附件1

药物研发药学研究质量管理指南

（试行）

第一章 总则

第一条 为提高药物研发，特别是药学研究的科学性、规范性和数据可靠性，引导研发机构建立专业化、系统化的药物研发质量管理体系，提升我市药学研究能力和水平，加快创新药研发注册上市速度，根据药品监督管理相关法律法规与药品注册审评审批相关技术要求，制订本指南。

第二条 本指南适用于以药品注册为目的的药学研究质量管理工作，主要包括工艺开发、样品研制与试制、标准与方法、检测与试验、工艺管理、记录与数据管理等。

第三条 本指南为指导性文件，不涉及强制性要求。药物研发机构可参考建立或完善药物研发质量管理体系，覆盖药物研发的工作职能、工作职责、工作流程、工作标准等质量管理体系要素。

第二章 研发组织与职能

第四条 研发机构应依据其工作范畴、研发规模、管理模式，建立健全相应的组织架构，规范管理职能，包括研发资源管理、项目管理、研制与试制管理、标准与方法管理、检测与试验管理、工艺与注册管理、记录与数据管理、技术档案管理、研发委托管理以及质量管理等职能。

第五条 研发机构应重点履行以下质量管理职责：

（一）研发机构应当根据研发工作职能建立文件化的管理制度，并在管理制度中，明确工作职责，规定工作流程及工作标准。

（二）研发机构的质量管理部门应当通过日常监督、定期内部质量审核等方式，确保其质量体系的有效运行；并通过纠正与纠正措施实现研发质量体系的持续改进。

（三）研发机构质量管理部门应当参与工艺技术评审、研制与试制报告审核、注册资料审核等关键工作流程的审核及执行质量控制，并负责试制样品的放行及流向管理。

第三章 研发人员

第六条 研发机构须依据其研发范围与规模，配备足够的具有相应教育背景与研发经验的各级管理人员和技术人员。

（一）研发机构负责人应当了解药物研发业务，具有必要的组织领导能力，并负责提供必要的研发资源；应与各职能部门负责人建立相关的文件化工作制度，并确保其有效执行。

（二）技术负责人应为研发机构的全职人员，应当由具备丰富的药品研发实践经验，有能力对药品研发管理中实际问题作出正确的判断和处理的技术人员担任。负责组织试制运行管理、批准研制与试制方案及报告、待注册工艺变更批准等技术管理工作。

（三）质量管理负责人应为研发机构的全职人员，应当由敢于坚持原则，熟悉药品研发工作与药品相关法规要求，并有一定质量管理工作经验的人员担任。负责参与研制与试制方案及报研制告审核、研制生产样品放行批准、废弃和不合格的试制样品销毁批准、研发质量体系不符合事件纠正与纠正措施批准、以及组织内部质量审计，并定期向研发机构负责人报告质量管理体系运行情况等质量管理工作。

（四）研发项目负责人应当由熟悉项目管理流程、方法和技术，具备良好的沟通能力和团队管理能力，有一定的药品研发项目管理实践经验的人员担任。负责具体的药品研究项目管理，保证所负责的研发项目工作质量及项目目标的实现。

