浅析药品上市许可持有人物料供应商审核

药企应积极探究物料供应商审核的分类管理、审核程序及其审核方法——以满足法规对药品上市许可持有人物料供应商审核的要求。根据审核目的，可将供应商审核分为准入审核与例行审核；根据审核方法，又可分为资料审核、远程审核、现场审核以及远程加现场组合审核。物料供应商的审核程序有：建立供应商审核方案、审核计划，通过实施审核、审核结论以及审核结果应用等。审核方法应根据实际中不同的审核情况灵活选用。

文 / 尚海宾 陈世鹏 陈世会

PROCESS-Tip
* 更多信息请登录：pharm.vogel.com.cn
* 反馈编码：220316

对于药品上市许可持有人，特别是自行生产的药品上市许可持有人来说，药品质量关系着用药人的身体健康与生命安全。为了保证药品质量，药品上市许可持有人需要对从物料采购到药品上市销售的全生命周期进行严格的管理与控制。

1 法规对物料供应商审核的要求

药品上市许可持有人制度允许不具备生产条件的企业或科研单位作为药品上市许可持有人，这种制度很大程度上激发了有关组织对新药研发的积极性。在这种新制度下，对供应商的审核管理给药品上市许可持有人带来了极大的挑战。药品研发机构的药品上市许可持有人，需要及时从单纯的药品研发角色向对药品全生命周期负责的角色转变，这就需要这类药品上市许可持有人建立完整的药品质量管理体系以及供应商管理和审核制度。药品上市许可持有人应通过供应商审核，并根据审核结果对供应商进行分类管理。《中华人民共和国药品管理法》《药品生产监督管理办法》《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》等法律法规均对如何做好物料供应商管理提出了要求[1-5]。

2 如何开展物料供应商审核

2.1 审核分类

为确保供应商审核的活动符合计划安排，其结果达到预定目标，应将供应商审核分为供应商准入审核和供应商例行审核两大审核类别[6]。其中，准入审核即对新增供应商进行审核，例行审核即对现有合格供应商进行定期或不定期评审——包括但不限于质量管理体系运作的有效性和适宜性，并进行周期性绩效评估，推动供应商持续改善。

除此之外，药品上市许可持有人还应当建立并实施供应商审核方案。审核方案的管理应包括：建立审核方案的目标、范围和准则，审核的频次及拟采用的方法，选择审核组成员的准则，相关的成文信息等[7]。

审核目标：药品上市许可持有人应确认物料供应商是否持续具备质量保证和控制能力。

审核范围：包括拟审核的位置、职能、活动和过程以及审核覆盖的时期等因素。

审核准则：审核准则是确定合格的依据。药品上市许可持有人对物料供应商审核的依据有相关的法律法规，自己所建立的制度，

本文作者尚海宾就职于白云山汤阴东泰药业有限责任公司，陈世鹏就职于普邦明胶（黑龙江）有限公司，陈世会就职于甘肃省庆阳市正宁县西坡镇月明卫生院。

如《物料供应商管理制度》等文件。

审核频次：审核频次可根据供应商和物料分级来确定。对关键物料的审核频率应比一般物料高，供应商审核周期刚开始合作的应比长期合作的短。基于风险管理，依据评分法，高风险物料、得分低的供应商的审核频次应频繁，审核周期应短。供应商如发生变更（厂房设施、设备、工艺）、药监部门检查结果存在缺陷等应及时进行审核。应根据供应商管理年度回顾，制定下一年度的审核计划，并跟踪评审计划的实施情况[8-9]。

审核方法：供应商审核的方法可分为资料审核、远程审核、现场审核及远程加现场组合审核。

资料审核

药品上市许可持有人通过多种途径进行资料审核，验证供应商所提供信息的符合性，确定其资格。这些途径包括：药品上市许可持有人给供应商提供所需资料清单，由供应商搜集，加盖公章并邮寄到其组织，再由资料审核相关人员进行审核；现场审核时，在供应商现场索取所需资料，由审核组人员进行审核并加盖供应商公章后带走等。

远程审核

因为不可抗力因素（如目前的新冠肺炎疫情、自然灾害交通中断等），不能去现场审核时，可以选择远程审核。药品上市许可持有人应用信息和通信技术，通过语音、视频，微信等方式在供应商物理场所以外的地点对其实施远程审核[10]，如图 1 所示。

