



《國際 GMP 標準專區》

變更管制

建立並落實藥廠品質管理系統之目的，是在於藉由設計各藥品之強度、純度及其他品質特性，並透過製造及品質管制，確保藥品具備 SISPQ (Safety, Identity, Strength, Purity, Quality) 特性。藥品整個生命週期皆應涵蓋在品質管理系統內，期間任何的變更皆有可能直接或間接影響產品之 SISPQ，因此變更管制 (Change Control) 是品質管理系統重要的一環。

變更可視為在法規條件下被鼓勵的改變，因為此改變是導向持續改善的。這表示製造是准予改變的發生，例如因產品生命週期中知識的獲得和經驗的累積，導致用於製造的原物料變更，以及製程的改善。有些主要的變更 (例如：改變規格) 需要送衛生主管機關取得核准。

變更管制是一個眾所皆知的 GMP 的觀念，其目的在於預防任何變更可能造成非計畫的結果發生。有效的變更管制活動 (例如：規格、製程參數、程序修改之品質計畫和管理) 是品質系統的關鍵要素。一般而言，啟動變更管制之負責單位為品質管制單位。

在 PIC/S GMP 附則 15 (驗證及確效)，其中提到變更管制：

43. 對原料、產品組成物、製程設備、製程環境 (或場所)、生產或測試方法的變更，或對任何其他可能影響產品品質或製程之再現性的變更提出時，應備有書面程序描述要採取的措施。變更管制程序應確保產生足夠的支持數據，證明修正的製程可產生與核准規格一致之預期品質的產品。
44. 可能影響產品品質或製程再現性的所有變更應提出正式申請、文件化並經核准。廠房設施、系統及設備的變更對產品可能之影響應予以評估，包括風險分析。再驗證及再確效的需求及範圍應予以決定。

既然產品經設計開發建立符合 SISPQ 特性，並且經過確效及認證確保製造出的產品符合 SISPQ 特性，因此對於任何可能影響產品品質或製程之再現性的變更，皆需要有系統地管理。以下將對於變更管制做進一步說明。

變更管制政策

藥廠須有書面作業程序以確保有一系統管理變更的提出、核准、修改和執行，此變更可能影響人用產品之安全性、特性、強度、純度、安定性和確效狀態。變更的範圍包括所有優良製造規範和研發、操作相關之作業，以及支援功能。

此書面作業程序是建立一變更管制系統，以管制影響建築物設施、系統、儀

器設備、分析方法或製程之確效狀況的改變。此程序和管制應適用於所有 GMP 相關活動，且程序應包括供應商和合約商之變更管理。

書面作業程序應包括以下項目：

1. 核准：由品質單位核准。
2. 須有緊急或暫時之變更。
3. 和產品批次放行審核過程結合：變更管制程序應適當的和產品批次放行審核過程結合，以確認在產品放行出貨前此變更申請提出時規定之條件已完成。
4. 記錄和追蹤：變更申請紀錄應可追蹤以確認每一變更之核准和執行過程。

變更管制程序管理

變更管制程序應設有變更管制委員會，委員會成員應具備實質經驗和知識，至少應包括品保、生產、法規人員，由品質單位主持。

委員會應確保以下事項：

1. 確保變更管制系統是廣泛的、清楚的被委員會同意。
2. 確保變更申請、計畫之處理和執行結果及時的被審核，包括變更後之後續作業。
3. 建立和監督系統以減少變更對生產批次潛在的影響，以及和品質單位之溝通。
4. 確保變更之追蹤和結案。
5. 對過期行動和超過完成設定日期能快速反應。
6. 建立變更管制歸檔系統。
7. 確保特定系統、過程、設備之變更管制紀錄能追溯和摘錄。