第七条 研发机构确保所有参与研发项目的人员经过岗前培训，应当建立相应的管理制度，包括：

（一）应当指定部门或专人负责培训管理工作。

（二）培训内容应当包括必要的相关法规、相应岗位的职责、技能的培训。还应当包括项目背景、技术要求及工作质量要求等。

（三）高风险操作区的工作人员应当接受专门的培训。

（四）培训工作应当通过适当方式评估效果，并建立培训档案。

第八条 应当建立研发人员人事档案，并长期保留其签名样张。

第四章 研发资源管理

第九条 研发机构的设施应当与其研发规模相适应，建筑空间、设施功能与环境条件应当满足药品研制与试制、检测与试验、仓储等的需求。应当建立相应的管理制度，包括：

（一）研发机构应当建立设施维护管理制度，规定设施的定期维护、清洁、保养、确认（必要时）与故障维修等管理要求，建立相应记录并存档。

（二）研发工作的环境与设施条件，如温度、湿度、空气洁净度、通风、防爆、照明等，应当满足研发工作要求，并符合安全、环保、职业健康等相关法规要求。

（三）根据研发工作职业健康安全及工艺操作等管理要求，建立必要的人员更衣、环境清洁、消毒与监测制度，建立相应记录并存档。

第十条 研发机构应根据研发规模配备足够数量的设备与仪器，并对药品研制与试制、检测与试验的过程和结果有影响的设备与仪器进行管理。应当建立相应的管理制度，包括：

（一）建立设备与仪器的验收管理制度，规定接收、检查、登记、安装、调试、测试、确认或验证（必要时）等管理要求，建立相应记录并存档。

（二）建立设备与仪器台账，对主要设备与仪器应当设定唯一性编号并标识。

（三）建立设备与仪器的计量管理制度。设备与仪器须定期检定或校准并标识，可依据各种设备与仪器对研发结果的影响，进行分类计量管理。须强制检定的设备与仪器经法定机构进行检定，需校准的设备与仪器可采取外送或自校方式进行。自校时，研发机构应建立校准规程进行校准管理，确保校准结果符合研发要求。

（四）建立设备与仪器的操作、清洁与维护管理制度。设备与仪器使用前应当对使用人员进行操作与维护培训，掌握设备仪器性能及操作规程，建立培训记录并存档；主要设备与仪器须校准合格后使用；对主要设备与仪器建立设备与仪器日志，日志内容应当包括使用、维护、清洁、保养、故障维修等操作信息。

（五）对于长期不使用或因故障停用的设备与仪器，应当做好现场标识。恢复使用前，应当进行检查、检定或校准（必要时），符合要求后方可使用。

第十一条 研发工作所使用到的物料与工艺耗材应当确保来源与去向清晰，物料有序管理，防止发生混淆、差错、污染与交叉污染的质量风险。应当建立相应的管理制度，包括：

（一）建立物料采购制度，确保物料从正规渠道进行采购，具有合法来源。如通过其他渠道获得，应当出具必要的证明材料并存档。

（二）建立物料入库制度，规定验收、标识、检测或试验（必要时）等管理要求。建立入库总台账，编制唯一性入库编号，必要时建立货位卡进行标识。

（三）建立物料储存管理制度，确保储存条件与物料储存要求一致。必要时，建立仓储环境监测记录。

（四）建立物料领用与发放管理制度，根据研发不同阶段采取相应管理措施。对试制阶段的物料，应当建立出库领用记录，能够追溯物料的去向。

（五）建立报废物料管理制度，规定其检查、接收、标识、隔离存放、报废申请与批准、销毁处理等管理要求，建立台账、报废审批及销毁记录并存档。

第五章 研制与试制管理

第十二条 在工艺摸索的研究过程中，须确保研究工作有序、规范开展，研制过程信息可追溯。应当建立相应的管理制度，包括：

（一）每一个研制项目应当根据项目的范围和复杂性，编制一个或多个研制方案，研制方案应当包括研制目的、预期研制目标、研制过程与方法、研制设施设备、验收标准、原始记录要求等。方案应当由技术负责人批准。

（二）根据研制项目的重要性，尽可能建立研制工作日志，日志应包括研制日期、试验起止时间、试验场所、试验人员、主要活动、试验摘要等内容，并由指定人员负责填写，及时进行审核与归档。

（三）在研制过程中应当建立研制记录，研制记录至少包含研制目的、研制人员、仪器设备名称与编号、物料信息、研制过程、研制起止时间、研制结果、研制过程中发生的异常情况以及影响研制试验结果的其他信息。研制记录必要时增设第二人进行复核。

（四）每一个研制项目应当基于试验数据结果的统计与分析完成研制报告，经质量负责人等相关人员审核后、技术负责人批准。必要时，组织召开技术评审会进行评议。

（五）研制过程的剩余物料和样品应做好标识，妥善保管或采取适当方式销毁。

第十三条 经研制确定的工艺条件，通过试制进行重现性研究，须对试制工艺进行规范管理。应当建立相应的管理制度，包括：

（一）试制管理中，涉及临床样品生产场地与生产质量管理，应当满足《药品生产质量管理规范》的临床样品生产附录要求。

（二）每一个试制项目应当根据项目的范围和复杂性，编制试制方案，试制方案应当包括试制目的、预期目标、试制设施设备、工艺批量、设备工艺路线、关键工艺参数设置与控制方案、样品的取样位置、时机、方法、数量、保存方式、检测与试验的项目、方法与质量标准、以及相关批生产记录，检测与试验记录，取样记录等要求。应当组织试制方案评审，并由技术负责人批准。

