|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 文件名称 | 变更控制程序 | 文件编码 | Q-CXWJ-039 | 文件类型 | 程序文件 |
| 版本修订号 | 3版-00 | 页码 | 1/5 |
| 颁发部门 | 行政部 | 分发部门 | 总经理、行政部、人力资源部、品质部、生产部、技术部、销售部、售后服务部、采购部、仓库 | 计 10 份 |
| 制定人 |  年 月 日  | 批准人 |  年 月 日  |
| 审核人 |  年 月 日  | 执行日期 |  年 月 日 |

**1、目的**

建立本程序是对所有影响产品质量的变更进行评估和管理，规范公司生产质量管理范围内发生的变更能被正确地记录、评估、审批和执行，且整个过程均是可控并符合GMP规范要求；防止/降低变更对产品质量产生不利影响，保持产品质量的持续稳定。

**2、适用范围**

本文件适用于公司公共系统/设施，设备、生产工艺、质量标准、物料、检验方法、计算机软件/自动化系统或其他任何可能影响产品质量或重现性的变更的控制和管理。

*注1：文件的变更将不遵循此程序，按照《文件控制程序》执行。*

*注2：人员的变更将不遵循此程序，按照《人力资源控制程序》执行。*

**3、职责**

3.1 申请部门：负责提出变更申请与行动计划变更申请，参与变更评估；执行已批准的变更证明计划和变更执行计划。

3.2 品质部：负责变更申请的编号，登记变更；组织相关部门进行变更评估，评估完成后对变更进行分级来追踪变更进度；批准变更申请，变更统计及变更档案的归档。

3.3 变更相关部门：负责评估变更对其部门的影响并提出相应建议，在变更的执行过程中，完成本部门应完成的工作。

**4、工作程序**

4.1 变更控制的原则：

4.1.1 对所有影响产品质量的变更均应遵照变更控制系统进行评估和管理，需要经医疗器械监督管理部门进行备案或批准的变更应当在得到批准后方可实施。

4.1.2 品质部应当指定专职人员作为“变更控制管理员”，负责与产品质量有关的变更的控制。

4.1.3 变更都应当评估其对产品质量的潜在影响。

4.1.4 判断变更所需的验证、额外的检验以及稳定性考察应当有科学的依据。

4.1.5 任何与产品质量有关的变更由申请部门提出后，应由品质部及受变更影响的部门评估、审核，制定变更实施计划，明确实施的职责分工，由管理者代表或总经理批准后实施。品质部负责监督实施情况，变更实施应当有完整的记录。

4.1.6 改变关键物料、初包装材料、生产工艺、主要生产设备以及其他影响医疗器械质量的主要因素时，还应当对变更实施后最初至少三个批次的医疗器械（含不同规格的产品）质量进行评估。如果变更可能影响到医疗器械的有效期，则质量评估还应当包括对变更实施后生产的医疗器械进行稳定性考察。

4.1.7 变更实施时，应当确保与变更相关的文件均已修订。

4.1.8 品质部应当保存所有变更的文件和记录。

4.1.9 变更实施前应对相关人员进行培训，变更在实施过程中必须严格按照经批准的操作规程或程序操作，并同步实施监控。

4.2 变更的分类

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 文件名称 | 变更控制程序 | 文件编码 | Q/HT-CXWJ-039 | 文件类型 | 程序文件 |
| 版本修订号 | 3版-00 | 页码 | 2/5 |

根据变更对生产工艺和产品质量（包括半成品）的影响程度，变更可分为次要变更、主要变更和重大变更三类。

4.2.1 次要变更（Ⅰ类）：指对产品安全性、有效性和质量可控性基本不产生影响或影响不大；这类变更由公司自己控制，不需要经过医疗器械监督管理部门备案或批准。如：生产工艺过程中检测项目/频次的增加或内控参数的变化、中间产品检验标准或检验方法（准确度更高）的变更、实验室样品常规处理方法的互换、检验试剂或培养基生产商的改变、生产设备非关键零部件的改变（不包括直接接触医疗器械的部件材质）、生产用容器规格的改变以及不影响产品质量的外包装材料（如打包带）供应商的改变等。

4.2.2 主要变更（Ⅱ类）：需要通过相应的研究工作证明变更对产品的安全性、有效性和质量可控性不产生影响；这类变更要根据医疗器械监督管理部门的要求，报医疗器械监督管理部门备案，如关键生产条件的变更、关键工艺参数变更、印刷类包装材料样式（说明书、标签等）的变更等。

4.2.3 重大变更（Ⅲ类）：需要通过系列的研究工作证明对产品的安全性、有效性和质量可控性没有产生负面影响；这类变更必须按照相关法规要求报医疗器械监督管理部门批准。如生产工艺（灭菌方式等）的变更、技术要求、医疗器械有效期的变更、许可范围内的变更（如生产场地的变更），新增医疗器械规格的变更等。

