

## 引言

附件中的 SOP 模板，是我的个人作品，仅供参考。

最好用的 SOP，都是自己写出来的，符合自己的思维习惯和操作习惯。

法规只是最低要求，不要把全部注意力都放在法规要求上。应当更关注自己是不是做了正确的事情，质量管理的实际效果是不是良好。

引言内的其它内容，是我的一些个人理解，仅供参考。

我有可能更新 SOP 模板。这里的日期就作为版本控制。

刘禹

2012 年 1 月 25 日

[ALEX.LIU.SHANGHAI@GMAIL.COM](mailto:ALEX.LIU.SHANGHAI@GMAIL.COM)

一份变更控制 SOP，只要具有下面几个要素，就是符合法规要求的：

### 1. 变更前有申请；

**【变更需要得到有效识别。比较容易被忽视的变更有：设备关键功能部分的更换，比如 RO 膜、搅拌器等；检测方法中，样品配制方式的变化；生产模式的变化，比如库存点从中间体 A 改成中间体 B，或者从逐批生产变成集中生产多批中间体后再进入下一阶段。】**

有些公司在完成评估后才提起申请，这样每个变更申请都会被通过。就法规符合性而言，没有什么错。但是就企业的质量管理历史而言，那些没有通过的变更申请同样重要。我在做研发的时候，很深刻的一个体会是，尝试 100 次，成功只有 1 次，但是失败的 99 次的的数据，比成功的 1 次更有价值；因为这失败的 99 次，给我指出了工艺的边界在哪里。】

### 2. 变更经过评估，对质量没有不良影响；

**【这里的“质量”，不仅仅是指产品质量，而且包括质量体系；变更不应当对体系的坚固性造成危害。注意要评估变更对于验证状态、杂质概况、物理特性和产品稳定性的影响；尤其是工艺变更对于检测方法的影响，很容易被遗漏。“没有不良影响”，口说无凭，要有证据，最好是变更前后对比的证据。这个是评估变更的隐含的可接受标准。】**

### 3. 对申报资料有影响的变更，应当通知法规当局，重大变更要取得法规当局的事先批准，通知方式要符合法规当局的要求；

**【申报资料内容很多，要依靠人脑去记哪些内容在里面，是不可靠的。由于申报资料都是根据企业内部的 SOP 写成的，因此，只要保存一份相关 SOP 的列表，一旦有涉及列表上 SOP 的变更，首先审核是否需要更新申报资料。这是一个小窍门。】**

#### **4. 对客户有影响的变更，应当通知客户，重大变更要取得客户的事先批准；**

**【对于 API 企业，请注意检查你们和客户签订的质量协议，看看变更通知方面都有什么义务。如果没有质量协议，那么可以根据变更对客户的可能影响和客户所在国家的法规要求进行判断。**

如果客户所在国家集中在一个或少数几个国家，那么可以在 SOP 里面，定义需要客户批准的变更的范围（或者哪些变更需要通知客户的判断标准）。

不同客户的要求可能是不同的。在美国的管理体系里面，制剂生产商是非常关键的；FDA 主要通过控制制剂生产商来控制 API 生产商和辅料生产商。因此，对于 API 和生产商和辅料生产商，在有重大变更的时候，应当首先与客户进行沟通，然后才考虑是否申报给法规当局。与客户的沟通，把握好时间，最好在有一定的数据之后和没有最后评估变更之前；这样既有一定数据去说服客户，又可以在最后的评估（比如验证）中，解除客户的担忧。变更的实施方案和实施后获得的数据，也应当发给客户审核。

对于制剂生产商，重点是法规申报。由于药管当局可以看作广大消费者的代表，所以法规申报在本质上，也是客户通知。**】**

#### **5. 变更实施方案应当得到 QA 批准；**

**【不管有几个批准人，QA 必须是其中一个。】**

#### **6. 变更实施效果得到评价。**

**【变更一定是有目的的，或者是改善质量，或者是在不影响质量的前提下简化操作或者省钱。因此，每个变更都是有可接受标准的，这个可接受标准一般在评估阶段提出来；在变更实施后，将实施效果与可接受标准进行比较。】**

每个变更都是独一无二的，正如每个偏差都是独一无二的。因此，变更 SOP 应当有相当的灵活性。变更也是需要培训和练习的。可以参考我在偏差处理 SOP 模板的引言中的论述。

变更控制 SOP 和偏差处理 SOP 很相似。这并不是偶然的。所谓变更，就是还没有发生的偏差；而偏差，也可以认为是未知来源的变更。在质量科学上，二者都可以归并到一个词：“变异”。质量科学就是控制变异的科学；从 30 年代休哈特第一次明确提出这个理念以来，一直没有变过。

变更的影响评估是变更控制的关键部分。影响有正面的影响，也有负面的影响。一般来说，只有正面影响大于负面影响（好处大于坏处），才会进行变更。对于正面影响，应当努力促使其实现；对于负面影响，应当努力消除或者减弱。影响评估的过程，事实上是一个将“未知”变成“已知”的过程；因此，影响评估事实上是一个消除不确定性，或者说评估风险的过程。

附件包括变更控制的思维图。（该思维图使用绘图软件 XMIND 绘制。这是一个免费软件，可以从 [www.xmind.net](http://www.xmind.net) 下载）

