**河北省医疗机构制剂注册管理**

**实施细则**

**（征求意见稿）**

**第一章  总   则**

 **第一条**  为深化药品医疗器械审评审批制度改革和“放、管、服”改革，加强医疗机构制剂注册管理，根据《中华人民共和国药品管理法》、《中华人民共和国中医药法》和《医疗机构制剂注册管理办法（试行）》（国家食品药品监督管理局令第20号），结合本省实际，制定本实施细则。

 **第二条**  本省行政区域内医疗机构制剂的注册申请、调剂使用以及进行相关的审评、审批、检验和监督管理，适用本办法。

 **第三条**  医疗机构制剂，是指医疗机构根据本单位临床需要经批准或备案而配制、自用的固定处方制剂。

医疗机构制剂应当按照《医疗机构制剂配制质量管理规范》或《药品生产质量管理规范》的要求配制。

医疗机构配制的制剂，应当是市场上没有供应的品种。

 符合《中华人民共和国中医药法》第三十二条和国家药品监督管理部门所规定的传统中药制剂，经备案即可配制，备案的具体规定另行制定。

 **第四条** 有下列情形之一的，不得作为医疗机构制剂申报：

（一）市场上已有供应的品种；

（二）含有未经国家药品监督管理局批准的活性成份的品种；

（三）除变态反应原外的生物制品；

（四）中药注射剂；

（五）中药、化学药组成的复方制剂；

（六）麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品;

（七）其他不符合国家有关规定的制剂。

 **第五条**  有下列情形之一的，不纳入医疗机构中药制剂管理范围:

（一）中药加工成细粉，临用时加水、酒、醋、蜜、麻油等中药传统基质由医务人员调配使用；

（二）国家规定不作为医疗机构中药制剂管理的其他情形。

 **第六条**  河北省药品监督管理局（以下简称省药监局）负责全省医疗机构制剂注册、备案、调剂使用及再注册相关的监督管理工作。

 河北省药品审评中心（以下简称省药审中心）负责医疗机构制剂注册（含补充申请、再注册）的技术审评和采用传统工艺配制中药制剂备案资料的技术审核工作。

河北省药品职业化检查员总队（以下简称省药品检查总队）负责医疗机构制剂研究、配制条件和临床试验情况的现场核查及抽样工作。

 河北省药品医疗器械检验研究院（以下简称省药检院）负责医疗机构制剂注册、补充申请的注册检验与标准复核工作。

市级行政审批部门负责调剂品种目录内医疗机构制剂的调剂审批工作。调剂品种目录由省药监局负责制定及增减调整。

 **第七条**  医疗机构制剂注册的申请人，应当是持有《医疗机构执业许可证》并取得《医疗机构制剂许可证》的医疗机构。

未取得《医疗机构制剂许可证》或者取得的《医疗机构制剂许可证》无相应制剂剂型的医疗机构，申请配制中药制剂可委托其他医疗机构或药品生产企业配制。

未取得《医疗机构制剂许可证》或者取得的《医疗机构制剂许可证》无相应制剂剂型的二级以上“医院”类医疗机构，申请配制需在无菌条件下配制的化学药制剂，经省药监局批准可委托药品生产企业配制。

接受委托配制的单位应当是取得《医疗机构制剂许可证》的医疗机构或者通过药品生产质量管理规范符合性检查的药品生产企业。委托配制的制剂剂型应当与受托方持有的《医疗机构制剂许可证》或者药品生产质量管理规范符合性检查相关证明性材料所载明的范围一致。