4.3 变更控制的范围：

4.3.1 相关责任人及公司组织结构的变更，包括但不局限于以下方面：

① 企业负责人、生产负责人、质量负责人、管理者代表的变更；

② 公司组织结构整合、优化等。

4.3.2 厂房、设施、设备、仪器的变更，包括但不局限于以下方面：

① 包括厂房原设计功能的改变、房间间隔的改变、洁净装修材料或形式的改变、增加/改变洁净区内地漏；

② 改变送回风口管路和送、回、排风口尺寸、位置，改变/更换送风机组的型号；

③ 纯化水制水设备、贮水设施材质、纯化水管路及用水点的改变；

④ 净化空调系统过滤器型号改变、空调机组型号的改变；

⑤ 生产设备/仪器的新增和报废。

4.3.3 质量标准/检验方法的变更，包括但不局限于以下方面：

① 提高或放宽质量标准；

② 用改进的方法替代现有的检验方法；

③ 用新的检验方法替代已经存在的检验方法，但质量标准不变；

④ 增加或减少某一测试项。

4.3.4 生产工艺的变更，包括但不局限于以下方面：

① 工序中的变更（如增加/去除工序、工序次序变动、在后续工序中重复一个现有的工序）；

② 工艺参数、收率、物料平衡率的变更；

③ 操作条件（如温度、湿度）的变更。

4.3.5 物料的变更，包括：关键物料、初包装材料供应商的变更、原辅料的变更、初包装材料的变更等。

4.3.6 操作方法的变更，包括：清洁方法、生产操作方法的变更。

4.3.7 外包装材料设计、内容、包装形式、包装规格的变更。

4.3.8 其他：以上未提到的其他变更。

4.4 变更管理程序

变更管理程序一般包括下列内容：变更申请的提出、变更申请的评估、变更行动计划的制定及审批（包含变更所需对比试验/验证的申请）、行动计划实施及结果评价、变更内部批准、通知相关方、新编及修改文件、变更前培训、变更实施、变更实施后再评价等。

4.4.1 变更申请的提出

申请人：变更由变更发生部门任何一名员工申请，只要员工认为有必要对现有的工作程序、运行状态作出变

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 文件名称 | 变更控制程序 | 文件编码 | Q/HT-CXWJ-039 | 文件类型 | 程序文件 |
| 版本修订号 | 3版-00 | 页码 | 3/5 |

更、变革、改善或改进，申请人需按照变更程序提出申请，填写变更申请，应详细说明变更的理由或需求，需填写以下内容：

① 申请变更项目、申请人、申请部门、申请日期、受影响的产品、文件、设施设备等；

② 详细说明变更内容，包括目前状况、目标状况及变更原因，可附相应的支持性数据、图表；

③ 分析变更对质量的预期影响，初步判定变更的类型：

a 工艺用水系统、空气净化系统、生产设备、灭菌设备、质量检验设施等硬件的变更：描述清楚是整套系统还是部分设备变更，整套设备变更时提供整套设备的资料，主要部件变更时应描述清楚具体部件的名称，必要时提供配件的相关资料；

b 供应商的变更：描述清楚物料名称、供应商的名称，增加供应商时应提供目前供应商供货能力情况与实际需货情况以及该供应商相关资料；

c 仓库的变更：描述进行变更仓库的名称、面积等，提供仓库变更前后平面布置图；

d 工艺布局的变更：描述清楚工艺布局变更的洁净级别或工序前后顺序，提供变更前后的工艺布局图。

④ 涉及相关变更：在此项中由变更提出部门和品质部人员填写出本次变更涉及的相关变更。

a 工艺用水系统、空气净化系统、生产设备、灭菌设备、质量检验设施的变更：涉及设备验证/确认、相应SOP的修订等；

b 产品工艺规程的变更：新增/修订产品工艺规程变更时涉及新增该产品所用原辅料、包装材料、中间产品、成品等相关质量标准，生产、检验操作规程，工艺验证，稳定性考察等；

c 供应商的变更：可能涉及质量标准、工艺验证、稳定性考察等；

d 仓库的变更：涉及仓库管理SOP的变更等；

e 工艺布局的变更：涉及做环境监控、验证等。

⑤ 说明是否需要进行现场对比实验、是否需要验证、是否需要增加产品的质量检查、是否需要进行稳定性实验。

⑥ 变更申请由本部门负责人同意后交至品质部变更控制管理员，Ⅰ类变更可由本部门负责人评估后批准。

4.4.2 变更申请的审核和评估

一般由提出变更申请的部门负责人负责召集受影响的部门负责人，进行评估和审核，品质部参与审核和评估，内容应至少包括：

① 对申请部门的客观评价，包括同意或不同意变更申请；

② 本部门的实施计划；

③ 因实施变更而产生的费用、产品成本的增加或降低；

④ 注册部门特别要说明该变更是否需要医疗器械监督管理部门的备案和批准。

⑤ 必要时品质部组织部门负责人或相关专家对变更项目的必要性和可能导致的风险、效果进行评估，对评估无变更价值或变更后不利于产品质量的项目进行否决，由品质部把否决意见反馈到申请部门；对于有必要的变更项目根据变更的类型、范围和内容提出具体要求，如变更前的研究、准备工作、制定实施计划，包括分工、负责人和完成时间。

