

變更管理

鄧志敦

禾伸堂生技股份有限公司



禾伸堂生技股份有限公司
Holy Stone Healthcare Co., Ltd.

前言

- 變更管制試藥廠或生技公司品質管理系統中非常關鍵的元素
- 不適當的變更管制程序，將導致不符合法規的巨大風險

前言

- 美國FDA在Guidance for Industry的"Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations (cGMP)中，說明了有效執行變更管制的程序

Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations

- 變更控制是另一個熟悉的**CGMP**概念，著重於管理變更，以防止意外的後果
- **CMPG**法規提出，經由品質管制單位指派的責任進行變更管制

Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations

- 某些主要的製造變更需要向主管機關備案，
或經過主管機關的核准
 - 規格變更
 - 變更關鍵產品性質或生物可用率
- 有效率的變更管制行動是品質系統主要的元素：下列變更的計畫與管制
 - 規格
 - 製程參數
 - 製造流程

變更

- 變更過程的最終結果是想達到下列的目的
 - 改善品質
 - 增加產率
 - 降低成本
 - 縮減廢棄物
 - 使製程流暢

變更

- 所有的變更都需評估變更對下列項目的影響
 - 安全
 - 品質
 - 鑑別
 - 純度
 - 效能
 - 藥效

變更

- 變更需考量
 - 成本效應
 - 最低的破壞
 - 時效
 - 一致性
 - 沒有其他的彈性方法可選擇

變更管制

- 一個重要觀念
 - 變更管制是維護變更的歷程，作為追溯的查核



變更管制

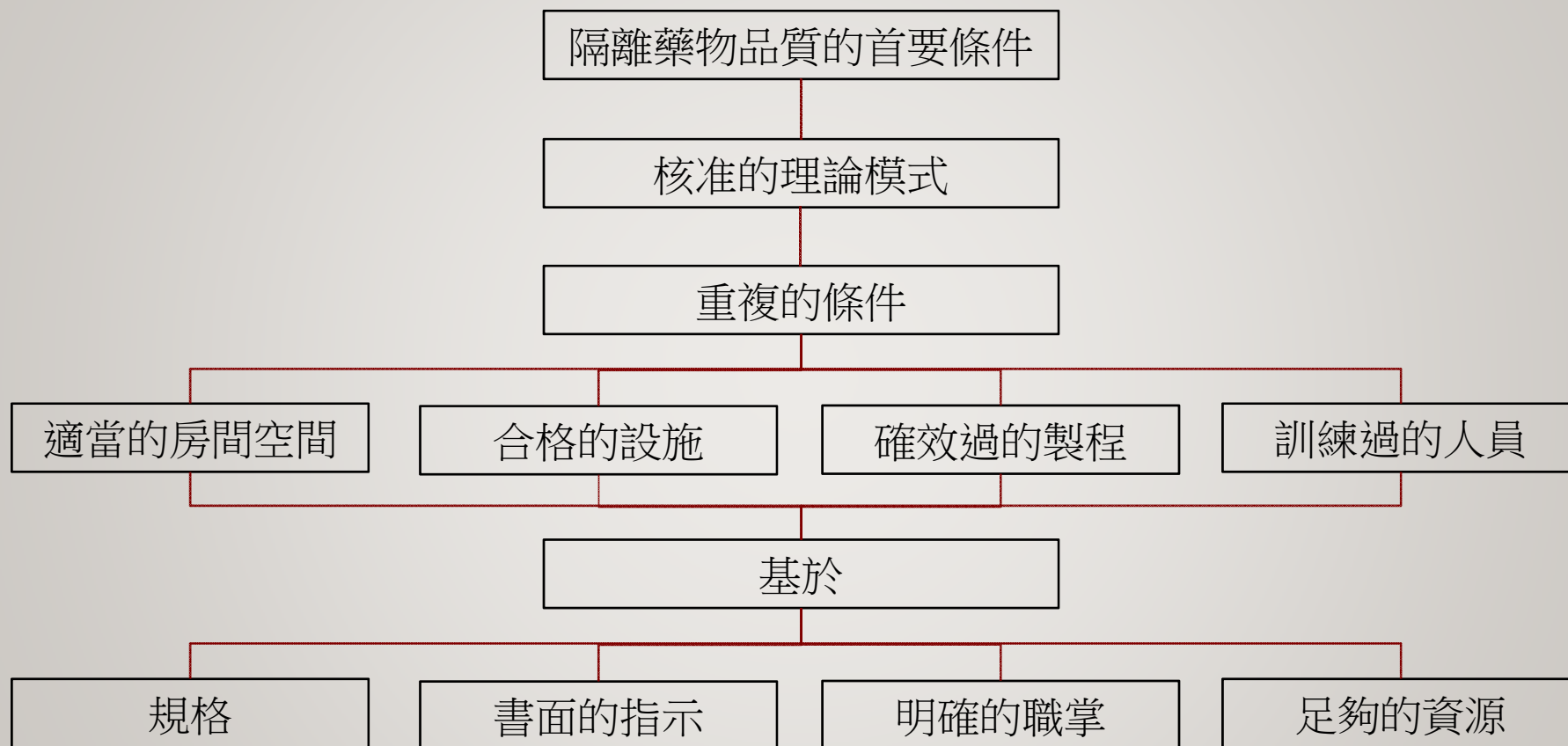
- 定義 (**ISPE GAMP 5**)
 - 由合格的代表人，透過適當的準則之正式程序來審核提出或實際的變更，以達到特定的目標。
 - 重要的目標是使變更文件化，以確認能維持變更管制的狀態。