下面附件 1 是影响评估的一个举例。

## 附件 1 – 变更评估的举例

### 变更申请阶段

生产部提交了一个变更申请，申请改变原料药生产中，最后一个中间体上游某个反应步骤的生产工艺，原因是为了提高收率。在提交变更申请以前，研发已经进行了小试，发现收率有所增加，中间体检测没有发现有新的杂质出现。生产部建议首先进行中试，随后进行工艺验证。

由于该变更涉及重新验证，QA 认为这是一个重大变更，提交变更委员会审核。

### 变更评估阶段

变更委员会由 QA、生产、研发和 QC 组成。变更委员会进行了第一次会议，得到的影响评估如下面表 1 所示：

表 1 – 变更委员会第一次会议获得的影响评估结果

可能的影响	进一步的评估措施
小试证明产率有所增加，但是不知道生产批次产率会增加多少。	根据研发部门的意见，目前中试的模型可以反映生产批次的情况。因此，进行中试，比较产率差异。
小试中间体没有出现新的杂质，但是不知道生产批次对产品质量会造成何种影响。	根据研发部门的意见，目前中试的模型可以反映生产批次的情况。因此，进行中试，检查中间体和成品的质量（检测结果和杂质概况）的差异。
如果进行变更，那么现有工艺规程（SOP12345）和批记录（BR 112）需要修订，人员（A 车间生产人员）需要重新培训。	等待中试结果。
变更后的工艺，与以前验证的工艺不同。需要重新进行工艺验证。	等待中试结果。
变更的工艺在最后一步中间体之前，而且没有改变合成路线、溶剂使用和成品物理特性的可能性，因此，不太可能对成品稳定性造成影响。但是仍然需要进行进一步评估，获得数据支持。	中试后，进行 6 个月加速稳定性研究。
变更影响现有的申报文件。完成其它评估后，才能确定具体的申报方式。	等待中试结果。
完成其它评估后，才能确定是否通知客户。	等待中试结果。

根据第一次会议的决议，由生产部进行中试。中试完成后，变更委员会进行了第二次会议，得到的影响评估如下面表 2 所示。

表 2 – 变更委员会第二次会议获得的影响评估结果

影响详细描述	建议的控制措施	变更效果的评估方法	可接受标准
<p>中试 3 批证明，增加收率，从平均 65% 增加到 72%</p>	<p>(1) 变更实施前，应完成工艺规程、批记录修订和人员培训。</p> <p>(2) 变更进行 3 批工艺验证批，确认生产批次也能实现收率增加。</p> <p>(3) 生产主管应当增加现场督查的频率，确保变更后的工艺得到严格执行。</p>	<p>(1) 变更后 3 批工艺验证批的收率，与变更前工艺验证批次的收率进行比较。</p>	<p>(1) 变更后的收率应高于变更前的收率。</p> <p>(2) 变更后 3 批工艺验证批的收率应当保持稳定。</p>
<p>变更后的收率上升，现有工艺规程和批记录中规定的收率范围需要进行调整。</p>	<p>(1) 工艺验证批次中，只规定该步骤的收率应当高于现有收率的下限 60%，不规定收率上限。</p> <p>(2) 完成工艺验证后，根据 3 批的收率，建立新的收率范围。由于只有 3 批的数据，新的收率范围应当比较宽。</p> <p>(3) 获取 20 批的收率后，审核上述收率范围是否合适。如果不合适，重新建立收率范围。</p>	<p>(1) 检查新的收率范围是否及时建立。</p>	<p>(1) 新的收率范围在工艺验证后建立，并写入工艺规程和批记录。</p>
<p>中试证明，中间体和成品的检测结果和杂质概况没有收到变更的影响；但是仍然需要确认大生产条件下，中间体的生产情况、检测结果和杂质概况是否受到影响</p>	<p>(1) 工艺验证完成前，变更批次不能放行。</p>	<p>(1) 变更后 3 批工艺验证批中，中间体增加杂质检测，将变更后 3 批工艺验证批的中间体和成品的生产情况、检测结果和杂质概况，与变更前工艺验证批次中间体和成品的生产情况、检测结果和杂质概况进行比较。</p>	<p>(1) 变更前后，中间体和成品的生产情况、检测结果和杂质概况应当没有明显变化。</p>