（三）技术负责人应全面负责试制过程的运行管理。参加试制的工作人员，应执行试制方案和相应的标准操作规程。

（四）试制物料须经过检测或检查，合格后使用，确保使用的物料符合试制要求。

（五）在试制过程中，如需调整试制方案，应做好相应记录，包括调整原因、内容及时间，其中重大调整须经技术负责人批准后方可执行，并与原始试制方案一起保存。

（六）若发现试制过程或结果偏离既定的方案，应当进行调查并记录。

（七）每一个试制项目应当对试制的过程与结果进行统计与分析，编制试制报告，并组织技术评审，试制报告应经质量负责人等相关人员审核后，技术负责人批准，并归档。

（八）应建立试制品放行管理制度，规定放行人及其职责、放行标准、放行审核流程、放行后样品质量状态标识与质量状态控制方法等管理要求。对于用于试验的样品应当经质量管理负责人批准后，进行放行控制。

（九）试制过程的剩余物料与样品按照仓储管理制度执行，剩余物料及样品应当进行标识，按照规定条件储存，并登记出入库信息。试制样品应当根据预期使用目的规定其储存期限。废弃物或不合格品应当经质量管理负责人批准后，采取适当方式统一销毁，并建立报废申请与批准以及销毁记录。

第六章 标准与方法建立

第十四条 质量标准建立是为未来的药品生产制订一套满足注册要求与质量控制的验收标准，是药学研究的重要工作之一。范围包括各类原料药、原材料、药材、饮片、原液、辅料、包装材料、中间体、半成品、成品以及稳定性样品等的内控质量标准及注册质量标准。内容应当包括检测项目、检测方法、接受标准或范围等信息。应当建立相应的管理制度，包括：

（一）建立质量标准管理制度。制度应当包括起草职责、质量标准开发工作计划制订、内控与注册标准起草原则、标准建立方法、质量标准文件格式与内容、标准修订控制等管理要求。

（二）质量标准的制订应当根据研发阶段、研发产品质量特性以及相关法规注册申报要求，选择适当的检测项目与检测方法，在研制与试制方案中，规定可接受标准，或采取通过测试后，确定合理的标准范围等方法，确保质量标准与检测方法的适用性。

（三）建立的质量标准应当按照文件管理要求进行管理，并设置文件编号与版本号，实现唯一性标识。

第十五条 在研发过程中逐步开展分析方法确认、验证及转移的工作，确保各项工作符合相关要求，检测方法准确可信，实现不同实验室之间获得一致、可靠和准确的检测结果。应当建立相应的管理制度，包括：

（一）建立检测方法确认与验证管理制度，规定检测方法确认与验证的组织责任、叙述确认与验证的范围、确认或验证的时机、样品的来源、确认或验证的方法、确认或验证方案与报告的文件要求、确认或验证报告的审核批准等管理要求。

（二）用于非临床与临床研究的样品放行检验或用于工艺验证批的检验，其检验方法应当进行适当的确认或验证。

（三）检测方法确认与验证工作应指定专门部门或人员负责组织实施。

（四）建立分析方法转移管理制度，规定方法转移的范围、转移方与接受方的职责、转移的方式、转移方法的确认与验证要求、转移结果的评价与验收等管理要求。

第七章 检测与试验管理

第十六条 研发机构应具备与药物研发相适应的实验室检测与试验能力，符合《中国药典》及相关规范的要求，保证其检测与试验的准确性，及时性。

第十七条 为保证检测与试验的结果及电子化数据的准确性，满足相关注册法规要求，应当对检测与试验所使用的主要仪器、设备及计算机化系统进行确认或验证。

第十八条 建立检测与试验人员培训与考核制度，对于注册申报资料中涉及的相关检测与试验记录填写与报告出具的人员，按照检测与试验项目进行人员技能培训与考核，并保存其培训档案。