现场审核

一般来讲，关键性物料供应商准入和例行审核以及非关键性物料供应商准入审核均采用现场审核，即药品上市许可持有人在供应商物理场所对其实施的审核。

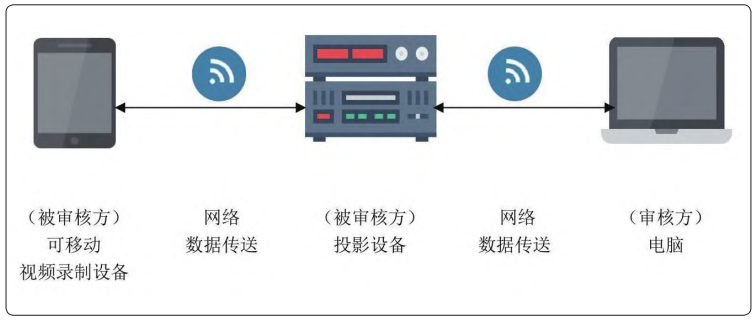

图 1 供应商远程审核

远程加现场组合式审核

按照策划需要进行现场审核，但当审核组成员一部分可以在供应商现场进行审核，一部分因不可抗力因素不能在现场进行审核时，就可以选择远程加现场组合式审核。由在供应商现场的审核员审核生产、化验室、仓储等系统；由远程审核员审核人员资质、培训等文件相关内容，必要时远程人员也可以通过视频进行“现场”审核。

2.2 实施审核

2.2.1 资料审核

向供应商索取相关的资料，由指定人员按照药品上市许可持有人的要求，对各供应商的资料进行审核。通常，供应商资料审核的内容，除了资质、主要产品和产能、技术水平和研发能力、质量保证能力、经营和财务状况、社会责任履行情况及顾客群体等，还包括质量标准、质量协议等资料。

2.2.2 远程审核

第一步，进行远程审核沟通：如果确定与供应商进行远程审核，应事先与供应商进行沟通。

第二步，评估应用远程审核的可行性：在决定、实施使用远程审核之前，宜评审并确定哪些远程审核是可用的、相关审核员与受审核方是否均具备能力。实施远程审核前，宜根据受审核方情况识别、评估和管理风险，制定相应措施并形成文件。

第三步，进行审核活动的准备：在审核计划中识别如何利用远程审核，在审核前测试拟使用的远程审核，以确认连接稳定且相关人员知晓如何使用该远程审核。

第四步，实施审核活动：

（1）召开首次会议。药品上市许可持有人审核组通过首次会议，与受审核方进一步确认拟应用的远程审核的可用性与可行性，确认已就信息安全和数据保护事项协商好一致的措施。

（2）进行审核活动。审核组在审核过程中，按协商一致的信息安全和数据保护措施执行。当使用视频观看远程场所的在线实时图像时，应确认其真实性。当无法保持符合要求的稳定的沟通交流条件（包括软 / 硬件故障、网络稳定性差、双方配合程度不佳等）时，药品上市许可持有人审核组应及时与供应商沟通。若审核任务无法完成，宜中止本次审核。远程审核相关的成文信息应确保远程审核证据的可追溯性和有效性。

（3）编制审核报告。审核报告宜清晰陈述使用远程审核的范围以及在达到审核目的方面的有效性。

2.2.3 现场审核

现场审核流程的具体流程，

如图 2 所示。首先，应进行现场审核启动，这包括：

(1) 审核沟通

与供应商进行沟通的目的有：①与供应商建立沟通的渠道；②与供应商确认审核过程权限；③与供应商确定审核目的、审核范围以及审核方法；④与供应商确认审核过程相关文件和记录；⑤与供应商确定审核时间、地点、人员；⑥与供应商确认其他事项。

(2) 可行性确认

药品上市许可持有人应对现场审核的可行性进行分析，并考虑以下方面：①供需双方充分合作；②当药品上市许可持有人进行现场审核时，供应商可以给审核组提供足够的资源和时间；③当药品上市许可持有人进行现场审核时，供应商可以给审核组提供所需的信息。

