

· 专论 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.19.003

药品上市许可持有人制度下的供应商质量审计探讨

翟铁伟

(国家药品监督管理局食品药品审核查验中心,北京 100044)

摘要:目的 为药品上市许可持有人制度下的供应商质量审计提出建议与对策。方法 结合药品行业供应链现状,对物料和物料供应商进行风险分析,提出相应的质量审计对策。结果 在我国开始试行药品上市许可持有人制度的现状下,明确了上市许可持有人与合同生产企业开展对物料供应商质量审计的主要事项。结论 药品上市许可持有人应根据自身能力,以风险管理为原则,采取有效措施对供应商进行质量审计。

关键词:药品上市许可持有人;供应商;质量审计;药品监管

中图分类号:R952

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)19-0010-04

Quality Audit of Suppliers Under the System of Marketing Authorization Holder

ZHAI Tiewei

(Center for Food and Drug Inspection of NMPA, Beijing, China 100044)

Abstract: **Objective** To put forward suggestions and countermeasures for the quality audit of suppliers under the system of marketing authorization holder. **Methods** According to the current status of the supply chain in the pharmaceutical industry, risk analysis was carried out on material and material suppliers, and corresponding quality audit countermeasures were put forward. **Results** Under the current situation of marketing authorization holder system in China, the main issues of quality audit of material supplier for marketing authorization holder and contract manufacturer were clarified. **Conclusion** Marketing authorization holder should take effective measures to do quality audit of suppliers according to their ability and the risk management principle.

Key words: marketing authorization holder; suppliers; quality audit; drug administration

药品上市许可持有人(MAH)制度通常指拥有药品技术的药品研发机构、科研人员、药品生产企业等主体,通过提出药品上市许可申请并获得药品上市许可批件,并对药品质量在其整个生命周期内承担主要责任的制度^[1]。MAH和生产许可持有人可以是同一主体,也可是2个相互独立的主体。根据自身状况,MAH可自行生产,也可以合同方式委托其他生产企业生产。如采用合同委托生产,MAH依法对药品的安全性、有效性和质量可控性负全责,生产企业则依照委托生产合同的约定就药品质量对MAH负责。作为《药品生产质量管理规范》(GMP)的重要组成部分,实施对物料供应商的质量审计是确保药品质量的重要措施之一。与MAH制度试点前相比,我国MAH与合同委托生产企业对药品生产所用物料的供应商进行质量审计开始呈现多样化。随着MAH制度试点的逐渐深入,供应商质量审计的情形也将变得越来越复杂。

1 政策背景

1.1 MAH制度试点

我国曾对国产药品实行上市许可与生产许可合一的管理模式,仅允许药品生产企业在取得药品批准文号,经GMP认证后才可生产。这种药品注册与生产许可“捆绑”的模式,不利于鼓励创新、保障药品供应和抑制

低水平重复建设。

为了鼓励药品创新、提升药品质量,2015年8月国务院印发《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发〔2015〕44号),提出开展MAH制度试点。2015年11月,第十二届全国人大常委会第十七次会议通过《全国人大常委会关于授权国务院在部分地方开展药品上市许可持有人制度试点和有关问题的决定》,明确授权北京等10个省(市)进行为期3年的MAH制度试点。国务院及原国家食品药品监督管理总局也相继制订相应文件,推进MAH制度的落地实施。2018年10月,全国人大常委会作出了关于延长授权国务院在部分地方开展MAH制度试点期限的决定,将MAH制度试点工作的3年期限再延长1年。

1.2 GMP对供应商质量审计的要求

制药行业中,生产药品所用原料(包括药用活性成分)、辅料和包装材料的质量直接影响最终所生产药品的质量。作为确保物料质量的重要措施,供应商质量审计也成为GMP的关键要求。美国和欧盟的GMP、世界通行的活性药物成分GMP(ICHQ7)均对物料供应商质量审计提出了要求,我国现行GMP也强调了供应商质量审计的必要性,即“质量管理部门应当对所有生产用物料的供应商进行质量评估,会同有关部门对主要物料

供应商(尤其是生产商)的质量体系进行现场质量审计,并对质量评估不符合要求的供应商行使否决权。主要物料确定应当综合考虑企业所生产的药品质量风险、物料用量及物料对药品质量的影响程度等因素”^[12]。

