件：1.需要中国药监部门出具《出口欧盟原料药证明文件》的声明；

2.申请出具《出口欧盟原料药证明文件》的声明；

3.无需现场检查声明；

4.出口欧盟原料药变更。

附件1：

需要中国药监部门出具《出口欧盟

原料药证明文件》的声明

我公司是欧盟的制剂生产厂商，所购进用于生产人用药物（或人用药物研发）的 （填写我市原料药生产企业名称）生产的原料药（XXXX）确因欧盟2011/62/EU指令要求，需中国药监部门出具《出口欧盟原料药证明文件》。

声明的有效期：

企业名称： 所属国家：

联系地址：

联系电话： 传真： Email：

签字人： 职务： 签字日期：

注：签署日期至少应在申报之日前12个月内

附件2：

申请出具《出口欧盟原料药证明文件》的声明

（适用于欧盟注册品种）

浙江省药品监督管理局：

本公司生产的原料药（XXXX）确因欧盟62号令的原因，需贵局出具《出口欧盟原料药证明文件》，本公司没有被欧盟及其成员国禁止进口的情况。

本公司保证申报资料全部内容真实无误，并保证按照申报材料中的生产工艺、生产场所等条件组织生产，按照提供的申报材料中质量标准进行全检合格出厂，不从其他企业购进原料药更换标签作为本单位产品出口。

本公司承诺，在证明文件有效期内，如有重大变更，保证经国家和（或）欧盟或其成员国批准后实施。

以上如有不实，由此产生的一切法律后果，由本公司承担。

特此声明。

 （单位盖章）

 年 月 日

申请出具《出口欧盟原料药证明文件》的声明

（适用于供欧盟制剂商研发品种）

浙江省药品监督管理局：

本公司生产的原料药（XXXX）确因销售给欧盟制剂厂商用于人用药物研发，需贵局出具《出口欧盟原料药证明文件》，本公司保证在获得欧盟或其成员国药品监管机构批准前，贵局出具的《出口欧盟原料药证明文件》仅用于人用药物研发样品出口。本公司没有被欧盟及其成员国禁止进口的情况。

本公司保证申报资料全部内容真实无误，并保证按照申报材料中的生产工艺、生产场所等条件组织生产，按照提供的申报材料中质量标准进行全检合格出厂，不从其他企业购进原料药更换标签作为本单位产品出口。

本公司承诺，在证明文件有效期内，如有重大变更，保证经国家和（或）欧盟或其成员国批准后实施。

以上如有不实，由此产生的一切法律后果，由本公司承担。

特此声明。

 （单位盖章）

 年 月 日

附件3：

无需现场检查说明

浙江省药品监督管理局：

申报品种（XXXX）已通过国内药品GMP符合性检查（上次取得出口欧盟证明文件现场检查时间为\*\*年\*\*月\*\*日），与通过药品GMP检查时（上次取得出口欧盟证明文件现场检查时）相比，生产车间、生产线一致，生产工艺一致（生产工艺存在差异，详见对比表，经评估该差异对产品质量不存在影响或影响较为微小）。

我公司XXXX年度药品安全信用等级为XX级，本次为再次（首次）申办出口欧盟原料药证明文件，我公司在最近一次办理证明文件以来（近3年），国内外药品监管机构对我公司的各类检查未发现违法行为、严重缺陷，以及未收到警告信（或国内外药品监管机构发现的本公司违法行为已更正，国内外药品监管机构检查发现的严重缺陷已整改到位）。

以上如有不实，由此产生的一切法律后果，由本单位承担。

特此说明。

（单位盖章）

年 月 日

注：企业可根据品种具体情况，选择相应情形进行撰写。

附件4：

出口欧盟原料药变更

1.变更生产工艺。起始物料、中间体生产商采用显著不同的合成路线或生产条件，或者起始物料、中间体或成品生产工艺显著变更（包括缩短合成路线）、增加一个替代性生产工艺，可能会对成品的杂质谱形成质和（或）量的变化或影响（例如合成中引入新试剂、溶剂、物料，或引入流体化学、连续生产等新技术）。中间体或成品灭菌步骤生产工艺变更，包括无菌产品批量变更。

2.变更质量标准。放宽或取消已批准的中控检测限度，关键参数增加新的中控检测限度；取消成品质量标准中可能有重大影响的项目，放宽已批准的成品质量标准限度，放宽已批准的起始物料、中间体质量标准限度，可能会对成品质量产生重大影响。

3.变更设计空间和已批准的变更管理方案。针对成品以下内容引入新的设计空间，或拓展已批准的设计空间：变更成品生产工艺的一个单元操作，包括随之产生的中控和（或）检测方法；变更起始物料、试剂、中间体和（或）成品的检验方法。引入一个与成品有关的已批准的变更管理方案。对已批准的变更管理方案的重大变更。

4.变更直接接触无菌原料药内包装的成分。

5.其他通过评估可能影响原料药质量的变更。

注：各项变更必须经欧盟或其成员国批准后实施。变更涉及国内获批原料药的，应按照国家规定进行变更申报。