**第八条**  医疗机构制剂只能在本医疗机构或者经批准调剂使用的医疗机构凭医师处方使用，并与《医疗机构执业许可证》所载明的诊疗范围一致。

**第二章  医疗机构制剂注册**

 **第九条**  申请医疗机构制剂，应当进行相应的临床前研究，包括处方筛选、配制工艺、质量标准、药理、毒理学研究等。

 **第十条**  申请医疗机构制剂注册所报送的资料应当真实、完整、规范。

 **第十一条**  申请配制医疗机构制剂使用的化学原料药、中药材、中药饮片、辅料和直接接触药品的包装材料、容器等，应当符合国家药品监督管理部门有关原料、辅料、直接接触药品的包装材料和容器的管理规定。

 **第十二条**  申请人应当对其申请注册的制剂或者使用的处方、工艺、用途等，提供申请人或者他人在中国的专利及其权属状态说明；他人在中国存在专利的，申请人应当提交对他人的专利不构成侵权的声明。

 **第十三条**  医疗机构制剂的名称，应当按照国家药品监督管理部门颁布的药品命名原则命名，不得使用商品名称。

 **第十四条** 医疗机构制剂的质量标准和说明书由省药监局根据申请人申报的资料，在批准制剂申请时一并予以核准。医疗机构制剂的说明书、包装和标签应当按照国家药品监督管理部门有关药品说明书、包装和标签的管理规定印制，其文字、图案不得超出核准的内容，并需标注“本制剂仅限本医疗机构使用或者经批准调剂使用的医疗机构使用”字样。

 **第十五条** 医疗机构制剂注册包括临床研究申请和配制使用申请。新制剂一般应当先申报临床研究，获得同意并完成临床研究后，再申请配制使用。

 **第十六条** 申请配制使用已有同品种获得批准文号化学制剂的，且不违反制剂禁止申报情形的，可以免于进行临床试验，直接申请配制使用。

中药制剂临床真实世界数据可以代替临床试验研究。

 **第十七条** 申请医疗机构制剂开展药物临床试验，申请人应当填报《医疗机构制剂药物临床试验申请表》并提交医疗机构制剂注册药物临床试验申报资料。

省药监局收到申报资料后，5日内完成形式审查，符合要求的，出具受理通知书；不符合要求的，出具不予受理通知书。

**第十八条 药物临床试验**申请受理后，省药品检查总队10日内组织对药物的研究、配制情况进行现场核查。同时，按规定抽取连续配制的3批样品，送省药检院进行样品检验和标准复核。

 **第十九条** 省药检院收到样品后，40日内完成检验和质量标准的技术复核，出具质量标准复核意见和3批样品检验

报告书。

**第二十条** 省药审中心收到质量标准复核意见和3批样品检验报告书后30日内完成审评，并出具综合审评意见。

药物临床试验申请受理后，需要申请人在原申报资料基础上补充技术资料的，省药审中心出具《补充资料通知》，以书面方式一次性通知申请人在80日内补充资料。申请人应当按要求提交补充资料，补充资料时间不计入审评时限。

**第二十一条** 省药监局收到省药审中心的综合审评意见后，

应当在10日内完成审核并作出是否批准的决定，准予开展药物临床试验的，应当通知申请人并核发《医疗机构制剂药物临床试验批件》。

决定不予开展医疗机构制剂药物临床试验的，应当通知申请人并说明理由，同时告知申请人享有依法申请行政复议或者提起行政诉讼的权利。

医疗机构制剂药物临床试验实施默示许可。医疗机构制剂药物临床试验申请，自省药审中心收到质量标准复核意见和3批样品检验报告书后50个工作日内，决定是否同意并通知申请人，逾期未通知的，视为同意，申请人可以按照提交的医疗机构制剂药物临床试验方案开展临床试验。

**第二十二条** 医疗机构制剂药物临床试验用制剂的质量标准应当经省药检院进行技术复核。申请人可以自行或者委托有资质的检验机构对临床试验样品进行检验，检验合格后方可用于临床研究。

**第二十三条** 医疗机构应当在取得《医疗机构制剂药物临床试验批件》后应在1年内开展临床试验，并在三年内完成临床试验。临床试验应参照药物临床试验质量管理规范的要求在本医疗机构内开展，需取得受试者知情同意以及伦理委员会的同意，受试例数不得少于60例。

临床试验期间，发生临床研究方案变更、重大药学变更或者非临床研究安全性问题的，申请人应当及时将变更情况报送省药监局和省药审中心；发现存在安全性问题及其他风险的，应当及时采取修改临床研究方案、暂停或者终止临床试验等措施。