變更管制表格和程序須包括：

1. 申請者/負責者，申請日期。
2. 申請種類、敘述、變更原因。
3. 影響之系統和生產原物料。
4. 建議所需時間。
5. 涉及之調查報告。
6. 指定此變更之鑑定者（核對者）。
7. 任何改變相關之過往資料。
8. 建議計畫，確認所需風險/評估、執行，包括可以做到的事。
9. 法規影響分析。
10. 確定任何需要的部門、組織和相關影響的工廠、合約者、供應商。
11. 計畫需要品質或其他被系統要求部門之核准。
12. 變更執行前變更計畫需被接受。
13. 確認任何變更後之活動，包括被影響之變更後的第一批產品（如果該變更可能影響產品品質）。
14. 由品質單位核准變更結案，和特定變更開始點。

15. 審核變更後活動結果。

緊急或暫時之變更

1. 暫時變更須設定失效日期或特殊限制，暫時使用（例如試機、確效、機器測試/認證）GMP 區域/設施/設備，恢復時的要求必須註明。
2. 緊急變更或修復，特別在必須立刻反應和不預期狀況下，必須同時有資料紀錄和核准。其後仍需提出完整的變更申請和評估。

修訂已核准的變更

修訂任何經核准的變更請求、任何執行事項或變更後計畫，都必須加以記錄，且變更領導人應填寫表格送交部門經理審核，其程序與原始變更請求相同。

1. 須有修改原因且經品質單位核准，若增加或減少活動，亦須會原先核准單位。
2. 須和原核准變更連結。
3. 負責者變更。
4. 暫時變更變成永久變更。

結論

透過變更可以持續的改善藥品的品質，但任何的變更皆有可能直接或間接影響藥品之強度、純度及其他品質特性，進而影響藥品之安全性及有效性；變更管制（Change Control）能經由變更管制政策、變更管制程序管理進一步的評估任何變更可能產生之風險，使變更後仍能達到與核准規格及預期一致之產品，如此不斷的持續改善進而延續藥品生命週期。

參考資料

99 年 8 月本局舉辦「藥廠 GMP QA 研習營」鄭瑞園講師講義摘要。

《法規公告》

1. 行政院衛生署 100 年 5 月 2 日署授食字第 1001100562 號函
主旨：檢送本署修訂之「製藥工廠基本資料 Site Master File(SMF)製備說明」資料乙份（如附件），請轉知所屬會員知照。
說明：
 - 一、依「藥物製造業者檢查辦法」規定，主管機關執行各項檢查作業前，製藥工廠應備齊「工廠基本資料 Site Master File(SMF)」(以下簡稱 SMF)，供主管機關檢查前瞭解各家藥廠之最新概況。
 - 二、為加強瞭解並建立製藥工廠之基本資料，本署前藥物食品檢驗局曾於 91 年 6 月 10 日以藥檢科字第 9109647 號函，公布 SMF 製備之格式及內容供業者參考使用。
 - 三、本次公布之 SMF 中文版本，係參照 PIC/S 組織於 2011 年 1 月 1 日公

布之「EXPLANATORY NOTES FOR PHARMACEUTICAL MANUFACTURERS ON THE PREPARATION OF A SITE MASTER FILE」(PE008-4)翻譯而成，主要新增品質風險評估政策之相關要求。

四、配合上述修正，本署重新修正 SMF 內容，並以中英文對照方式呈現，業者可依該新版格式製備廠內之 SMF。未來，PIC/S 組織若有更新時，本署將配合隨時更新並公布週知。

附件：SMF 製備說明資料 1 份

2. 行政院衛生署 100 年 5 月 9 日署授食字第 1001100768 號函

主旨：為保障消費者用藥安全，本署重申 GMP 查核時，若發現未經核准擅自變更原查驗登記事項時，倘涉及影響產品之品質及安全者，將評為嚴重違反 GMP 規定，請轉知所屬會員知照。

說明：

一、依「國際醫藥品稽查協約組織之藥品優良製造指引(PIC/S GMP)」之規定，製造許可的持有者製造藥品時，應確保該藥品適合其預定用途，符合上市許可的要求，且不會由於安全性、品質或有效性的不足而使病人陷於危險，合先敘明。