影响详细描述	建议的控制措施	变更效果的评估方法	可接受标准
现有工艺规程（SOP12345）和批记录（BR 112）需要修订，人员（A 车间生产人员）需要重新培训。	<p>（1）变更实施前，应完成工艺规程、批记录修订和人员培训。</p> <p>（2）变更后的工艺验证批，生产主管应当在现场督查。</p>	<p>（1）检查工艺规程和批记录修订以及人员培训是否在变更前完成。</p> <p>（2）检查变更后，是否对生产的可操作性造成影响。</p>	<p>（1）工艺规程和批记录修订以及人员培训在变更实施前完成。</p> <p>（2）变更后，不对生产的可操作性造成影响。</p>
变更后的工艺，与以前验证的工艺不同。需要重新进行工艺验证。	（1）变更后进行 3 批生产的工艺验证。生产部门负责起草验证方案，经审核和批准后，6 月底之前完成工艺验证。	（1）将变更后工艺验证结果与变更前工艺验证的结果进行比较。	（1）变更后的工艺得到验证，并且中间控制的结果和产品质量与变更前类似。
变更的工艺在最后一步中间体之前，而且没有改变合成路线、溶剂使用和成品物理特性的可能性，因此，不太可能对成品稳定性造成影响。此外，中试批次产品的 3 个月加速稳定性研究表明，产品稳定性没有收到影响。但是仍然建议评估对于长期稳定性的影响。	<p>（1）变更后工艺验证批次的产品进入长期稳定性研究。</p> <p>（2）由于长期稳定性研究是评估项目，因此不需要等到长期稳定性结果出来后才批准变更的关闭。</p> <p>（3）工艺验证完成后，即可批准变更的关闭。</p>	（1）变更后工艺验证批次的产品进入长期稳定性研究。	（1）长期稳定性研究证明的复验期和稳定性期间的趋势，与变更前工艺验证批次的长期稳定性研究结果类似。
变更影响现有的申报文件。由于变更的工艺在最后一步中间体之前，而且没有改变合成路线、溶剂使用和成品物理特性的可能性。因此，不需要法规当局的事先批准，但是应当在变更后进行法规申报。	（1）注册部门在 8 月份的年度报告中，同时申报此变更。	（1）QA 检查变更的申报是否及时完成。	（1）变更已经申报法规当局。
变更不太可能影响产品质量和客户那里的可加工性。因此，不需要实现客户的事先批准。注册部门向法规当局申报变更后，通知客户即可。	（1）注册部门在 8 月份完成法规申报后，将变更的简要说明发给客户。	（1）QA 检查客户通知是否及时完成。	（1）完成客户通知。

根据上述影响评估，变更委员会决定批准该变更。

根据影响评估的结果，变更委员会制定实施方案，如表 3 所示：

表 3 – 变更实施方案

活动	负责人	期限
组织编写工艺验证方案。	生产部	5月中旬
组织对工艺验证方案的审核和批准。	QA	5月底
修订工艺规程（SOP12345）和批记录（BR 112）。	生产部	5月底
培训 A 车间人员。	生产部	5月底
工艺验证。期间生产主管应当在现场督查。	生产部	6月底
长期稳定性	QC	N / A
组织工艺验证报告的编写	生产部	7月中旬
组织工艺验证报告的审核和批准	QA	7月底
根据工艺验证批次建立新的收率范围，并修订工艺规程（SOP12345）和批记录（BR 112）。	生产部	7月底
更新申报资料。	注册部	8月底
将变更摘要发给客户。	注册部	9月底

根据影响评估的结果，变更委员会制定变更的可接受标准如下面表 4：

表 4 – 变更的可接受标准

序号	可接受标准
1	变更前后，中间体和成品的生产情况、检测结果和杂质概况应当没有明显变化。
2	变更后的工艺得到验证，并且中间控制的结果和产品质量与变更前类似。
3	变更后的收率应高于变更前的收率。
4	变更后 3 批工艺验证批的收率应当保持稳定。
5	变更后，不对生产的可操作性造成影响。
6	新的收率范围在工艺验证后建立，并写入工艺规程和批记录。
7	工艺规程和批记录修订以及人员培训在变更实施前完成。
8	变更已经申报法规当局。
9	完成客户通知。