**第二十四条** 完成医疗机构制剂药物临床试验后需申请医疗机构制剂配制使用的，申请人需填报《医疗机构制剂注册申请表》并提交医疗机构制剂药物临床试验总结及相关资料。

省药监局收到申报资料后，5日内完成形式审查，符合要求的，出具受理通知书；不符合要求的，出具不予受理通知书。

**第二十五条** 省药审中心应当在收到申请人提交的临床试

验总结及相关资料后，40日内组织完成技术审评，并向省药监局出具技术审评意见。需要补充资料的，应当一次性发出《补充资料通知》，申请人应在30个工作日内将资料补充完整，补充资料时间不计入药品审评时限。

 **第二十六条** 省药监局收到省药审中心的技术审评意见

后应当在10日内完成审核并作出是否予以注册的决定，准予注册的，应当通知申请人并核发《医疗机构制剂注册批件》。

决定不予注册的，应当通知申请人并说明理由，同时告知申请人享有依法申请行政复议或者提起行政诉讼的权利。

**第二十七条** 河北省医疗机构制剂批准文号的格式为：冀

药制字H（Z）＋4位年号＋4位流水号。H-化学制剂，Z-中药制剂。

**第三章 调剂使用**

 **第二十八条**  确因临床需要，医疗机构可申请调剂使用其他医疗机构配制的制剂。

属省内医疗机构之间制剂调剂使用的，由制剂调出医疗机构向所在地市级行政审批部门提出申请。未列入调剂品种目录品种的调剂使用向省药监局提出申请。

属国家药品监督管理部门规定的特殊制剂以及跨省（自治区、直辖市）调剂的，按国家药品监督管理部门规定办理。

 **第二十九条**  申请调剂使用制剂的医疗机构，需填报《医疗机构制剂调剂使用申请表》并提交申报资料。

 **第三十条** 收到申报资料后，5日内完成形式审查，符合要求的，出具受理通知书；不符合要求的，出具不予受理通知书。

 **第三十一条**  医疗机构调剂审批部门应当在受理调剂申请后 20日内，作出是否批准调剂的决定。准予调剂的，应当自决定做出10日内通知申请人并核发《医疗机构制剂调剂使用批件》。

决定不予调剂的，应当通知申请人并说明理由，同时告知申请人享有依法申请行政复议或者提起行政诉讼的权利。

 **第三十二条**批准调剂使用的期限一般不超过1年。逾期仍需调剂使用的，需重新提出申请。

 **第三十三条** 调出方对医疗机构制剂的质量负责。调入方应当严格按照制剂的说明书要求贮存使用。

 **第三十四条** 申请制剂调剂的医疗机构有下列情形之一的，不予许可：

（一）宣传或者变相宣传制剂疗效的；

（二）经抽验制剂质量不合格的；

（三） 违反医疗机构制剂配制管理规范可能影响制剂质量的；

（四）未真实、准确、完整地记录制剂调剂使用情况的；

（五） 超出所批准的调剂使用制剂品种、范围、期限和数量调剂使用的；

（六）调剂使用医疗机构不按照制剂的说明书要求贮存使用或超范围使用的；

（七）未按《药品不良反应报告和监测管理办法》规定报告制剂不良反应的。

**第四章 补充申请和备案**

**第三十五条** 医疗机构配制制剂，应当严格执行经批准的工艺和质量标准，不得擅自变更工艺、处方等。需要变更的，申请人应当提出补充申请，报送相关资料，经批准后方可执行。

医疗机构制剂有效期、直接接触制剂的包装材料或者容器及包装规格等的变更实行备案管理。

**第三十六条**  医疗机构制剂批准注册后，如需变更以下内容的，应当提出补充申请或备案：

（一）改变可能影响制剂质量的工艺；

（二）修改制剂质量标准；

（三）变更主要辅料；

（四）增加说明书安全性内容;

（五）增加中药制剂的功能主治或者化学药品制剂的适应症；

（六）变更服用剂量或者适用人群范围；

（七）变更制剂有效期；

（八） 变更直接接触制剂的包装材料或者容器；

（九）变更制剂包装规格；

（十）变更包装、标签内容；

（十一）变更医疗机构名称或者地址；

（十二）其他。

变更前款（一）、（二）、（三）、（四）、（五）、（六）项内容的，申请人需提出补充注册申请；变更前款、（七）、（八）、（九）、（十一）、（十二）项内容的，申请人需提出备案。