第十九条 对照品、标准品、参比制剂是检测与试验中不可缺少的物品，可确保检验结果准确性和可靠性。应当建立相应的管理制度，包括：

（一）建立对照品、标准品、参比制剂等管理制度，规定选择、查新（如需）或查询、采购、验收、标识、登记、分装、存储与领用等管理要求。

（二）应确保来源明确，来源证明资料齐全，并可信息追溯，由指定人员按照规定的存储条件进行存放与保管。

（三）对照品、标准品、参比制剂应当有清晰完整的信息标识，包括批号、有效期（如有）、含量或纯度等，领用和使用过程应当建立记录并存档。

第二十条 研发阶段如需自制工作标准品或对照品，应当建立工作标准品或对照品的质量标准以及制备、鉴别、检测、批准和贮存的管理制度，每批工作标准品或对照品应当进行标化，并确定有效期，还应当通过定期标化证明工作标准品或对照品的效价或含量在有效期内保持稳定。标化的过程和结果应当有相应的记录。

第二十一条 对物料、中间产品与成品采用检测与试验等不同的检验方法，获取定量或定性的实验数据，用于评估研制与试制样品的性能、安全性和合规性，检测与试验须分类管理。应当建立相应的管理制度，包括：

（一）建立检测管理制度，规定按照试制方案进行取样并标识、待测样品须经登记后分发、检验过程中产生的异常数据须规定其调查及审核、检测结果与报告审核或批准等管理要求。

（二）建立试验管理制度，规定试验方案的起草与批准职责、试验计划的制定及试验发起的原因说明、试验设计的依据与策略、试验的条件设计、试验所需样品的来源、取样方法、取样数量、样品的保存条件、试验统计方法、方案与报告的格式及基本内容、试验偏差处理方法等管理要求。

第八章 产品工艺与注册管理

第二十二条 工艺规程是工艺试制的工艺条件基础文件，通过试制以验证其是否能够达到预期的工艺开发目标，并在试制的不同阶段分别进行编制、批准与维护，且在内容上逐步细化。应当建立相应的管理制度，包括：

（一）建立试制工艺规程管理制度，应包括编写及审批的责任、唯一性识别编号方法、工艺规程标准格式与内容、分发与存档等管理要求。工艺技术文件内容应当符合相关药学研究注册申报技术指南要求，应当包括处方、设施与设备资源、工艺制备过程、操作方法及主要工艺参数、生产过程控制方法、质量标准与检验方法等工艺信息。

（二）应当指定专门部门或人员负责待注册工艺规程管理。

（三）设置工艺规程文件编码与版本号，通过唯一性编号能够追溯工艺变更历史。

第二十三条 通过系统化工艺验证实施，用于确认试制与注册工艺的合理性和可行性，确保试制与注册工艺能够持续、稳定地生产出符合预定质量标准的产品，并符合工艺开发目标。应当建立相应的管理制度，包括：

（一）药物研发项目应当根据试制工艺的复杂性、工艺试制能力以及以往类似产品工艺研制经验，确定试制阶段的工艺验证计划，可以单独进行工艺验证批生产，也可以将试制批或注册批生产与工艺验证合并进行。

（二）工艺验证工作应指定专门部门或人员负责组织实施。

（三）建立工艺验证制度，应规定工艺验证组织职责、验证批计划制订以及验证发起原因说明、验证工艺规程与批生产记录等文件确认、验证项目、取样方法、检测与试验方法与标准、偏差处理方法等管理要求。

第二十四条 杜绝未经批准擅自更改已经过技术评审的试制工艺。应当建立相应的管理制度，包括：

（一）变更制度应当包括待注册工艺的变更申请、变更信息说明、变更分级方法、变更对于工艺、检测与试验以及注册申报的影响评估、相关控制措施的制定与通知、变更措施的跟踪控制等管理要求。待注册工艺变更须由技术负责人批准。

（二）工艺变更可以根据不同试制阶段工艺的成熟度以及工艺变更对药品注册阶段相关非临床及临床研究结果的影响程度，划分不同工艺变更等级，制定不同的评审职责与评审流程。

（三）注册阶段的工艺变更评审，应当重点评估变更的必要性，是否需要增加相应的试制要求，变更对试制阶段相关的检测与试验、非临床研究、临床研究等研究结果的影响分析与评价，变更对已经递交申报资料的影响等。

第二十五条 在药学研究关键事件节点组织工艺评审，评审应关注研究工作结果、工艺成熟度、工艺技术风险识别与控制措施、相关记录及技术文档等，确认每一试制阶段的完成情况，制定试制工作下一阶段工作计划与工作要求。应当建立相应的管理制度，包括：