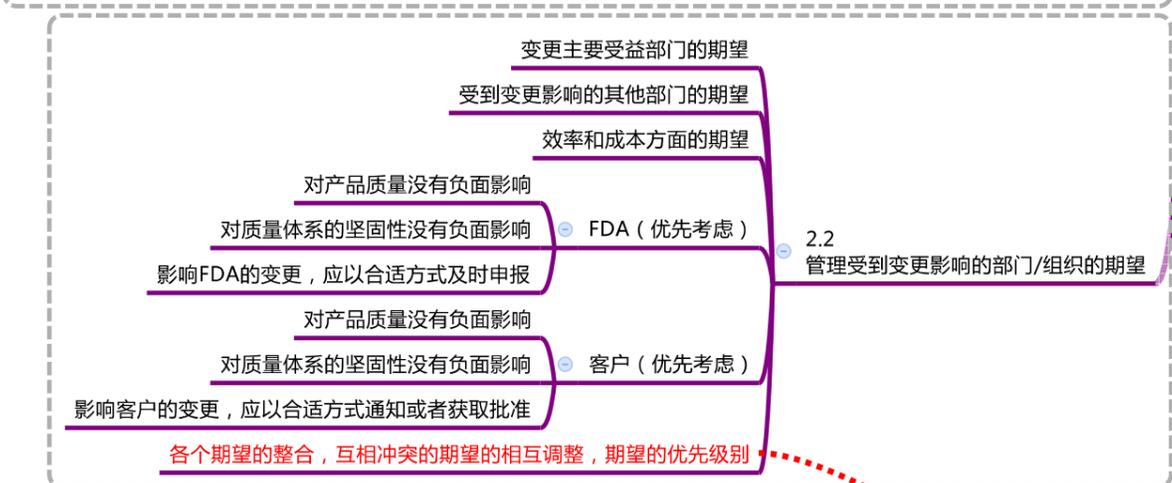
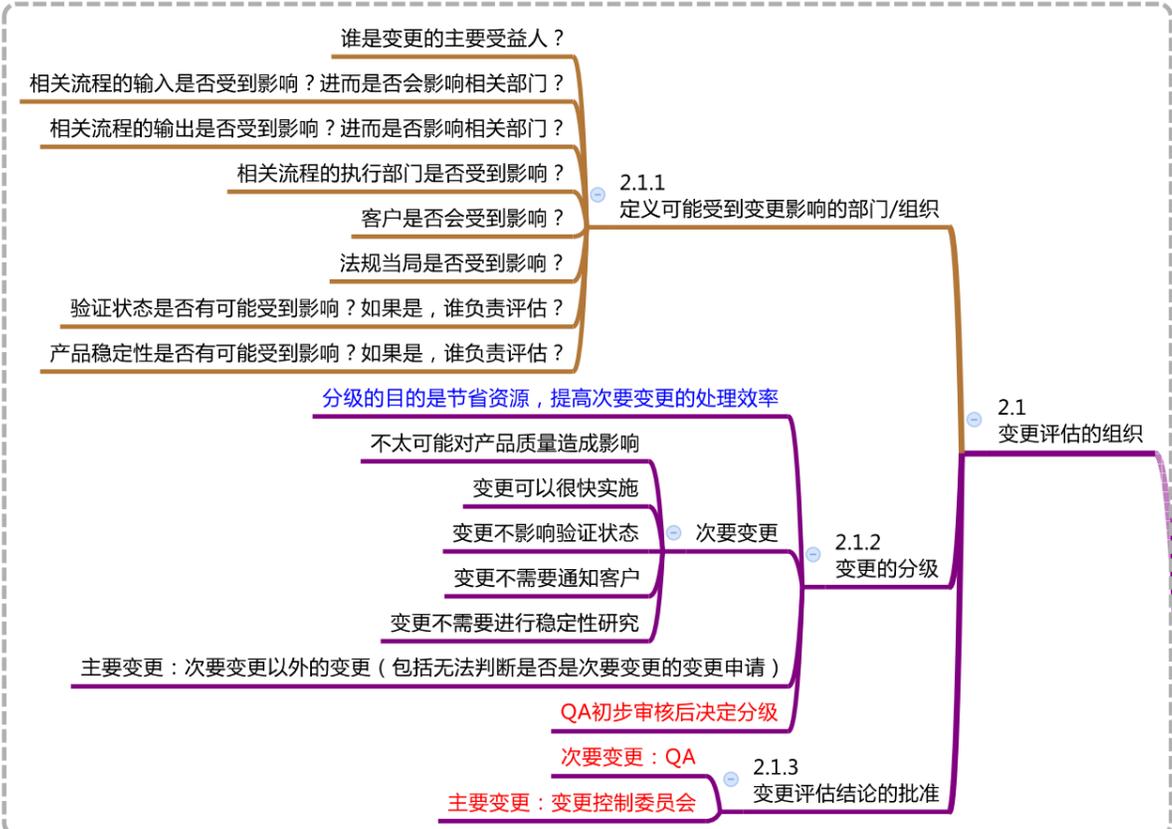
### 变更实施阶段