前款（一）项、（三）项需进行现场检查和1批制剂的抽样检验；（二）项需进行1批注册检验，并对质量标准修改内容进行技术复核。

 **第三十七条**  申报补充申请，申请人需填报《医疗机构制剂补充申请表》并提交补充申请资料。

 **第三十八条** 省药监局收到申报资料后，5日内完成形式审查，符合要求的，出具受理通知书；不符合要求的，出具不予受理通知书。

 **第三十九条** 补充申请受理后，需要现场核查和检验的，省药品检查总队10日内组织现场核查及抽样。并送省药检院检验、复核。

 **第四十条** 省药检院收到样品后，40日内完成检验和质量标准技术复核，出具检验报告书和质量标准复核意见，并通知省药审中心。

 **第四十一条** 省药审中心收到补充申请资料、质量标准复核意见和样品检验报告书后，30日内完成审评，出具综合审评意见。

 **第四十二条** 省药监局收到省药审中心的技术审评意见

后，应当在10日内完成审核并作出是否批准的决定，予以批准的，应当通知申请人并核发《医疗机构制剂注册补充批件》。

决定不予批准的，应当通知申请人并说明理由，同时告知申请人享有依法申请行政复议或者提起行政诉讼的权利。

**第四十三条** 提出医疗机构制剂注册备案的医疗机构，需填报《医疗机构制剂注册备案表》并向省药监局提交备案资料。

 **第四十三条** 省药监局收到备案资料后，5日内完成形式审查，符合要求的，出具受理通知书；不符合要求的，出具不予受理通知书。

**第四十三条** 省药监局应当在受理备案后 10日内，决定是否予以备案。予以备案的，应当10日内通知提出备案的医疗机构并出具《医疗机构制剂备案凭证》。

不予备案的，应当通知申请人并说明理由，同时告知申请人享有依法申请行政复议或者提起行政诉讼的权利。

**第五章  再注册**

 **第四十五条**  医疗机构制剂批准文号的有效期为3年。有效期届满需要继续配制的，申请人应当在有效期届满前3个月按照原许可程序提出再注册申请。属于应用传统工艺配制的中药制剂，应申请备案为应用传统工艺配制的医疗机构制剂，不需再注册。

 **第四十六条**  有下列情形之一的，不予再注册，并注销制剂批准文号：

（一）市场上已有供应的品种；

（二）按照《医疗机构制剂注册管理办法（试行）》应予撤销批准文号的；

（三）未在规定时间内提出再注册申请的；

（四）其他不符合规定的。

 **第四十七条**  申请人需填报《医疗机构制剂再注册申请表》并提交再注册资料。

**第四十八条** 省药监局收到申报资料后，5日内完成形式审查，符合要求的，出具受理通知书；不符合要求的，出具不予受理通知书。

 **第四十九条**  申请受理后，省药审中心30内完成再注册技术审核，并出具审核意见。省药监局收到审核意见后10日内完成审核并作出是否批准再注册的决定。决定予以再注册的， 核发《医疗机构制剂再注册批件》，并报国家药品监督管理局备案。

 决定不予再注册的，应当通知申请人并说明理由，同时告知申请人享有依法申请行政复议或者提起行政诉讼的权利。

 **第五十条** 对不予再注册的制剂及申请人未按照规定时间申请再注册的制剂，医疗机构制剂注册批件有效期届满时予以注销。

**第六章 监督管理**

**第五十一条 省药监局负责对省药审中心、省药品检查总队、省药检院及各市行政审批部门、药品监督管理部门承担医疗机构制剂注册管理相关工作的监督管理、考核评价与指导。**

**第五十一条 药品监督管理部门应当依照法律法规对医疗机构制剂研制活动进行监督检查，必要时可以对医疗机构制剂研制提供产品或者服务的单位和个人进行延伸检查，有关单位和个人应当予以配合，不得拒绝和隐瞒。**

 **第五十一条 未经申请人同意，药品监督管理部门、行政审批部门、专业技术机构及其工作人员、参与专家评审等的人员不得披露申请人提交的商业秘密、未披露信息或者保密商务信息，法律另有规定或者涉及国家安全、重大公共安全利益的除外。**

**第五十一条 具有下列情形之一的，由省药监局注销医疗机构制剂注册批件，并予以公布：**

1. **医疗机构自行提出注销医疗机构制剂注册批件的；**
2. **按照本实施细则不予再注册的；**
3. **医疗机构制剂注册等行政许可被依法吊销或者撤销的；**
4. **按照《药品管理法》第八十三条的规定，疗效不确切、不良反应大或者因其他原因危害人体健康的；**
5. **其他依法依规应注销医疗机构制剂注册批件的。**