4.4.3 变更申请的批准：在各相关部门评估和审核后，品质部给出评估意见，对无异议的变更申请进行批准；对有异议的变更申请综合评估，必要时再次召开评估、审核会议，最终由管理者代表/总经理作出是否批准的结论，变更控制管理员同时将批准/不批准的意见反馈至申请部门或申请人。

4.4.3 变更实施前的准备、研究工作：对于批准的变更项目，各相关部门按照实施计划进行准备工作，应包括以下内容：

① 修订现有的文件，制定新的文件；

② 对相关人员进行培训；

③ 工艺验证研究；

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 文件名称 | 变更控制程序 | 文件编码 | Q/HT-CXWJ-039 | 文件类型 | 程序文件 |
| 版本修订号 | 3版-00 | 页码 | 4/5 |

④ 对变更前、后产品进行研究，证明变更前后产品的质量是否与变更前一致；

⑤ 进行变更后产品的稳定性考察，包括与变更前产品的稳定性进行比较。

4.4.4 变更实施：变更得到批准已完成前期准备工作，变更申请部门确定变更相关部门和人员均对变更内容完全掌握后，严格按照变更实施计划进行变更实施，变更控制管理员对变更过程中各部门完成情况进行跟踪，各部门的实施计划完成后应报告品质部。如果在变更过程中，需引入新的变更，应按照技术要求较高的类别进行，并在原变更中备注说明；如果在变更过程中出现异常情况，应按照相关程序进行处理，并详细记录。变更实施完成后，变更申请部门应将变更涉及的所有资料整理好交品质部。

4.4.5 变更效果评估：

① 不需要报医疗器械监督管理部门备案和批准的变更，管理者代表/总经理根据品质部对实施效果的评价，决定是否关闭变更。

② 需要到医疗器械监督管理部门备案变更，在实施计划完成后，由品质部评价是否达到预期的效果，以及对产品质量产生的影响，在完成相应的研究工作，并在备案工作完成或得到医疗器械监督管理部门批准后，质管理者代表/总经理根据品质部对实施效果的评价，决定是否关闭变更。

③ 变更的评估方式，可能包括但不局限于以下内容：

a 对比变更实际成本与变更后的收效，检查是否达到设想的变更预期；

b 回顾周期内有无因为此变更所导致的偏差或OOS；如有，确认是偶然因素所致还是变更存在的某种缺陷，制定改进计划；

c 大型的变更项目经验分享和回顾，有哪些收获和哪些有待改进的地方。

4.4.6 变更关闭：得到变更关闭批准后，变更控制管理员应将变更申请、变更的批准情况、变更的实施情况及时反馈相关部门。

4.5 变更档案

4.5.1 变更的编号管理

为了便于对变更的控制管理，申请部门填写完变更申请后，由品质部按照申请的先后顺序对变更进行编号，编号方式为：BG-YYYYMM+XXX，“BG”是变更的汉语拼音首字母，“YYYY”是表示发生变更的年份，“MM”是表示发生变更的月份，“XXX”是表示发生变更的流水号；例如：“BG-201801002”表示2018年01月发生的第2次变更。

4.5.2 变更登记台帐

变更实施部门、品质部均建立相应的“变更登记台帐”，以便于对变更进行统计、分析及其他的管理工作的进行。

4.6 文件归档

4.6.1 均归入相关批的批记录中；涉及多批产品的变更，每份批记录都应有变更报告的复印件。

4.6.2 变更处理闭环后，与处理变更有关的所有文件，如变更记录、评估记录检验记录等变更相关文件，原件由品质部存档，完善变更处理台帐，作为产品质量分析及回顾性验证的重要信息归档保存，至少保存至产品有效期后一年。

4.6.3 品质部每年应对变更情况进行一次总结，以便为今后的生产计划、工艺设计、文件管理、生产设施的改进等提供依据；必要时，应及时修改批生产记录或生产工艺。

**5、质量记录**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 文件名称 | 变更控制程序 | 文件编码 | Q/HT-CXWJ-039 | 文件类型 | 程序文件 |
| 版本修订号 | 3版-00 | 页码 | 5/5 |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 文件编号 | 记录名称 | 序号 | 文件编号 | 记录名称 |
| 01 | Q-ZLJL-A-024 | 变更申请、计划表 | 02 | Q-ZLJL-A-025 | 变更执行追踪表 |
| 03 | Q-ZLJL-A-026 | 变更通知单 | 04 | Q-ZLJL-A-027 | 变更登记台帐 |

**6、文件修订历史**

任何对本文件的目的、内容或标准进行的改变或修正都必须起到改善的作用，并详细记录文件的修订及变更历史（详见修订记录），并且在执行以前必须取得批准、培训，下表仅记录修订/变更的主要内容。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 版本修订号 | 修订日期 | 修订原因 | 主要修订内容 |
| 3版-00 | 2018.03 | 改版■ 替换□ 修订□ | 新增文件，细化对变更的控制 |
|  |  | 改版□ 替换□ 修订□ |  |
|  |  | 改版□ 替换□ 修订□ |  |