根据上面表 3 的实施方案，实施变更。

变更委员会召开第三次会议，评估变更效果，认为已经达到上面表 4 的可接受标准。

### 变更的关闭

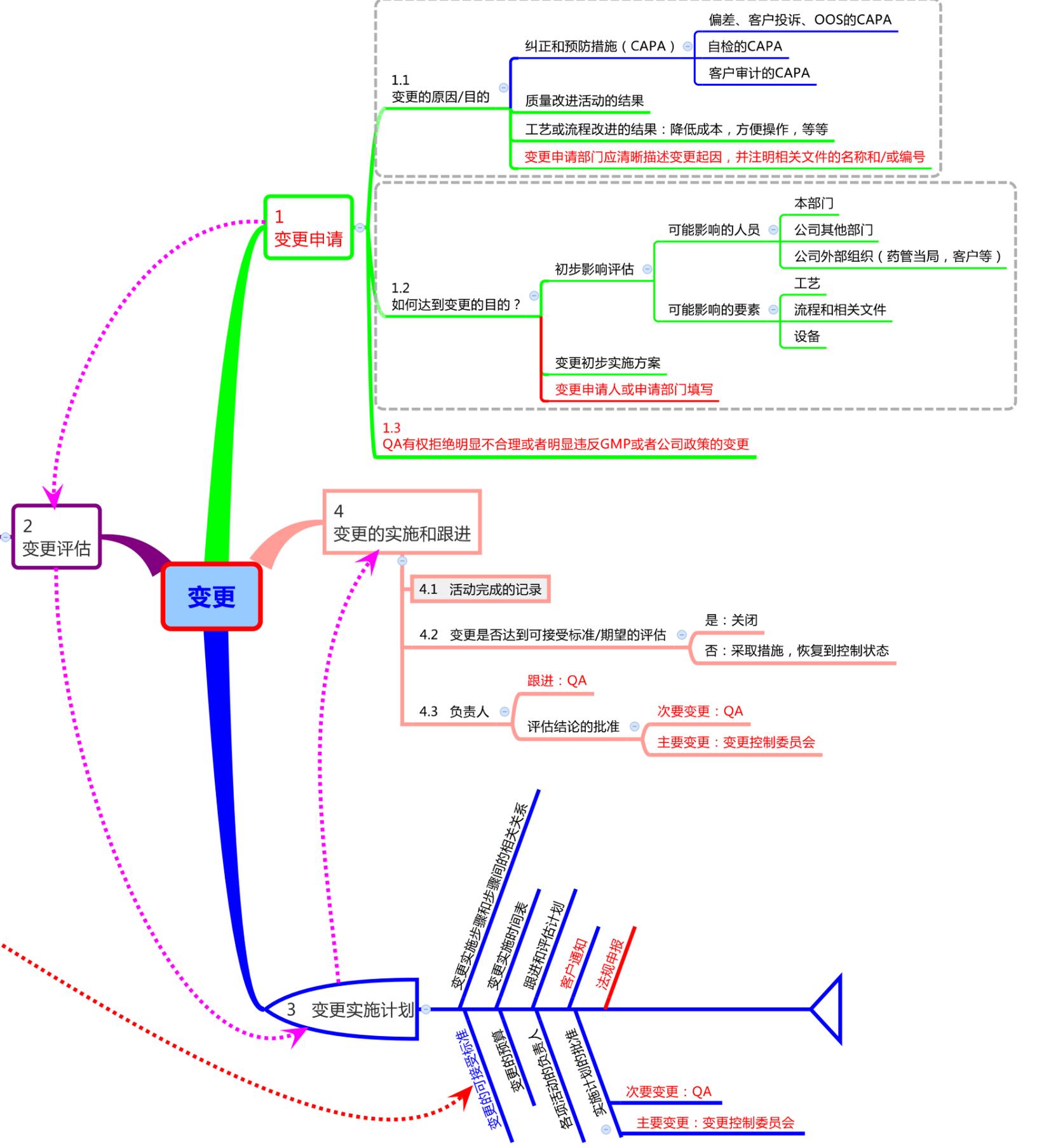
在变更委员会的第三次会议上，变更委员会批准该变更的关闭。



**2.3 变更评估过程**

变更的风险评估

描述	分类	风险控制措施
风险1	正面风险	采取何种措施，可以保证正面风险的实现？ 措施1 措施2
风险2	负面风险	采取何种措施，控制该负面风险？ 措施3
.....	.....	.....
风险N	正面风险	采取何种措施，可以保证正面风险的实现？ 措施N



<b>Title / 名称</b>	<b>SOP No.</b>	Q-005
Change Control 变更控制	<b>Version / 版本</b>	1.0
	<b>Page(s) / 页数</b>	13
<b>Written By / 编写人</b>	<b>Reviewed By / 审核人及部门</b>	
Date / 日期		
<b>Approval / 批准人</b>	<b>Effective Date / 生效日期</b>	
Date / 日期		
SOP Template of Kaufman Flynn Consulting Services, LLC. Kaufman Flynn Consulting Services, LLC 的 SOP 模板。		

**1. 目的**

定义变更控制流程。

**2. 程序**

**2.1 变更控制的范围**

2.1.1 本 SOP 管理的变更包括但不限于对质量有影响的现有系统、工艺、设备和运作的添加、改变、删除和整合。所述系统、工艺、设备和运作包括但不限于：

2.1.1.1 生产地点

合同生产、合同包装或合同检测  
全部或部分转移到另一生产地点

2.1.1.2 规模

中试规模到商业化规模  
生产规模扩大或缩小  
优化现有设备操作方式，以实现更大生产能力

2.1.1.3 厂房和设备

整体设备的相似取代  
在设备维护或者升级中，替换、拆除或者增加主要功能部件（包括软件）  
新工作原理的设备  
设备移动安装位置  
操作方式，操作参数

2.1.1.4 工艺

原料数量、加料顺序和级别  
工艺控制  
工艺步骤  
中控检测  
清洗工艺

<b>Title / 名称</b>	<b>SOP No.</b>	Q-005
Change Control 变更控制	<b>Version / 版本</b>	1.0
	<b>Page / 页码</b>	<b>2 of 13</b>

2.1.1.5 包装和标签  
包装材料 and 标签  
标签内容

2.1.1.6 规格  
原料规格/来源  
中间体规格  
成品规格

2.1.1.7 检测  
取样计划  
检测方法类型、参数、计算公式、溶液配制方法等

2.1.2 在许多情况下，SOP 变更（编写新 SOP、修订、收回、整合等等）是实际运作变更的结果。在这样的情况下，所述变更应该通过本 SOP 管理，而 SOP 变更被视为变更实施的行动之一。如果某个变更，人员不清楚是应该按照本 SOP 提起变更，或者是仅仅提起 SOP 变更，那么应该咨询 QA 的意见。

## 2.2 变更控制机制

### 2.2.1 变更申请的提起

2.2.1.1 变更申请人填写 QR-005-01“变更申请表”。

2.2.1.2 变更申请人从 QA 处获取变更申请号，填写入 QR-005-01。变更申请号的格式是 CA-U-YYYY-XXX，其中“CA”代表变更申请，“YYYY”是年，“XXX”是序列号，每年从 001 开始。U 是变更出现领域的编号，如下定义：

领域	U 的编号
QA	1
QC	2
工程	3
所有产品共用的仓库	4
产品 A 的生产/物料	5
产品 B 的生产/物料	6
其它产品的生产/物料	7

2.2.1.3 变更申请人应当说明变更原因/依据。例如，某个偏差调查或客户投诉的整改措施、质量改善活动的结果、简化操作的需要，等等。应当清楚记录相关文件的编号，例如偏差处理的编号。

2.2.1.4 变更申请人应当进行初步的影响评估。变更影响评估的指南参见第 2.3 节。变更实施方案的指南参见第 2.4 节。由于该申请可能还没有被其他相关人员审核，所述最

<b>Title / 名称</b>	<b>SOP No.</b>	Q-005
Change Control 变更控制	<b>Version / 版本</b>	1.0
	<b>Page / 页码</b>	<b>3 of 13</b>