**第六章 附   则**

 **第五十二条**  本办法中所称固定处方制剂，是指制剂处方固定不变，配制工艺成熟，并且可以在临床上长期用于某一病症的制剂。

 **第五十一条**  本办法中办理时限均以工作日计算，不含法定节假日。

 **第五十三条**  本办法于XXXX年 XX月XX日起施行。《河北省〈医疗机构制剂注册管理办法（试行）〉实施细则》（冀食药监注〔2006〕8号）同时废止。

**附件：**

1.医疗机构制剂注册申报资料

2.医疗机构制剂补充申请申报资料

3.医疗机构制剂再注册申报资料

4.医疗机构制剂调剂使用申报资料

**附件1：医疗机构制剂注册资料**

**一、申报资料**

1.制剂名称及命名依据;

2.立题目的以及该品种的市场供应情况;

3.证明性文件;

4.标签及说明书设计样稿;

5.处方组成、来源、理论依据以及使用背景情况;

6.配制工艺的研究资料及文献资料;

7.质量研究的试验资料及文献资料;

8.制剂的质量标准草案及起草说明;

9.制剂的稳定性试验资料;

10.样品的自检报告书;

11.原料、辅料的来源及质量标准;

12.直接接触制剂的包装材料和容器的选择依据及质量标准;

13.主要药效学试验资料及文献资料;

14.单次给药毒性试验资料及文献资料;

15.重复给药毒性试验资料及文献资料;

16.临床研究方案;

17.临床研究总结（申报配制时提供）。

**二、申报说明**

1.制剂名称及命名依据

（1）制剂名称包括中文名、汉语拼音名，命名应当符合中国药品通用名称、中成药通用名称命名技术指导原则或者国家药典委员会以其它方式确定的药品通用名称或者药品命名指导原则等，并阐释命名依据。

（2）制剂名称应当明确、简短、规范，不得使用商品名称，不得与已批准的药品和医疗机构制剂重名。已有标准制剂名称应当与标准一致。

2.立题目的以及该品种的市场供应情况

重点评估合法性、安全性、必要性。

3.证明性文件

（1）《医疗机构执业许可证》。

（2）医疗机构制剂或者使用的处方、工艺等的专利情况及其权属状态说明，以及对他人的专利不构成侵权的承诺书。

（3）提供化学原料药的合法来源证明文件，包括：销售发票、检验报告书、药品标准等资料。

（4）提供直接接触药品的包装材料和容器符合药用的证明材料及质量标准。

（5）申请委托配制制剂的，还应提供：委托配制合同、制剂配制单位的《医疗机构执业许可证》证明材料，委托配制单位的《医疗机构制剂许可证》或者通过药品生产企业生产质量管理规范符合性检查的相关证明。

（6）委托试验的，应当提供申请人与被委托机构的合同书，并附该机构合法登记证明、必要的资质证明。

（7）证明性文件发生变更的，应当提供变更证明。

4.标签和说明书设计样稿

（1）说明书和标签应当符合国家药品监督管理部门制定的《药品说明书和标签管理规定》的要求。

（2）在说明书标题下方应注明“请仔细阅读说明书并在医师指导下使用”的忠告语。含兴奋剂类药材及药品的制剂应当在警示语位置标注“运动员慎用”。外用制剂在说明书的右上角标明专用标识“外”，内服制剂则不标。对于既可内服，又可外用的中药制剂，可不标注外用药品标识。

（3）标签应当以说明书为依据，除标注配制批号、配制日期外，其内容不得超出说明书的范围，不得印有暗示疗效、误导使用和不适当宣传产品的文字和标识。个项中文字内容较多、不能完全注明的应当加注“详见说明书”字样；不可夸大疗效或者突出印制部分功能主治。