之后，就是制定现场审核计划：

（1）确定目的、范围和准则。药品上市许可持有人应根据其对供应商的需求确定审核目的、范围和准则。

（2）组建审核组。药品上市许可持有人应建立审核组。药品上市许可持有人根据审核的目的、范围和准则，组建审核组，指定审核组的成员，包括审核组长及技术专家（如有需要），并且确定审核组的职责、权限 [11]。

（3）编制审核计划书。审核计划书包括审核的目的、范围和准则，审核组、时间、地点、文件和方法，检查表，审核过程的其他信息，包括保密、沟通以及信息安全。

（4）准备工作文件。审核组应根据审核目的、范围和准则，准备相关的文件。工作文件除了检查表、审核记录，还包括审核报告。

图 2 现场审核流程

（5）分配任务。审核组长根据审核目的、范围和准则，将审核分配给每个审核人员。

（6）确定人员要求。审核组成员需要具备以下知识和技能：

①相关专业知识；

②清楚审核员的职责；

③具有过程控制能力；

④具备组织和协调能力等；

⑤优秀的沟通和表达能力；

⑥审核组长需要具有核心的作用。

然后，就是现场审核的实施及报告：

（1）召开首次会议。审核组与供应商一同召开首次会议，会议由审核组长主持，与供应商一起确认审核目的、范围及准则等相关内容。

（2）确定审核内容。现场审核时，审核组需要核实供应商资质，确认是否合法合规；需要确认供应商提供的检验报告，了解报告所列项目是否与采购的质量标准一致；需要对供应商的人员机构、厂房设施和设备、物料管理系统、生产工艺流程和生产管理及质量控制等进行审核，对其实验室的仪器、设备和文件管理等进行检查，确认是否符合相关要求。总之，审核组应对供应商的整个质量管理系统进行审核，来全面评估其质量管理体系。

（3）确定审核方式。一般采用面谈、观察和文件评审，收集相关信息和证据。

（4）审核组内定期会议。在审核过程中，审核组之间需要进行沟通。

（5）确认不符合项和存在的风险。在审核过程中，审核组一旦发现不符合项或存在的风险，需要和供应商的相关人员进行确认。对于审核过程中发现的问题，如果双方不能达成一致意见，审核组应在审核结论中进行记录。

（6）召开末次会议。审核组与供应商需要召开末次会议。末次会议由审核组长主持，与供应商一起确认审核发现。按照审核策划，审核组可以向供应商指出其优势与不足。

审核结束后，审核组应按照策划撰写审核报告。审核报告应完整、准确。供应商审核报告除了包括对现场审核状况的描述、审核过程中发现的优势和不足外，还应确定供应商供应能力，在准入审核报告中推荐满足组织需求的供应商，在例行审核报告中提出保持或者淘汰现有的供应商。

撰写审核报告之后还需确定审核结论和审核结果应用，这些在远程加现场组合审核方式中也有涉及，将在下文一同总结讨论。

2.2.4 远程加现场组合审核

远程加现场组合审核的具体流程与现场审核的相似，不同点在于首次会议时，审核现场的审核员会与供应商一起确认审核细则，而远程审核员则通过视频等方式参与首次会议；进行审核时，在审核现场的审核员主导生产、化验室、仓储等与现场有关的审核，远程审核员则主导与文件相关的审核，也可以通过视频实施“现场”审核。本节将主要就审核结论与审核结果应用进行讨论。

审核结论

不管是资料审核、远程审核、

现场审核，还是远程加现场组合审核，审核都应有结论。审核结论可分为：

（1）完全符合药品上市许可持有人的需求；

（2）完全不符合药品上市许可持有人的需求；

（3）整改后，符合药品上市许可持有人的需求。

审核结果应用

不管是资料审核、远程审核、现场审核，还是远程加现场组合审核，审核活动的结果都应得到应用。完全符合要求的，就列为合格供应商（准入审核）或者持续合格供应商（例行审核）。

通过审核，可以评估供应商绩效。如果根据审核结果，供应商需要进行质量改进，那么供应商需要按照药品生产许可持有人的要求，及时提交整改报告。而药品上市许可持有人应指定人员验证供应商改进措施的有效性。必要时，药品上市许可持有人需要进行二次审核，现场验证供应商改进措施的有效性。如果根据审核结果，确认供应商符合要求，或通过整改已经满足了要求，药品上市许可持有人的质量管理部门应按照其质量管理体系要求，向物料供应部门分发经质量管理负责人批准的《合格供应商名录》。