初影响评估和提议的变更实施方案可能与最终批准的版本并不一致。影响评估的支持性文件应当作为附件。

## 2.2.2 QA 初步审核

2.2.2.1 QA 收到 QR-005-01 后，将变更申请登记在 QR-005-04“变更申请台帐”。变更申请台帐分领域进行登记。

2.2.2.2 QA 根据法规和其它 SOP 的要求进行初步评估。QA 有权拒绝该申请，或将该申请放行到下一阶段。初步评估应当在 5 个工作日内完成。

2.2.2.3 QA 决定该申请是“次要变更”或“主要变更”。次要变更是满足下面所有条件的变更：（1）变更不太可能对产品质量造成影响；（2）变更可以很快实施；（3）变更对于已经验证的状态没有影响，即不涉及设备确认、方法验证、工艺验证，等等；（4）变更不需要通知客户；（5）变更不需要进行稳定性研究。

2.2.2.4 主要变更是除次要变更以外的其它变更。对于难以区分是次要变更还是主要变更的变更申请，按照主要变更处理。

2.2.2.5 对于次要变更：

2.2.2.5.1 如果 QA 认为初步影响评估和提议的变更实施方案是充分的，QA 可以批准该申请。

2.2.2.5.2 如果 QA 发现该申请需要进行小的调整，QA 可以与申请人取得共识后，将所述调整写进“QA 初步评论”栏目，然后批准该变更。

2.2.2.5.3 如果 QA 认为该申请需要进行较多调整，QA 可以与申请人讨论后，要求申请人填写另外一份包括所有要求的调整的 QR-005-01。原有 QR-005-01 应交 QA 销毁。在这种情况下，变更申请编号不会改变。

2.2.2.5.4 批准的申请可以进入“变更实施”阶段。

2.2.2.5.5 如果 QA 发现该申请违反法规或者不具有可行性，QA 有权拒绝该申请。

2.2.2.5.6 涉及申报文件中任何内容的微小变更都应当申报给合适的法规当局。QA 评估该变更是否需要申报，并决定何时的申报方式和申报时间。

2.2.2.6 对于重要变更

2.2.2.6.1 如果 QA 发现该申请违反法规或者不具有可行性，QA 有权拒绝该申请。

2.2.2.6.2 如果 QA 不拒绝该申请，即使在初步影响评估和提议的实施方案并不令

<b>Title / 名称</b>	<b>SOP No.</b>	Q-005
Change Control 变更控制	<b>Version / 版本</b>	1.0
	<b>Page / 页码</b>	<b>4 of 13</b>

人满意的情况下，QA 也可以将该申请放行到“重要变更评估”阶段。如果 QA 看到现有申请有明显缺陷，可以要求申请人对申请进行调整，并重新书写一张 QR-005-01。原有 QR-005-01 应交 QA 销毁。在这种情况下，变更申请编号不会改变。

### 2.2.3 重要变更评估

2.2.3.1 应当成立一个变更控制委员会，评估变更的影响。委员会成员应当包括申请人、QA 和公司内部受到该变更影响的其他相关人员；必要时，可以邀请外部人员。评估结论应当由变更委员会批准。评估应当在 25 个工作日内完成，延期应当有正当理由，并且记录下来。

2.2.3.2 提议的实施方案应当基于评估结果，并且由变更委员会批准。该计划应当包括变更实施活动列表，以及变更的可接受标准。

2.2.3.3 变更委员会可以根据评估结果，对变更申请本身进行调整，例如缩小或者扩大变更的范围。

2.2.3.4 变更控制委员会有权拒绝变更申请。拒绝的依据应当记录下来。

2.2.3.5 评估应当记录在 QR-005-02“重要变更评估表”。

### 2.2.4 变更实施

2.2.4.1 根据已经批准的方案实施变更，变更实施应当记录在 QR-005-03“变更实施表”。

2.2.4.2 变更的实施应当定期审核，或者在里程碑事件发生时进行审核。如果需要，可以调整实施方案。对实施方案的调整应当有合理依据，并且记录下来。方案调整应当由变更委员会批准。

2.2.4.3 对于需要客户批准和/或法规当局事先批准的变更，在受到变更影响的产品被放行给客户或者法规当局监管的地区之前，应当获取客户批准和/或法规当局批准。

2.2.4.4 在变更实施过程中和/或实施结束后，应当评估变更的效果。评估变更效果的责任如下规定：

2.2.4.4.1 对于次要变更，变更效果评估结论应当由 QA 批准。

2.2.4.4.2 对于重要变更，变更效果评估结论应当由变更委员会批准。

2.2.4.5 变更效果评估可能是以下结论中的一个：

2.2.4.5.1 变更已经按照方案实施，效果达到或超过预期要求。

<b>Title / 名称</b>	<b>SOP No.</b>	Q-005
Change Control 变更控制	<b>Version / 版本</b>	1.0
	<b>Page / 页码</b>	<b>5 of 13</b>

2.2.4.5.2 变更没有达到预期要求，需要进行调整。可以对预期要求或者实施活动作出调整。次要变更调整的实施应当记录在另外一份 QR-005-03 上。重要变更调整方案的评估和实施应当记录在另外一份 QR-005-02 和 QR-005-03 上。