（4）说明书和标签均需标注“本制剂仅限本医疗机构或者经批准调剂使用的医疗机构使用”字样。

5.处方组成、来源、理论依据以及使用背景情况

化学制剂应提供处方筛选的情况,中药制剂应提供详细的处方组方依据。

6.配制工艺的研究资料及文献资料

配制工艺应当做到科学、合理、可行，力求达到制剂安全、有效、可控和稳定。工艺研究应当对整个工艺过程进行详细研究，并对工艺及工艺参数设定的合理性进行阐述。

描述制剂的配制工艺，提供工艺筛选的研究资料(包括选定工艺的依据)，3批中试数据以及相关文献资料。

7.质量研究的试验资料及文献资料

质量研究项目一般包括性状、鉴别、检查和含量测定等,应当充分考虑制剂工艺和制剂本身性质对质量的影响。

8.制剂的质量标准草案及起草说明

制剂标准的制定应当优先考虑制剂的安全性和有效性，结合处方、配制工艺、使用等环节设定检测项目和限度，一般包括：名称、处方、制法、性状、鉴别（显微鉴别、理化鉴别）、检查、浸出物或者提取物、含量测定、功能主治或者适应症、用法用量、规格、贮存等。应当符合现行法规、技术规范、国家标准等规定，应符合制剂剂型的特点，并能体现控制产品安全性、有效性及质量的均一性、稳定性方面的要求。

9.制剂的稳定性试验资料

制剂的稳定性研究参照《原料药物与制剂稳定性试验指导原则》执行。一般包括影响因素试验、加速试验和长期试验，应当采用中试或者生产规模的 3 批样品，以能够代表规模生产条件下的产品质量。所用包装材料和封装条件与拟上市包装一致。化学制剂提供影响因素试验、加速试验（6个月）和长期试验（６个月以上）的数据。中药制剂提供加速试验（6个月）和长期试验（６个月以上）的数据。制剂有效期不足6个月的，按实际效期提交资料。

10.样品的自检报告书

应当提供连续3批样品检验报告书。委托其他单位配制的，应当提供受委托配制单位出具的连续 3批样品的检验报告书。

11.原料、辅料的来源及质量标准

应当提供处方中所用原料和药材的来源、质量标准、检验报告及购货发票等证明性文件复印件，实施批准文号管理的中药材、中药饮片还应当提交批准证明文件及附件的复印件。

辅料应当符合国家药品监督管理部门有关管理规定，应当提供所用辅料的来源、质量标准和检验报告书等证明性文件。

12.直接接触制剂的包装材料和容器的选择依据及质量标准

包装材料和容器选择应当以制剂的性质、包装材料和容器的性质及制剂稳定性考核的结果为依据。

直接接触制剂的包装材料和容器，应当符合国家药品监督管理部门有关管理规定，应当提供直接接触制剂的包装材料和容器的来源、质量标准和检测报告书等证明性材料。

13.主要药效学试验资料及文献资料

应当提供药效学试验背景、试验目的、试验材料、试验方法、试验结果、试验结论、参考文献等内容。有关研究应当遵循药物非临床研究质量管理规范的要求原则。

14.单次给药毒性试验资料及文献资料

应当提供试验背景、试验目的、试验材料、试验方法、试验结果、试验结论、参考文献等内容。应当参照《药物单次给药毒性研究技术指导原则》执行，有关研究应当遵循药物非临床研究质量管理规范的要求。

15.重复给药毒性试验资料及文献资料

应当提供试验背景、试验目的、试验材料、试验方法、试验结果、试验结论、参考文献等内容。应当参照《药物重复给药毒性研究技术指导原则》执行，有关研究应当遵循药物非临床研究质量管理规范的要求。

16.临床试验方案

临床试验必须遵循对照、随机和重复的原则。

主要内容：试验题目与立题理由、研究背景、试验目的、研究适应范围、试验设计原则、受试者选择（诊断标准、入选标准、排除标准、退出标准、例数）、受试药物（来源、规格）、给药方案、试验步骤、观察指标与观察时间（症状与体征、实验室检查、特殊检查）、结果统计与分析方法、疗效评定标准、中止和结束临床试验标准、试验用药的管理、受试者编码、揭盲规定、病例报告表、不良反应记录与严重不良反应事件报告方法、伦理学要求、主要参考文献。