1.3 MAH 试点过程中的供应商质量审计

实施 MAH 制度后,MAH 将对药品全生命周期内的质量负责。按国务院办公厅发布的《药品上市许可持有人制度试点方案》(国办发[2016]41号)要求,药品上市许可持有人应当与受托生产企业签订书面合同及质量协议,约定双方的权利、义务与责任^[13]。

作为影响药品质量的直接因素,药品生产所用物料的采购、检验、放行等行为,MAH 大多采用与合同生产企业合作约定的方式来实现,从而确保药品生产所用物料的质量,但供应商的质量审计工作往往在双方合同中未涉及,或未予以明确。实际工作中,在供应商质量审计合同约定不明的情况下,有些由 MAH 自行负责,有些由合同生产企业实施,有些双方均有参与。我国应当采取更有效、效率更高的供应商质量审计措施以确保所采购物料的质量。

2 现状与问题分析

2.1 原料、辅料和包装材料的历史监管状况

原料(包括药用活性成分)、辅料、包装材料的供应商是药品生产整个供应链的上游环节,也是各国药品监管部门曾希望能延伸监管的环节,但根据对药品风险的分析及药品监管资源的限制,原料(包括药用活性成分)、辅料、包装材料供应商的审计和评估最终还是交给了 MAH 或药品生产企业,只保留了原料中的药物活性成分的部分监管检查行为。

药物活性成分(原料药):我国原料包括大部分药物活性成分,绝大多数属于原料药,按照法规定义属药品,由药品监管部门监管。生产和经营原料药均需符合药品 GMP 或《药品经营质量管理规范》(GSP)^[14]。相对而言,政府监管较严格,在供应链中供应商的风险较低,但原料药是药物发挥药理作用的直接成分,其质量好坏在对产品质量影响方面的风险程度最高。

辅料:除少数企业专门生产药用辅料外,很多药品生产所用辅料由化工企业生产,其应用于药品市场的产品仅是较少的一部分,大部分产品是供应除药品之外的其他市场(如食品、个人护理品、工业领域)。国内的药用辅料历史上实施注册批准,但相当数量的辅料属化工品,未实施注册管理,药品监管部门也未进行严格监管。药用辅料的供应链风险同样存在,且由于政府监管相对较弱,在供应链中的风险会更高。

包装材料:药品生产所用内包装材料原来大多都由药品监管部门进行注册管理,但大部分外包装材料

包装材料(包括标签、说明书等)及相当数量的内包装材料,均未在药品监督管理部门注册或备案,包装材料质量大多通过下游客户进行质量审计来确认。

2.2 原料药、药用辅料、包装材料审评审批及监管现状

2017 年,为贯彻落实《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》(厅字[2017]42号)与《国务院关于取消一批行政许可事项的决定》(国发[2017]46号),原国家食品药品监督管理总局发布《总局关于调整原料药、药用辅料和药包材审评审批事项的公告》(2017年第146号),取消了药用辅料与直接接触药品的包装材料和容器的审批。原料药、药用辅料和药用包装材料在审批药品制剂注册申请时一并审评审批^[15]。

调整后,由各省级食品药品监督管理部门负责对本行政区域内的原料药、药用辅料和用药包装材料生产企业的日常监督管理。药品制剂申请审评审批过程中,原国家食品药品监督管理总局根据需要组织对涉及的原料药、药用辅料和药用包装材料进行现场检查和检验。

2018 年,原国家药品监督管理局发布《关于药品制剂所用原料药、药用辅料和药用包装材料登记和关联审评审批有关事宜的公告(征求意见稿)》中还规定,原料药、药用包装材料、药用辅料登记人应对其产品质量负责,并在满足相应生产质量管理要求的条件下组织生产,并被要求积极配合药品生产企业开展供应商审计^[16]。

2.3 MAH 制度下的供应链

供应链:根据美国战略管理学家迈克尔波特所提出的价值链理论,认为价值链是从企业内部向外部发展的产物,围绕着核心企业,通过对信息流、资金流和物流的控制,从原材料采购环节开始,将其作为中间产品和最终产品,交由销售网络将产品送至消费者手中,其间涉及供应商、制造商、分销商和零售商,整个环节形成了一条功能网链结构就是供应链^[17]。

