

关于 B 证药品上市许可持有人供应商审计的思考

张永秉¹, 邵玲², 刘秋丽³, 李春梅⁴

1. 浙江药科职业大学; 2. 山东宏济堂制药集团股份有限公司; 3. 山东百诺医药股份有限公司; 4. 宏济堂制药(莱芜区)有限公司

摘要: 本文从目前国内法规对供应商管理及审计的要求入手, 基于行业现状分析了当下 B 证企业在供应商审计中存在的风险和困难, 提出了相应的风险控制措施思考, 为当前 B 证药品上市许可持有人进行供应商审计提供了借鉴方法。本文提出, B 证企业应从人员技术水平、质量管理体系等方面夯实自身质量管理能力, 结合当下新型的远程审计、集团共享审计结果、第三方审计等模式, 在供应商管理中真正发挥主导作用, 这样才能有望降低物料质量风险, 确保生产出符合监管和注册要求的、安全有效且质量可控的药品。

关键词: B 证 MAH; 供应商管理; 供应商审计; 质量管理

自药品上市许可持有人(MAH)制度实行以来, 很多药品研发公司、销售公司等看到了 MAH 蕴含的机遇, 纷纷布局 MAH 业务, 申请成为 MAH。本着 MAH 对药品质量负主体责任的基本原则, B 证 MAH 必须建立质量管理体系对药品生命周期全过程进行管理, 这其中就包含对物料及其供应商的管理。供应商作为物料管理的起点, 只有对其进行有效管理才能确保所供产品质量的持续稳定。在供应商管理中, 对供应商进行审计主要是为了评估供应商的质量保证能力, 确认供应商提供的与产品相关的信息真实性和有效性, 以此实现对物料源头的有效管理^[1,2]。

1 供应商管理的法规要求

《中华人民共和国药品管理法》、《药品生产质量管理规范》等法规及规章均对药用原料、辅料、直接接触药品

的包装材料和容器等的供应商管理进行了明确规定, 即 MAH 必须建立供应商管理系统, 制订相应的管理制度, 通过对供应商进行审计和持续管理达到评估供应商质量保证能力的目的。

2 供应商管理概述

2.1 基本情况

为了更好地管理供应商, 通常会根据物料性质、使用量及对最终产品质量的影响程度, 对供应商进行分级管理, 即将其分为关键物料供应商和非关键物料供应商。

供应商管理的过程也是物料从开发到批准购入的过程, 包含筛选、评估、审计、批准、持续管理、注销等环节。根据供应商分级及企业实施审计的成本综合考量, 在审计环节通常会将审计分为现场审计、书面审计、远程审计^[3]。

药品制剂生产企业所用原料、辅

料、包装材料以及容器的供应商, 也是当前登记备案制下, 制剂企业所在省药监部门延伸监管的环节^[4,5]。

生产药品所需的原料、辅料必须符合药用标准, 近年来国家对于药用物料的政策监管力度逐步提升, 趋于严格和更强的指导性。药用原辅料从发放注册证, 到进行登记备案获得登记号, 各方面相关要求发生了重大变化, 本文对药用原料、辅料、包装材料法规监管变化有里程碑意义的几个节点进行了梳理, 对调整前后的差异进行了简要分析, 详见表 1。

3 B 证 MAH 的供应商审计风险现状

3.1 MAH 自身风险分析

3.1.1 人员问题

一个药品一般至少需要原料、辅料、包装材料、标签、说明书、给药器具等物料。当 MAH 持有多个药品时, 其物料数量更会翻倍增加, 不同药品对物料的质量需求又各不相同, 这就

基金项目: 2022 年度高校国内访问工程师校企合作项目“制药企业药品质量管理体系差距分析与体系优化问题研究”(FG2022005)。

表 1 药用原料、辅料、包装材料及容器类法规监管差异对比

	注册证	关联审评审批 2016 年第 134 号	共同审评 2017 年第 146 号	共同审评 2019 年第 56 号
批准与否	是（省局和国家局）	是（核准编号）	登记号（药品申报需提供 LOA）	登记号（药品申报需提供 LOA）
适用范围	未包括进口制剂用辅料	未包括进口制剂用辅料	药品注册申请所用各类药用辅料	药品注册申请所用各类药用辅料
申报方式	单独申报	关联申报	单独登记	单独登记
审评模式	无（形式审查）	无（形式审查）	有	有
变更通知	单独审评	关联审评	关联审评（技术审评）	关联审评（技术审评）
年度报告	补充申请	通知客户和 NMPA	有	有
延伸检查	无	无	无	有