（一）工艺评审制度应当包括：工艺评审人员组成与评审职责、工艺评审时机、工艺评审方法、不同工艺阶段的工艺评审范围与评审项目、评审结论与评审意见、整改措施制定与跟踪等要求。

（二）应当在工艺立项、工艺研制、工艺试制、验证与注册批等各个阶段完成时，开展工艺评审，经过工艺评审后，方可进入下一个阶段。

（三）参与评审的人员应来自于所有相关部门，并具备足够的知识、经验和能力。

第二十六条 为确保试制阶段工艺状态完整性并为工艺更改控制提供依据，从工艺试制直至注册批生产结束，应当根据注册药学登记信息基本要求，对每一阶段工艺信息进行登记。应当建立相应的管理制度，包括：

（一）应当建立工艺信息登记管理制度，应当包括登记工作职责、登记信息内容、登记信息版本唯一性文件标识方法、信息记录内容与形式、信息登记与复核方法、工艺信息的归档、维护及保存方法等管理要求。

（二）应当根据药品监管部门药学研究申报相关信息，结合药物研发的类别及剂型，建立工艺登记信息文件。信息还应当包括试制阶段偏差登记与处理、工艺信息评审结果与整改措施、对应的试制生产信息等。

（三）对于工艺登记信息，应当指定专人或部门对登记信息进行核实。

第二十七条 试制场地发生变化时，确保产品和工艺技术的顺利转移，并能够持续、稳定、均一、可靠地生产出符合要求的产品。应当建立相应的管理制度，包括：

（一）药物研发项目应当根据药品试制整体工作计划，以及不同品种的工艺成熟度与生产技术成熟度，建立产品的技术转移方案，方案应当包括立项背景、技术评估、技术转移工艺资源要求、工艺开发与试制要求（含验证批与注册批）、场地与工艺变更评估、时间进度计划等内容。

（二）技术转移工作应指定专门部门或人员负责组织实施。

（三）技术转移工作实施过程中，应当建立并保存相关活动记录与技术文件，包括技术转移方案、转移工作涉及的工艺与检验方法技术文件、技术转移总结报告、技术转移文件清单等。

第二十八条 企业应当建立注册申报材料管理制度，规定注册申报材料的编写、审核、批准、外发、存档、补充材料编写、修订与变更等管理要求，确保注册申报材料的真实性、准确性与法规符合性。

第二十九条 企业应当建立注册申报管理工作制度，指定专门部门或人员负责，并规定注册人员工作职责、注册申报计划制定、注册申报材料递交、与药品监管部门信息交流、交流信息对内部与外部的传达及反馈等管理要求，确保注册工作的准确性、有效性及时效性。

第九章 记录与数据管理及技术档案管理

第三十条 从事药物研发记录填写与数据使用的人员应当接受必要的培训，掌握相应的记录与数据管理与基本操作技能，遵守职业守则。

第三十一条 研发机构根据自身管理需要，可采用纸质、电子化或混合等一种或多种形式组合作为记录载体，并建立相应的研发记录与数据管理制度。

第三十二条 采用纸质记录方式，遵守《药品记录与数据管理要求》的同时，应当规定不同类型记录文件的设计、印制、发放、填写、以及记录的审核、归档等管理要求。对于不同类型的记录文件采取对应的技术措施，包括：

（一）台账记录。应当在研发项目管理、设备与仪器管理、物料管理、检测与试验样品管理等关键业务工作中建立台账记录。台账记录应当能够反映业务工作全部过程与结果的整体信息，用于确定记录与数据的范围，用于查询、检索、追溯其业务活动情况。台账记录应当采取编号印刷与成册装订等控制方式，填写时，尽可能采取手工连续填写方式。

（二）日志记录。应当在研发项目管理、研制与试制、检测与试验等关键业务工作中，设立日志记录，用于证实与追溯业务工作的日期、地点、操作人、操作起始时间、关键工作信息与结果等信息，构建研发工作的证据链。日志记录根据使用场所与使用用途，尽可能采用编号印刷或双联复写印刷并成册装订等控制方式。填写时，尽可能采取手工连续填写方式。

（三）流程记录。应当在项目研制与试制、检测与试验、研发项目管理与研发质量管理等关键工作中，设置流程型记录，用于记载关键工作的过程与结果，可对其进行回顾、追溯及有效性评价。空白记录的印制与发放应当采用与记录重要性相当的受控方法，防止无效记录版本的使用，确保记录不可替换；同时，应当在相关的管理制度中规定对应台账记录的建立与维护管理。