2.2.4.5.3 变更失败，需要采取措施恢复受控状态；恢复的受控状态可能与变更前的状态不同。次要变更的恢复行动应当记录在另外一份 QR-005-03 上。重要变更恢复计划的评估和实施应当记录在另外一份 QR-005-02 和 QR-005-03 上。

## 2.2.5 变更的关闭

2.2.5.1 次要变更的关闭应当由 QA 批准；重要变更的关闭应当由变更控制委员会批准。如果变更申请在 QA 初审阶段或者变更委员会评估阶段被拒绝，那么无论是次要变更还是重要变更，都将在无需批准的情况下自动被关闭。

2.2.5.2 在下面条件下，可以批准关闭变更：

2.2.5.2.1 变更按照方案完成，效果达到或者超过预期要求，所有记录完整。

2.2.5.2.2 变更失败，已经恢复受控状态，所有记录完整。

2.2.5.3 变更的关闭应当记录在 QR-005-03 “变更实施表”的“变更总结”部分

2.2.5.4 变更关闭后，QA 将关闭日期记录在 QR-005-04。

## 2.2.6 记录的归档

2.2.6.1 对于次要变更，变更控制文件包包括 QR-005-01、QR-005-03 和支持性文件。对于重要变更，变更控制文件包包括 QR-005-01、QR-005-02、QR-005-03 和支持性文件。

2.2.6.2 变更被关闭后，变更控制文件包应当由 QA 保存，保存期限为：（1）次要变更，至少 8 年；（2）重要变更，相关产品停止生产后至少 8 年。

2.2.6.3 QR-005-05 由 QA 归档，保存至少 8 年。

## 2.3 变更影响评估指南

2.3.1 变更的影响评估，也可称为风险评估，应当包括对可能的正面影响和负面影响的评估。例如用自动化设备取代手工操作，其正面影响是增加工艺的稳定性；负面影响是增加

<b>Title / 名称</b>	<b>SOP No.</b>	Q-005
Change Control 变更控制	<b>Version / 版本</b>	1.0
	<b>Page / 页码</b>	<b>6 of 13</b>

了设备校验和维护难度和增加了对人员素质的要求；该变更同时要求对程序进行修订，程序修订既是实现自动化的手段，同时也引入了在转换过程中容易犯错误的风险，因此同时具有正面和负面的性质。应当评估如何采取措施，确保正面影响的实现，并消除负面影响，或者降低负面影响到可以接受的范围以内。

- 2.3.2 一般而言，只有在正面影响大于负面影响的情况下，变更才有意义。最低要求是：变更不对产品质量和现有质量系统和现有操作的坚固性造成负面影响。
- 2.3.3 影响评估应当定义变更的可接受标准和效果评估方法，即什么条件下认为正面影响得到实现，什么条件下认为负面影响得到消除或者控制。例如，对于化学工艺的变更，杂质概况可能是合适的评估标准；对于设备改造，故障率和性能改善可能是合适的评估标准；对于色谱系统的变更，图谱上峰的表现可能是合适的评估标准。
- 2.3.4 影响评估应当基于事实、数据、可靠的文献和合理的估计，并且最好量化，以便进行比较。如果不知道可能的影响程度，那么应当采取各种手段了解变更的影响程度；例如，根据历史数据的推算、咨询专家的意见、实验室研究、中试生产和试生产。
- 2.3.5 需要考虑变更的时间和资源需求，以确保变更可以按时完成并达到预期效果。
- 2.3.6 应当列举可能受到变更影响的系统、工艺、设备、运作、程序和图纸，以及对它们进行何种变更或修订。
- 2.3.7 应当评估变更对现有验证状态的影响。对于工艺变更，应当评估对现有检测方法适用性的影响。
- 2.3.8 应当评估变更对于产品稳定性的影响。可以对试验或商业化生产获得的产品进行稳定性研究。稳定性研究的设计（例如，同时进行加速稳定性研究和长期稳定性研究，或是仅仅进行长期稳定性研究）应当基于影响评估。
- 2.3.9 对产品质量有潜在影响的变更，和对产品在客户那里的使用方式可能造成影响的变更（如包装形式），需要客户事先批准。对于需要通知客户或者需要客户批准的变更，推荐尽早让客户参与评估过程。如何与客户沟通应当由变更控制委员会决定。个人在未得到变更控制委员会批准的情况下，不得在正式或非正式场合与客户讨论该变更。
- 2.3.10 检查变更是否对法规注册有影响。由 QA 根据相关当局的变更申报指南，决定合适的通知法规当局的方式。

**【编者备注：对于 API 企业，重点是客户通知；对于重大变更，首先要客户同意，然后才能进行法规申报。对于制剂企业，重点是法规申报，由于各国的药管当局事实上代表广大消费者，所以法规申报的本质也是客户通知。不同类型的企业，在客户通知和法规申报的要求方面，应该在 SOP 里有更具体的指南。我在这份模板里面就不详述。】**

<b>Title / 名称</b>	<b>SOP No.</b>	Q-005
Change Control 变更控制	<b>Version / 版本</b>	1.0
	<b>Page / 页码</b>	<b>7 of 13</b>