导致物料管理难度更是数倍增加。供应商各家都有自身的生产和质量管理文化特色，MAH 在对各家供应商进行质量审计时，不仅工作量大，而且对审计人员的各项能力要求都很高。而 B 证企业在质量人员配置、选拔、培养培训等方面显然没有生产型 MAH 经验丰富。人员能力、经验及数量的不足使 B 证 MAH 的质量审计人员面临着巨大挑战。

另外，B 证 MAH 的关键人员，如生产负责人、质量负责人等，有些直接是研发出身，他们不了解商业化生产中的具体问题，对商业化生产过程中的风险把控不足。这一点也会体现在供应商审计过程中。

3.1.2 转型期质量风险意识不足

对于申请 B 证 MAH 的研发公司，产品研发工作通常是由自己的研发团队完成。申请 B 证 MAH 的销售类公司，需委托专门的 CRO 公司完成研发工作。在研发阶段，他们对物料的开发、使用、管理的要求通常会比较宽松。甚至在某些研发单位中，研发人员会自己通过互联网随意寻得物料供货商；谨慎一点的研发人员可能会通过参加各类行业展会从宣传广告中寻得供货商。如果研发环节质量管理薄弱，缺少物料及供应商管理这一模块，则研发人员在质量风险意识不足的情况下极有可能不加考虑随意选择一个或几个供应商自行采购，这些供应商无论在持续提供稳定可靠的产品方面，还是其他商业服务方面都充满未知和不可控性，这会给后续商业化生

产的物料在准入和供应商质量审计及管理方面带来极大的风险和困难。

3.2 制剂用原辅包物料风险分析

3.2.1 原料药

由于原料药按照药品进行管理，政府监管和企业内部管控都相对严格。相对辅料、包装材料而言，原料药在供应链中的供应商管理风险最低。但原料药作为主要活性成分，质量好坏在对产品质量影响方面的风险程度最高，所以必须对原料药供应商进行现场质量审计。

3.2.2 辅料

目前市面上很多药用辅料都是由化工、食品添加剂等企业所生产，只有少数来自专门的药用辅料生产企业。这类非专门药用辅料生产企业的大部分产品是供应其他市场（如食品、个人护理品、工业领域）的，由于其供应药品市场的产品仅是较少的一部分，这类药用辅料供应持续性存在较大风险。且这类企业之前有相当数量的辅料并未实施注册管理，药品监管部门未纳入严格监管范畴，该风险在将来一段时间内仍将一直处于较高态势。

3.2.3 包装材料

药品生产所用内包装材料部分已实现注册管理，但仍有大量的内包装材料、给药器具等未进行注册也未进行备案，这些包材生产企业的质量保证能力及产品质量大多通过下游客户进行审计和检验来确认，风险也较高。

3.3 供应链风险分析

药品生产所用原辅包的供应商来

源形式多样，按经营性质主要分为三类：第一类是生产型企业，直接从事所供物料的生产及销售；第二类是经营型企业，作为中间商或指定代理商进行销售，自身不生产；第三类是生产经营型企业，即生产部分物料并销售，同时也采购其他生产商或批发商的物料销售。如进口辅料国内代理商，会将代理的国外生产商的辅料重新贴签后在国内销售，直接销售给 MAH 或某些辅料经销商；此类供应链异常复杂，既包括了生产商，又包括了经销商和重新贴签的批发商。一般而言，直接从生产企业购进的物料，其供应商审计较易实现，并能达到审计目的，能真正考察到生产企业的质量保证能力和水平；从经营企业购进的，想要实现对生产商质量保证能力的考察则存在一定的难度。

3.4 供应商配合度问题分析

在研发阶段理想情况是从生产商直接购进物料，但是多数时候由于用量少，以及注册能否成功获批还是未知数，有些物料供应商可能考虑到产量和用量的极度不对等，仅提供少量样品，达不到生产批量不予售卖，更不提供相关产品和企业质量体系资料。这种情况下研发单位只能被迫选择一些小型生产企业或经销商，更有甚者会从二级经销商或三级经销商处采购物料。此类小型企业或经销商存在一定的倒闭风险，对于未来取得文号后商业化生产时的供应商长期管理存在较大风险。

表 2 某研发 MAH 供应商分类、物料分类、审计形式和审计周期

供应商分类	物料分类	审计形式	审计周期
A 类供应商	原料药、关键辅料、直接接触药品的内包装材料、标签、说明书	现场审计	3 年
B 类供应商	一般辅料、一般的化工原料、溶媒、试剂、给药器具等	现场审计、书面审计	3 年
C 类供应商	无印刷字样的空白包装材料、干燥剂等	书面审计	5 年