（四）报告类记录。在研制与试制、检测与试验、研发项目管理与研发质量管理工作中，用于数据或统计分析，对工作进行总结及有效性评价。使用报告性记录时，应当在相关的管理制度中规定报告类记录的编制、审核与批准的工作职责，规定报告类记录的内容；还应当对报告类记录引用的原始数据规定保存方法，必要时可进行追溯与复核。

第三十三条 采用计算机化系统生成记录或数据时，须保证生成的信息真实、准确、完整和可追溯。应当建立相应的管理制度与采取必要的技术措施，包括：

（一）建立计算机化系统清单，内容包括系统的名称、计算机化系统类别、系统用途、硬件与软件列表及版本号，并对该清单进行维护，保持最新状态。

（二）根据计算机化系统的类别，分别建立自动化控制设备与仪器、应用软件、数据库管理与信息化管理系统等不同类别的计算机化管理制度。对于数据库以及信息化系统的计算机化系统管理制度，内容至少包括系统安装、用户管理、操作权限管理、系统与数据备份还原、系统变更控制、系统灾难恢复、系统回顾等要求。

（三）根据不同系统与用途，计算机化系统验证应当采取不同管理策略与验证方法。对计量仪表型系统可采用检定或校准的方法；对自动化控制系统可采计算机系统与设备验证联合验证的方式，增加软件安装、功能联合测试等专门确认项目；对应用软件可采用专门计算机化系统验证的方式，进行系统功能实现、系统不可更改控制以及其它软件功能专门确认项目；对采用数据库系统与信息化管理系统，除增加计算机物理基础测试与验收外，还应当增加系统安装、功能测试、信息系统权限管理、数据备份、审计追踪、系统恢复等专门确认项目。

第三十四条 保护和利用药物研发技术文档，并确保其安全性、完整性及可检索性。应当建立相应的管理制度，包括：

（一）建立档案管理制度，包括档案文件管理范围、档案分类与编号方法、归档时限、归档交接与检查、借阅与复制、保存期限等管理要求。同时，建立档案清单，并进行维护，保持其最新状态。

（二）应当由专门部门或人员负责档案管理。

（三）档案管理范围包括项目管理相关档案，包括立项报告、项目进度报告、会议通知及记录等；研制试制检测试验相关档案，包括原始记录、方案报告、辅助记录、标本等；注册相关档案，包括注册申报材料、沟通记录、批件等；质量体系运行相关档案，包括内审记录与报告、不符合事件记录等。

（四）药物研发相关技术档案，宜长期保存。质量容易发生改变的标本，如组织器官、电镜标本、血液涂片等，其保存期应当以能够进行质量评价的时间为限度。

（五）涉及外部委托研发项目的相关技术档案，应当在服务合同或质量协议中明确档案原件存放地点、保存时限、副本制作与分发方法、以及提供查阅义务等管理要求。如原件存放在受托方时，委托方应当复制原件进行保存，复印件须加盖印章能与原件进行区分。

第十章 委托研发管理与受委托研发管理

第三十五条 研发机构根据委托研发业务开展情况，保证受托方按照合同要求展开研发工作，委托研发工作与工作交付物应当符合监管以及双方合同要求。应当建立相应的管理制度，包括：

（一）建立受托方选择、技术评估与批准制度。制度应包括合作方信息收集与调查、合作方评估与交流方法、合作方批准等管理要求。

（二）在技术与质量体系管理评估时，应当规定重点考察与评价合作机构的研发经验，合同与质量协议履行能力，以及研发质量管理体系有效性与法规符合性等方面。如有可能，应当建立合作供应商名录，并进行维护。

（三）建立委托质量协议管理制度。应当规定委托工作范围、工作内容、工作时限、工作责任分配、交付物要求、药品法规符合性要求、接受委托方与药品监管部门检查的承诺、记录与数据的范围与保存方式、样品生产地点及放行与存储地点、研发项目服务要求、项目沟通与报告、项目保密等管理要求。