## 2.4 变更实施方案的指南

2.4.1 应当列举所有提议的活动。每项活动都应该有负责人、时间表和简要描述。

2.4.2 应当定义活动之间的关系和/或顺序。

2.4.3 如果实施需要持续较长时间，推荐定期会议沟通。

## 2.5 变更效果评估的指南

2.5.1 变更效果的评估应当遵从影响评估中定义的评估方法和可接受标准。

2.5.2 变更效果的评估应当提供切实的证据。例如，变更前后数据的对比。

2.5.3 不仅应当评估变更的主要目的，而且应当评估变更的副作用或者额外的益处。

## 2.6 变更的客户通知的实施指南

2.6.1 QA 拟定客户通知的内容。应当包括下面内容：

2.6.1.1 变更的描述。出于保护公司知识产权的目的，工艺变更可以不详细描述变更的细节，但是应当通知客户，变更的具体性质，应当告知客户，是否会对产品质量造成影响。

2.6.1.2 是否需要客户事先批准，或者是否需要客户回复。

2.6.1.3 要求客户在 30 天内提供回复。对于不需要客户事先批准的变更，如果客户 30 天内不回复，将默认客户接受。

2.6.2 销售或者 QA 书面通知客户，可以采取电邮、传真或者书信通知的方式。

2.6.3 对于变更通知，如果与最终客户没有直接联系，应要求中间商将客户通知提交最终客户。

2.6.4 通知函、电邮打印件和客户的回复，负责通知的人员应复印、打印（如电邮）并签名和写日期。

2.6.5 上述记录，在质量管理部存档。复印件可附到相关记录中，例如变更记录。变更通知记录的保存期限与其所从属的记录（如变更记录）一致。

<b>Title / 名称</b>	<b>SOP No.</b>	Q-005
Change Control 变更控制	<b>Version / 版本</b>	1.0
	<b>Page / 页码</b>	<b>8 of 13</b>

### 3. 附件

- QR-005-01 变更申请表
- QR-005-02 重要变更评估表
- QR-005-03 变更实施表
- QR-005-04 变更申请台帐

### 4. 引用文件

### 5. 版本历史

版本	生效日期	变更描述
1.0	见批准签名	新订

<b>Title / 名称</b>	<b>SOP No.</b>	Q-005
Change Control 变更控制	<b>Version / 版本</b>	1.0
	<b>Page / 页码</b>	<b>9 of 13</b>

**QR-005-01 变更申请表**

变更申请编号		申请日期	
--------	--	------	--

**变更申请的描述 (可使用附件)**

当前状态、变更原因和变更后的状态:

影响评估 (依据 SOP 中的影响评估指南填写):

受到影响的文件 (包括 SOP、图纸等):

提议的实施方案:

申请人签名/日期

**QA 初步评论**

- |                                  |                                  |                                  |
|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 如果是次要变更 | <input type="checkbox"/> 批准      | <input type="checkbox"/> 拒绝      |
| 该次要变更                            | <input type="checkbox"/> 需要法规申报  | <input type="checkbox"/> 不需要法规申报 |
| <input type="checkbox"/> 如果是重要变更 | <input type="checkbox"/> 放行到评估阶段 | <input type="checkbox"/> 拒绝      |

其它评论:

QA 签名/日期

<b>Title / 名称</b>	<b>SOP No.</b>	Q-005
Change Control 变更控制	<b>Version / 版本</b>	1.0
	<b>Page / 页码</b>	<b>10 of 13</b>

**QR-005-02      重要变更评估表 (1 / 2)**

变更申请编号: \_\_\_\_\_

**影响评估（依据 SOP 中的影响评估指南填写；如果有多次评估，按照日历顺序列举重要的评估活动和发现，每次记录后签名和写日期）**

列举受到变更影响的系统、工艺、设备、运作和程序；如何控制变更的负面影响；如何确保正面影响的实现。是否有必要对原来建议的变更方案进行调整。

基于上述评估，变更委员会决定该变更被：       拒绝       接受

同时，变更委员会作出下面决策：

产品稳定性：     需要                       不需要进行稳定性研究

验证需求：       涉及验证工作     不涉及验证工作

法规注册：       需要事先批准     不需要事先批准，但需要法规申报     不需要法规申报

客户通知：       需要事先批准     不需要事先批准，但需要通知客户     不需要通知客户

**本表下页继续**

<b>Title / 名称</b>	<b>SOP No.</b>	Q-005
Change Control 变更控制	<b>Version / 版本</b>	1.0
	<b>Page / 页码</b>	11 of 13

**QR-005-02      重要变更评估表 (2 / 2)**

变更申请号: \_\_\_\_\_

续上页

提议的实施方案			
活动的简要描述		负责人和时间表	
变更效果的可接受标准			
批准签名和日期			
职位	签名/日期	职位	签名/日期

<b>Title / 名称</b>	<b>SOP No.</b>	Q-005
Change Control 变更控制	<b>Version / 版本</b>	1.0
	<b>Page / 页码</b>	12 of 13

**QR-005-03      变更实施表**

变更申请号: \_\_\_\_\_

按照日历顺序列举重要的活动和结果，每次记录后签名和写日期。			
<b>变更效果评估结论</b>			
评估			
由于上述评估，本变更 <input type="checkbox"/> 失败 <input type="checkbox"/> 成功 <input type="checkbox"/> 需要调整			
<b>批准签名和日期</b>			
职位	签名/日期	职位	签名/日期
<b>变更总结</b>			
本变更已经关闭，原因如下：			
<input type="checkbox"/> 变更按照方案完成，效果达到或者超过预期要求，所有记录完整。			
<input type="checkbox"/> 变更失败，已经恢复到受控状态，所有记录完整。			
<b>变更总结的批准签名和日期</b>			
职位	签名/日期	职位	签名/日期