4 对 B 证 MAH 供应商审计的思考

4.1 建立供应商分类管理措施

以某研发企业作为 B 证上市许可持有人为例，他们从研发阶段开始即将供应商管理纳入质量管理体系中，建立了物料分类、供应商分类、审计形式、审计周期的供应商管理制度(详见表 2)，确保了在供应商管理过程中有法可依。

4.2 供应商实行准入与审批

供应商实行准入、审批，必须纠正研发企业以往由研发人员直接购买物料的高风险行为。应将供应商管理至少提前至研发中试阶段，最好从小试阶段选用物料时就考虑供应商资质问题，优先选择资质齐全的供应商。同时，由研发 QA 人员专门负责研发阶段的供应商管理，制订适合研发阶段的管理规程，对研发物料筛选、评估、批准各流程进行详细规定，只有经过上述过程且经质量部门评估批准后的供应商，才可购买其物料。只有将供应商管理有效地穿插进研发阶段，才能确保后续注册及上市后供应商审计的高效顺畅进行。

但是需要注意的是，研发阶段在制订供应商管理规程时不能完全照搬商业化生产阶段的供应商管理模式。例如，评估阶段可只对物料质量和供应商资质材料进行评估，无需进行现场质量审计(因为此阶段所用物料量少，供应商此时未必同意接受现场审计)。

本文以某研发单位上市许可持有人供应商管理为例，列举了从研发阶段开始的供应商审批流程，详见图 1。

4.3 加强人员能力提升

B 证 MAH 的质量管理团队应充分

与 CMO 的质量管理团队沟通，联合组建供应商审计团队。团队人员必须至少包含来自研发、生产、质量控制、质量保证岗位的人员，且对审计人员的专业教育背景、工作经验、技术能力、培训等均要做出具体规定，以确保人员具备审计资质^[6]。

以专业教育背景为例，生产、研发、质量保证、质量控制人员需是药学及相

关专业出身，若审计时会重点关注智能化设施设备、信息化等，则审计人员同时还应提前学习 IT 相关知识或者邀请 IT 人员共同参与审计。

除法律法规基础知识及本公司规程的培训外，B 证 MAH 也应多安排相关人员参与行业培训、官方解读、企业交流等培训会，尤其重点安排在日常工作中多参与本企业的各类审计，确保他