（四）建立委托研发项目管理制度。应当规定委托研发项目监控方法、委托项目技术评审与项目验收、质量问题反馈与信息交流、委托研发合作方评价与资质管理等管理要求。

第三十六条 研发机构根据受委托研发业务开展情况，确保委托研发顺利开展，履行合同要求，委托研发工作与交付物符合药品监管要求。应当建立相应的管理制度，包括：

（一）建立合同评审制度。应当规定在签署委托合同前，针对委托合同中所涉及的研发人员、设施与设备资源、委托研发技术要求、质量管理等合同信息进行评估的管理要求，确保能够正常履行合同。

（二）建立委托研发质量管理制度。应当规定委托项目的研发团队组建与质量管理职责分配、项目质量控制方法、项目质量报告与信息交流等管理要求。

第十一章 质量管理

第三十七条 药物研发机构应当根据研发工作职能与工作流程管理需要，反映研发工作的过程与结果，做到有章可循、照章办事、有据可查。应当建立相应的管理制度，包括：

（一）建立文件管理制度，规定文件的起草、审批、培训、发放、使用、修订与更换、原件与历史版本文件归档及查阅、作废文件销毁等管理要求，确保当前使用的文件为有效版本。

（二）文件应有分类与编码，并对版本进行控制，便于查阅与使用。

（三）文件应由使用部门起草，并规定各类文件起草、审核与审批的工作职责、培训范围与方式。

（四）应当建立外部文件管理制度，规定对相关法规、第三方标准等外部文件的收集、评审、转化等管理要求。必要时，应建立接收清单与评审记录。

（五）应当建立对外部发放文件管理制度，规定发放范围、申请与批准职责、外发文件版本控制、登记记录等管理要求。

第三十八条 当执行药物研发质量管理制度过程中出现与管理制度不一致的不符合事件时，防止不符合事件影响药物研发制度的有效执行，避免药物研发记录与数据法规符合性风险的发生。应当建立相应的管理制度，包括：

（一）建立不符合事件管理制度，规定不符合事件的定义、报告、分类分级标准、影响与危害评估、质量调查（必要时）、纠正与纠正措施的制定与批准、纠正措施跟踪计划等管理要求。

（二）依据不同分类分级标准，建立不同级别的纠正与纠正措施的批准与管理。微小等级不符合事件，纠正可由质量管理部门登记与确认；重大级别不符合事件应当进行评审，纠正与纠正措施由职能部门负责人及质量负责人审批。

（三）建立不符合事件登记台账，对每一项不符合性事件进行登记。并建立台账记录，保持其最新状态。

第三十九条 研发机构应当至少每年组织一次内部质量审计，审计范围包括对研发管理体系规定的职能、流程、制度执行情况，评估研发质量管理体系的有效性，并跟踪检查上一次内审的整改措施。应当建立相应的管理制度，包括：

（一）建立内部质量审计制度，规定内部审计的计划制定、内部审计人员组成与工作职责分工、审计方法、报告编制等管理要求。质量审计也可对研发质量体系、研发项目、关键研发质量职能等组织专项审计。

（二）参加内审的人员应具有广泛性，也可以采取第三方审计的方式进行。所有参加内部审计工作的人员应当经过培训，保证其具备相应的知识、能力与经验。

（三）审计报告由质量内审组长编写，经质量负责人审批后，向研发机构负责人报告。

第四十条 提升研发机构主动发现与解决问题能力，改善研发效率与工作质量，完善质量管理体系。应当建立相应的管理制度，包括：

（一）建立纠正与纠正措施管理制度，规定对来自日常监督、不符合事件、内外部质量审计、机构年度或重大质量管理工作改进计划等不同来源的纠正与纠正措施的计划制定、登记、评估、跟踪确认等相关管理要求。

（二）纠正与纠正措施可以分类进行登记，建立纠正或纠正措施工作台账，并进行维护，保持最新状态。

第十二章 术语

工艺：指通过一项作业或一系列作业并与设备系统、人员、文件及环境等要素构成将原料转变为成品(包括原料药或成品制剂)的方法和过程，包括处方、设施与设备资源条件、工艺过程与方法、质量标准、检验与试验方法等关键工艺要素。

检测：产品质量检验的一种手段，通过观察和判断，适时结合测量所进行的符合性评价的方法。例如水分检测、含量或含量均匀性检测、溶出度检测等。

试验：产品质量检验的另一种手段。试验就是按照规定的程序和方法，确定产品的一个或多个质量性能。例如稳定性试验，包材相容性试验，包装密闭性试验等。