医药行业物料供应链的复杂状况:在现有医药行业情形下,药品生产所用物料的供应链异常复杂。以供应链中较复杂进口辅料为例,国外辅料生产企业生产的辅料,经过各洲销售分支机构将其辅料发送给中国代理商,中国代理商将该辅料重新贴签后在国内销售给某些辅料经营企业。最终 MAH 从某辅料经营企业采购了该物料。此时,供应链异常复杂,既包括了辅料的生产商,又包括了批发企业和最终经营企业,还有重新贴签的批发商。

原料、辅料、包装材料的类型:对于 MAH 而言,其原料、辅料、包装材料的供应商多种多样,按经营性质可分为 3 类,一类是生产型企业,直接从事所供应物料的生产,并将所生产的物料直接销售;一类是经营型企业,不从事所供应物料的生产,仅作为中间商,从生产商或批发商处采购物料,然后进行销售;还有一类是生

产经营型,直接从事部分供应物料的生产并直接销售,同时还从其他物料生产商或批发商处采购物料进行销售。

2.4 现有供应链下的供应商风险

MAH 自身风险:生产 1 个药品一般需要原料(活性药物成分)、1 个或多个辅料、包装、标签、药品说明书等多个物料。如果 MAH 持有多个药品,则物料数量更会成倍增加。假设 MAH 都选取生产型企业作为供应商,则会有多个供应商,且每个供应商都有其生产和质量管理特色。MAH 如果对各供应商进行质量审计,工作量大之外,对审计人员的能力要求也很高,挑战性很高。

供应链风险:MAH 会根据风险级别不同对物料进行风险分析并分类,可能有些从生产型企业购进,有些从经营型企业购进。为了方便,有时个别 MAH 所有物料可能外包给第三方采购负责。制药行业的物料供应链往往很长、很复杂,尤其是辅料,从生产厂生产结束到最终 MAH 使用,会经历批发商、代理商、零售商等多个环节,有些批发商还会重新包装、重新贴签。一般而言,从直接从生产企业购进,对供应商的审计较易实现,达到审计目的。对经营企业,确保对供应商质量审计并达到其目的,实现起来往往较困难。

随意选择供应商的风险:随着互联网的迅猛发展,各类信息会极快地传递至信息需求者。MAH 一旦发布原料、辅料、包装材料的需求信息,在确定供应商前,会收到大量可能成为潜在合格供应商的信息。实际工作中,药物研发或技术人员在首次购买物料时往往不加考虑,随意选择 1 个供应商自行进行采购,给后续的供应商质量审计和管理带来极大困难和风险。

物料生产企业的风险:以国发〔2015〕44 号文件的发布为标志,2016 年至 2018 年,原国家食品药品监督管理总局陆续发布关于药品与药用包装材料、药用辅料关联审批的相关公告,将药用包装材料、药用辅料单独审批改为在审评审批药品注册申请时一并审评审批。尽管各类规章制度均要求辅料生产企业对其产品质量负责,并应配合制剂生产企业开展供应商质量审计。但实际操作中,往往一家辅料生产或经营企业有多个辅料品种,每个辅料有多家制剂企业,若每家制剂企业都来审计,也会影响辅料企业日常工作,使辅料企业无暇应对。

3 发达制药国家的供应商质量审计

发达制药国家 MAH 制度较成熟,各国药品监管部门也均要求对物料供应商进行质量审计,以确保所使用

发现单纯因供应商质量审计方面的检查缺陷而导致企业检查不通过的情形^[8]。

经对 2011 年至 2018 年我国对境外 142 家次药品生产企业的现场检查报告进行汇总分析发现,各国政府监管部门并未规定物料供应商质量审计的固定模式,质量审计形式呈现多样性。首先,供应商质量审计的方式有书面审计、现场审计、书面与现场结合等方式;其次,现场审计的实施主体有多个选择,如 MAH 自行审计、合同生产商进行审计、委托第三方进行质量审计等,甚至对于不同的合同生产产品所用到的物料,同一个 MAH 可能都会有不同的现场审计实施主体;再次,实施供应商现场审计的深度与广度也无固定要求,有些仅审计了直接供货的经销商,有些还同时审计了物料生产商,甚至个别物料还延伸审计了物料生产商所用的起始物料的供应商。无论供应商质量审计采用何种方式,由谁实施,实施的深度与广度如何,MAH 与现场审计实施主体、物料供应商等均有非常详细、明晰的商务合同约定。