二、廠內應依本署原查驗登記核准事項製造藥品，若有需變更時，應依規定向原核准單位辦理變更登記，以符合上市許可的要求。

三、日後 GMP 查核發現，廠內若未經核准擅自變更原登記事項，除依違反藥事法第 46 條規定：「經核准製造、輸入之藥物，非經中央衛生主管機關之核准，不得變更原登記事項。」論處外，若涉及影響產品品質、安全者，將評為嚴重違反 GMP 規定，且應依規定限期回收其市售產品，以保障消費者用藥安全。

《活動訊息》

1. 本局訂於 100 年 6 月 16 日於犇亞國際會議中心辦理「無菌藥品 GMP 研習營(一)」(藥事人員繼續教育積點 2.4 點)，意者洽社團法人中華無菌製劑協會報名，電話(02)25509301，或線上報名 <http://www.pdatc.org.tw>。
2. 本局訂於 100 年 6 月 23 及 24 日分別於臺大醫院國際會議中心及中國文化大學推廣教育部台中教育中心辦理 2011「藥廠 GMP QMS 研習營」(藥事人員繼續教育積點 8.6 點)，意者洽社團法人台灣藥物品質協會報名，線上報名 <http://www.tpqri.org.tw>，聯絡人林聖文，電話(02)87928550 或(02)87923100 分機 19145，電子郵件信箱 swlin@mail.tpqri.org.tw。
3. 本局訂於 100 年 7 月 14 及 18 日分別於國立成功大學國際會議廳及台灣大學凝態科學中心暨物理學館國際會議廳辦理「GMP 無菌作業技術論壇(二)」(藥事人員繼續教育積點 3.2 點)，意者洽社團法人中華無菌製劑協會報名，電話(02)25509301 或 pdatc@ms17.hinet.net，或線上報名 <http://www.pdatc.org.tw>。

org.tw。

4. 本局委託社團法人中華無菌製劑協會辦理「GMP 無菌作業技術論壇（一）」（藥事人員繼續教育積點 2.8 點），北區及南區各於 100 年 4 月 25 及 26 日圓滿落幕，與會總人數 244 人。
5. 本局委託社團法人中華無菌製劑協會辦理「醫用氣體 GMP 品質論壇（一）」（藥事人員繼續教育積點 3 點），北區及南區各於 100 年 5 月 23 及 25 日圓滿落幕，與會總人數 89 人。

《業者交流》

有關台灣區製藥工業同業公會 100 年 3 月 4 日區藥企字第 055 號函請本局同意有關原料及成品檢驗規格及方法依藥典更新時，只需向本局報備而無須辦理變更登記申請，並免除規費 5,000 元乙案，本局 100 年 6 月 8 日 FDA 藥字第 1000013999 號函復如下：

- 一、依據 99 年 12 月 9 日公告之查驗登記審查準則，第 57 條申請藥品檢驗規格、方法、外觀變更登記，修正部分為「藥品之檢驗規格、方法如係依據藥典更新者，應於變更登記申請書中記明所依據藥典之名稱、年次、版次及頁數；其藥典並以中華藥典、十大醫藥先進國家出版之藥典或其他經中央衛生主管機關採用之藥典為限，且版本限出版日起五年內，並得免附前項第三款資料。但詳細資料及原始數據應留廠商備查」。
- 二、承上，因此若藥品只依據藥典做更新者，得免附變更後之檢驗規格、方法及檢驗成績書。爰仍需提出變更申請不可免除，向本局以報備方式辦理，可減免變更登記申審查用。
- 三、惟本局將核發備查函（非核備函），仍應依「西藥及醫療器材查驗登記審查費收費標準」第二條第十一款之規定，徵收規費 1,500 元。

GMP 電子報 第 26 期

中華民國 100 年 6 月 15 日出刊

機關名稱：行政院衛生署食品藥物管理局

電話：(02)27878000

11561 台北市南港區昆陽街 161-2 號

網址：<http://www.fda.gov.tw>

發行人：康照洲

召集人：陳惠芳

總編輯：李明鑫 黃琴曉

編輯：林忠義 周慧琴 洪鼎超 黃文譽（依姓氏筆劃排序）

中華民國 97 年 3 月 12 日創刊

訂閱電子報請洽 gmp@fda.gov.tw