在审核后，如果药品上市许可持有人根据审核结果，判定供应商为合格供应商，那么就可以和供应商签订供货协议，其中也包括质量协议。质量协议应包括下面内容：

（1）对于供应商提供的产品和服务的描述；

（2）采购质量标准；

（3）如果供需双方出现争议，如何解决等。

书面的质量协议，其目的是为了保证供需双方都遵守GMP（药品生产质量管理规范）[12-13]。个别供应商在经济利益或其他方面的影响下，可能会做出变更物料供应商或物料等的行为。如果药品上市许可持有人没有与供应商签订质量协议，那么在发生以上变更后，药品生产企业可能无法独自在供应商的产品中检查出变更，由此给药品上市许可持有人带来的产品质量风险就无法考量。如果与供应商签订了质量协议，且明确了“当原料、工艺等重要变更发生时，需要通知购买方”，药品上市许可持有人就可以及时获悉供应商有关的变更通知，并识别和评价质量风险，进而决定是否允许供应商做出这类变更，将供应商变更所带来的质量风险降到最低[14]。

除此之外，还应对所有供应商建立档案，将其法定资质、基本情况调查表、现场审核报告、历次评价结果及出现的质量问题、质量协议等进行汇总，由专人负责管理；资质过期时应当及时更新，保证各项文件的及时归档[15]。

3. 结论与探讨

根据法规对药品上市许可持有人物料供应商审核的要求，本文介绍了药品上市许可持有人开展物料供应商准入审核和例行审核两大类审核程序；根据审核目的，又介绍了物料供应商资料审核、远程审核、现场审核及远程加现场组合审核这4类审核方法；为药品上市许可持有人如何有效开展物料供应商审核活动，提供了多种审核方法和参考依据。

【参考文献】

[1] 颉孙燕. 药品上市许可持有人制度下委托生产的监管策略探讨[J]. 上海医药，2018, 39(13): 48-51.

[2] 翟铁伟. 药品上市许可持有人制度下的供应商质量审计探讨[J]. 中国药业，2019, 28(19): 10-13.

[3] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国药品管理法（2019年）修订，第三十条，第三十一条和第四十五条[EB/OL].(2019-12-01).http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/201908/26a6b28dd83546d79d17f90c62e59461.shtml.

[4] 国家市场监督管理总局. 药品生产监督管理办法，第二十七条，第二十八条[EB/OL].(2020-01-22). http://www.gov.cn/gongbao/content/2020/content_5515280.htm.

[5] 中华人民共和国卫生部. 药品生产质量管理规范（2010年修订）第二百五十五条，第二百五十六条[EB/OL].(2011-01-17).http://www.gov.cn/gongbao/content/2011/content_1907093.htm.

[6] 国家市场监督管理总局，国家标准化管理委员会. 管理体系审核指南：GB/T 19011-2021/ISO 19011:2018［S］. 北京：中国标准出版社，2021.

[7] 中国质量协会. 供应商审核指南：T/CAQ 10108-2018［S］. 北京：中国标准出版社，2018.

[8] 杨雅静，路慧丽，朱建伟. GMP环境下基于风险的供应商现场审计[J]. 中国医药工业杂志，2016, 47(02)：241-245.

[9] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心. 药品GMP指南：质量控制实验室与物料系统[M]. 北京：中国医药科技出版社，2011.

[10] 中国合格评定国家认可委员会. 关于远程审核活动的说明（CNAS-EC-063:2021）[EB/OL].(2021-04-01). https://www.cnas.org.cn/rkgf/rzjgrk/rksm/2021/03/905070.shtml.

[11] 赵鸿剑，梁毅. 基于质量风险管理的药品原辅料供应商现场审计[J]. 医药工程设计，2013，34（05）：33-36.

[12] 杨悦. 药品上市许可持有人制度导读[M]. 北京：中国医药科技出版社，2018.

[13] 李婷婷，王晓峰，齐红. 制药企业供应商审计组的职责分配管理研究[J]. 首都食品与医药，2016，23（18）：15-17.

[14] 曾菁颖. 药品生产企业如何做好供应商的管理[J]. 齐鲁药事，2011，30（11）：677-678.

[15] 曹欢，孙旻. 浅谈制药企业的物料供应商选择及审核[J]. 河北化工，2007(07):64-65.