變更管制

- 變更管制系統需要一個已建立的制度來管理變更



變更管制考量區域



變更管制的架構

品質管理聲明

變更管制的
運作指示

變更申請與相關文件



變更管制

- 變更管制系統必須管理
 - 變更管制
 - 變更的起始
 - 變更的審查
 - 變更的核准
 - 變更工作的分配
 - 變更歷程的保存
- 這個系統能提供符合**FDA**法規的證據

變更管制

- 變更管制計畫的範圍包括
 - 廠房的升級
 - 支援系統
 - 設備與電腦系統
 - 製造指示（製造標準書）
 - 標準作業程序（**SOPs**）
 - 分析方法與規格
 - 新的原料

變更管制

- 員工必須接受下列的教育與訓練
 - 變更管制的意義
 - 變更管制的方法
 - 主要符合的法規要求

變更管制的系統

- 有結構與一致的方法朝向管理變更
- 詳細記錄變更
- 例行的變更需要適當的團隊來達成
- 變更的核准與執行要文件化
- 維護變更的歷史紀錄
- 容易取得所要的變更訊息
- 有效追溯變更及提供追溯的查核
- 可以顯示符合法規的證據

變更管制相關的人員

- 股東
- 品質系統的主管
- 法規人員
- 文管單位
- 生產部門
- 工程部門
- 內部**GMP**查核人員
- 研發單位
- 技術移轉單位主管

變更發生時怎麼辦

- 了解該變更原因
- 評估影響的範圍
 - 範疇
 - 時間
 - 成本
 - 品質
- 確認變更是否必要

變更發生時怎麼辦

- 處理變更
 - 核准
 - 拒絕
 - 暫緩
- 將變更記錄下來，不管這項變更最後有沒有執行

變更的四個步驟

- 變更開始
 - 分辨
 - 定義
 - 決定優先順序
 - 分類與判定變更
 - 決定變更專案負責人

變更開始

- 提出變更申請
- 界定要變更的主題
- 說明變更的程序或項目
- 定義會影響的文件
- 核准變更（申請部門）
- 核准日期（申請部門）
- 預定執行日期

變更的四個步驟

- 評估變更
 - 衝擊評估
 - 風險評估
 - 提報變更管制小組或負責人審核

變更的分級

	變更需要管制		不需管制
	主要變更	次要變更	
變更的重要性	影響產品品質或製程的可靠性	影響一個單元的需求變更	與GMP或批准無關
可能的衡量	• 正式的許可 • 新核准 • 再確效	• 修正 • 審核或複查 • 文件管理	與GMP或批准無關的事項
舉例	• 製造廠變更 • API的變更 • 轉移製程場所 • 變更產品成分 • 變更製成參數	• 更換相同設計的設備 • 變更地板清潔劑 • 變更洗衣機或場所	• 變更工作時間 • 改造行政區域 • 安裝員工休息室的空調

變更管制小組

- 由專業人員及品質人員組成
- 可以要求更多的訊息
- 決定是否核准或拒絕變更
- 決定變更管制程序

變更的四個步驟

- 執行變更
 - 建立專案計畫與時程
 - 依計畫執行



變更的四個步驟

- 變更結案
 - 稽查文件
 - 執行驗證或確效
 - 執行有效的活動
 - 偏差管理或不符合的處理方式
 - 必要時，變更相關文件
 - 訓練
 - 完成報告
 - 結束這項變更

變更後可能需要再確效的項目

- 原料的物理特性
- 變更供應商
- 變更包裝材料
- 變更製程
- 變更設備
 - 引進自動化
- 變更生產區域
- 變更供應系統
- 將製造移到新的建築

提昇變更管制計畫效率的資料

- 每年完成變更程序的數量
- 突然中段程序的數量
- 工作支出與變更型態
- 變更程序所花的時間
- 各級變更的數量
- 每年的OOS總量
- 每年的訴願案件總量
- 安定性問題/批次審核/回收

變更管制成功的方法

維持與說明管制變更 的方法與變更的程序

案例一

廠房施工時的設計變更

- 微生物實驗室空調系統變更
 - 時機：空調管路施工時進行變更
 - 原因：法規要求
 - 內容：由全回風改成全排氣

案例二

純水前處理系統的變更

- 控制前處理的微生物
 - 原因：
 - 確效時發現活性碳前後的微生物量一樣
 - 查廠時的建議：原水應為飲用水

謝謝您的參與及聆聽