17.临床试验总结

临床试验总结内容：摘要、试验单位、试验目的、适应症范围、受试者选择（年龄、性别、体重、健康检查、诊断标准、入选标准、排除标准、退出标准、病例数）、试验分组方法、受试药物（来源、批号、规格、保存条件）、给药方案、试验步骤、观察指标与观察时间（症状与体征、实验室检查、特殊检查）、疗效评定标准、试验结果（实际病例数与分配、受试者基本情况分析与可比性分析、主要观察指标结果及分析、疗效分析、不良反应分析）、试验结论、有关试验中特别情况的说明、典型病例、试验用药品检验报告书、参加单位临床小结、统计分析报告、主要参考文献等。应注意围绕适应病症，对处方合理性、创新性及临床试验的科学性、可行性进行简明扼要的论述。

18.已有同品种获得医疗机构制剂批准文号的化学药品，可免报申报资料13项-17项。

**附件2：医疗机构制剂补充申请和备案资料**

1. **补充申请（备案）申报资料**

|  |  |
| --- | --- |
| **变更事项** | **提交资料** |
| 改变可能影响制剂质量的工艺 | 1、改变配制工艺的研究资料及文献资料；2、改变配制工艺对质量影响的试验资料及文献资料 |
| 修改制剂质量标准 | 改变制剂质量标准的理由、内容草案、试验资料及起草说明 |
| 变更主要辅料 | 1、辅料的来源及质量标准；2、改变辅料的理由；3、改变辅料对配制工艺影响的研究资料及文献资料；4；改变辅料对制剂质量安全影响的研究资料及文献资料 |
| 变更制剂规格 | **改变制剂规格的理由、工艺研究资料及对质量影响的研究资料** |
| 增加说明书安全性内容 | **说明书样稿、增加相关内容的理由、不良反应报告资料、临床安全监测评价资料、相关文件及文献资料** |
| 增加中药制剂的功能主治或者化学药品制剂的适应症 | 相关的药学研究资料及文献资料，经批准后进行至少60例临床试验 |
| 变更服用剂量或者适用人群范围 | 相关药效学、毒理学研究资料及文献资料，经批准后进行至少60例临床试验 |
| 变更制剂有效期 | 制剂的稳定性试验资料 |
| 变更直接接触制剂的包装材料或者容器 | 1、改变直接接触制剂的包装材料和容器的理由、依据及改变后直接接触制剂的包装材料和容器质量标准；2、改变后直接接触制剂的包装材料和容器与制剂相容性试验资料；3、改变直接接触制剂的包装材料和容器对质量安全的影响的研究资料及文献资料 |
| 变更制剂包装规格 | **变更理由、改变后包装样稿** |
| 变更包装、标签内容 | **变更理由、包装标签样稿** |
| 变更医疗机构名称或者地址 | **变更理由及相关证明材料** |

**二、申报说明**

1. 改变可能影响制剂质量的工艺不应导致药用物质基础的改变；

2. 规格应根据用法用量合理确定，一般应不小于最小单次服用量或者大于单次最大服用量；

3. 药学研究资料，根据对注册事项的不同要求，分别提供部分或者全部药学研究试验资料和必要的国内外文献资料。

4.变更医疗机构名称或者地址，是指《医疗机构制剂许可证》单位名称或者地址变更后，医疗机构制剂注册批件的制剂单位名称或者地址作相应变更。

**附件3：医疗机构制剂再注册申报资料**

1.3年内制剂临床使用情况及调剂使用情况总结；

2.3年内制剂变更情况；

3.3年内不良反应情况总结。

**附件4：医疗机构制剂调剂使用申报资料**

1.制剂调出和调入双方的《医疗机构执业许可证》复印件；

2.调剂双方签署的调剂使用合同（协议）；

3.调剂使用的理由，调剂数量和使用期限；

4.调出方出具的制剂样品自检报告书。