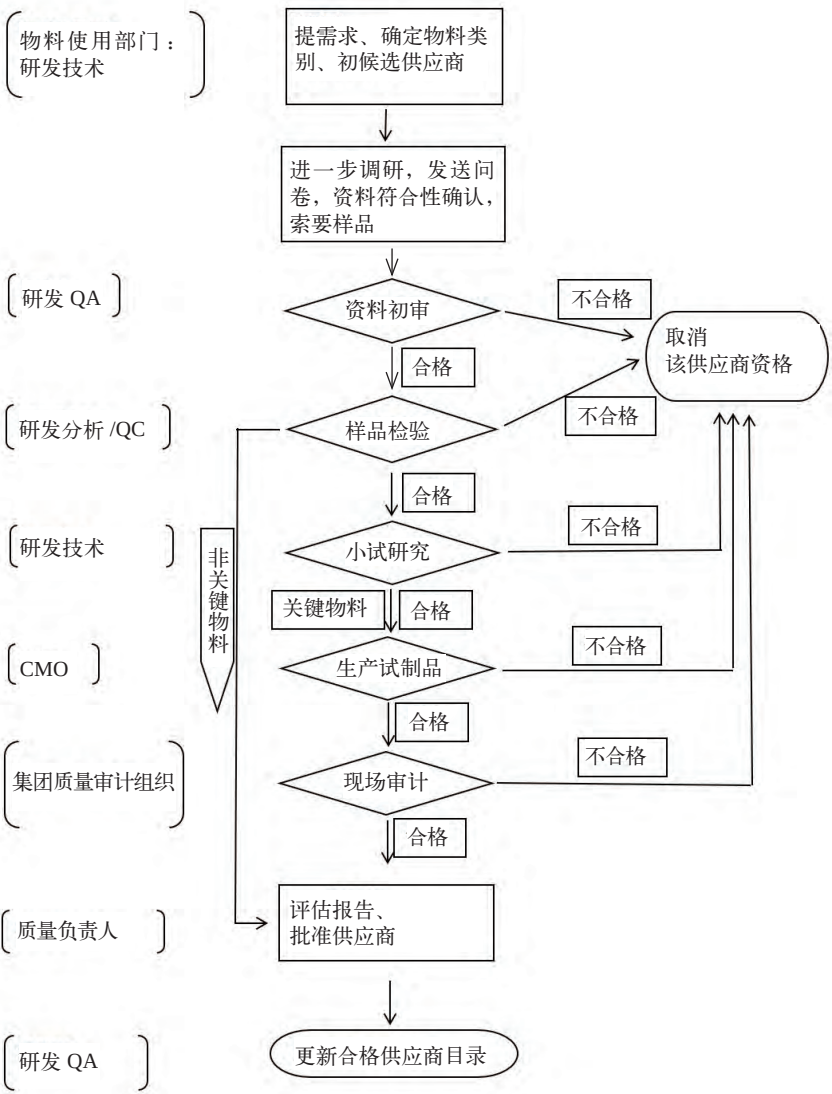


图 1 某研发 MAH 供应商审批流程

们能从审计过程中学习和总结作为审计官的经验技巧,如对待某一问题的认识思考、沟通表达技巧等。

需注意的是,与CMO联合审计只是借助CMO具备充分的商业化生产质量管理经验,在供应商审计时起到充分提醒和锦上添花的作用,对供应商的重要评估及准入与否的批准依然是B证MAH的责任。

4.4 优先选择已通过关联审评的原辅包供应商

基于风险考虑,制剂生产企业选择原辅包供应商时,优先选择登记状态为A的企业;登记状态为I的,暂缓考虑。同时也应当注意,在识别登记状态是否为A时,也需考虑供应商是直接注册证转登记号,还是已通过制剂关联审评,二者中优先选择已通过关联审评的。因为已有文号原辅包转登记号的供应商,转入后需继续补充研究资料,同时提交资料一致性承诺书,所以选择此类原辅包风险相比制剂关联审评通过的供应商,仍存在较大风险。

在某些时候供应商选择问题也需要根据实际情况辩证看待,如有些物料源头供应商提供资料及迎接审计服务积极性不高,但是其合作经销商可以协助索要资料并促成现场审计顺利进行。此时选择从经销商处购买反而对供应商审计来说是一种更高效的选择。针对此类情况,建议制剂生产企业采购部门先梳理总结不同物料,尤其是关键物料供应商的特点,最重要的是确认源头供应商与提供合作的经销商之间两者关系的稳定性;然后在此基础上,制剂生产企业与经销商只要保持正常稳定关系,在未来供应商审计及管理方面会达到成本和风险双低效果。

4.5 解决集团化供应商管理的问题

目前有些集团下属多个子公司共用物料供应商审计资料,但是没有集团化的质量管理体系,不能确保一个子公司的审计内容和效果能够满足其

他子公司的质量需求,互认的适用性前提欠佳。所以公司需建立集团化供应商管理概念,即在一个质量管理体系下组建集团化的质量审计组织,各子公司供应商质量审计人员参与其中,统一参与集团化质量审计活动,实现集团化质量风险管理。

4.6 考虑借助第三方审计策略

根据当前法规对于原料药的审计要求,以及B证MAH(含下属子公司)没有足够的审计人员或审计人员没有足够的能力完成国内外原料生产商的现场质量审计的情况,B证MAH可与第三方签订合同协议,明确审计范围、适用标准和各方职责后,委托其对供应商进行审计。

5 结论

近两年国家针对如何确保MAH真正有效起到委托生产的质量管理能力出台了系列政策,尤其强化了B证MAH监管。这既是监管趋势,也是B证MAH质量管理的工作方向。药品原辅包供应商是制药企业物料管理的源头,只有使其充分发挥出严格管控价值,才能确保制药企业在药品生产中获得质量稳定可靠的物料和优质服务。

参考文献:

- [1] 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 第三章 第三十条[EB/OL].(2019-08-27). <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/20190827083801685.html>.
- [2] 国家市场监督管理总局. 药品生产监督管理办法 第六章 第七十七条 [EB/OL].(2020-01-22). https://www.gov.cn/gongbao/content/2020/content_5515280.htm?ivk_sa=1024320u.
- [3] 尚海宾,陈世鹏,陈世会.浅析药品上市许可持有人物料供应商审核[J]. 流程工业,2022(03):16-19.

- [4] 国家食品药品监督管理总局.总局关于调整原料药、药用辅料和包装材料审评审批事项的公告(2017年第146号)[EB/OL].(2017-11-30).<https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/ggzzhcfg/20171130163301480.html>.
- [5] 国家药品监督管理局.关于进一步完善药品关联审评审批和监管工作有关事宜的公告(2019年第56号)[EB/OL].(2019-07-16).<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20190716174501955.html>.
- [6] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心.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,2023:435-436.