发达制药国家的 MAH 在实施 GMP 的供应商质量审计过程中,在确保所采购物料质量的前提下,MAH 会根据物料的风险程度,结合对 MAH 自身、合同生产商、物料供应商等各方的综合分析,选取 1 个更为科学、合理的供应商质量审计方式。一旦确定如何开展质量审计,则采用合同方式详细约定各方责任。

4 对策与建议

4.1 以风险管理为原则

考虑到供应链的广泛性和复杂性,需要采用以质量风险管理原则为基础的各种控制。在可能的情况下,尽量建立详细的供应链流程图。通过供应链流程图,综合分析供应商及供应商所供应物料质量的各项风险因素,包括供应商在供应链中的位置、所供应物料质量对最终生产药品质量的影响程度等,最终根据对药品质量影响的风险分析结果决定如何进行供应商质量审计和评估,以及进行到何种程度。

4.2 明确审计和评估职责

明确 MAH 与合同生产企业的供应商质量审计和评估职责。双方职责一般可分为 4 种情形:一种是 MAH 采购、检验、并放行;第 2 种是 MAH 采购、放行,合同生产商检验;第 3 种是 MAH 采购,合同生产商检验,放行;第 4 种是 MAH 完全委托生产商采购、检验、放行。无论采取何种形式,在明确双方所采购物料的基础上,还应进一步明确双方对供应商质量审计和评估的职责,到底是由 MAH 直接实施,还是委托由合同生产厂实施,抑或由第三方实施。但无论哪种形式,MAH 仍然对物料质量和所生产药品质量最终负责。

本栏目由

重庆赢英康医疗器械有限公司

协办

物料的质量。自 2011 年国家药品监督管理局核查中心开展药品境外检查以来,尚未

4.3 选择能溯源生产商的供应商

药物研发阶段开始选择能溯源生产商的供应商。应当尽可能选择生产商作为供应商,实在无法做到,应当选择在供应链中尽可能靠近生产商的经营企业,以便能减少溯源的过程。对于同一物料有多个生产商的,还应当要求生产商主动采取条形码、二维码等措施,在供应链中确保物料不被替换。

制药行业供应链网络是基于业务关系建立的,各节点企业由于自身实力不同,使得网络的各个节点存在异质性。MAH制度下,物料尤其是其中某些原料或辅料,往往属于不平等供应链网络。在物料售卖和采购过程中,由于资源技术的依赖性、合作伙伴的信任度等因素,各节点企业在合作时存在非对称的双向强弱关系^[9]。

基于供应链中各节点企业地位不平等的情况,MAH除需要考虑效率、成本和弹性等要求外,在面对突发事件时,降低脆弱性也是迫切需要的。因此,对于某些物料或物料供应商处于高风险的情形,还需要考虑备选供应商。

4.4 重点审计供应商所建立的质量保证体系

在复杂的物料供应链现状下,MAH如果选择了经营企业作为供应商,一般很难对物料生产企业进行供应商质量审计。对经营企业的供应商质量审计的重点就应注重其质量保证体系。审计时应注重经营企业采取了何种措施确保所供应物料始终处于受控状态,包括物料真假、物料追溯、物料在物流过程中的储存条件。如供应商本身还有重新包装、重新贴签等行为,还需对这些行为的质量保证措施进行审计。

4.5 适时利用第三方审计

随着MAH制度试点的逐步深入,将来的MAH自身可能对物料管控的能力不足,不能或不愿承担物料采购等工作。此时,可能出现将物料采购的相关工作完全委托第三方进行,甚至出现再委托专门的供应商质量审计第三方来对实施采购的第三方及物料供应商进行质量审计。

如果MAH没有足够的审计人员或审计人员没有足够的能力覆盖其供应商,那么委托第三方进行供应商质量审计是一个很好的选择。MAH可根据对物料和物料供应商的风险评价,选择是部分委托第三方还是全部委托第三方进行供应商质量审计。

4.6 多渠道收集供应商质量信息

供应商的好与差,其供应物料的质量能否得到确保是需要考虑的关键因素。MAH应当从多种渠道收集所用物料的质量。MAH应当充分利用GMP中的年度回顾报告和产品持续工艺确认报告,回顾所用原料、辅料、包装材料的质量属性的结果,作为供应商质量审计的资料

信息。MAH还可利用互联网数据库,定期收集第三方对供应商及供应商供应物料的反馈信息,作为供应商质量审计信息的一部分。

4.7 关注对同一物料的不同要求

MAH如果持有多个药品,可考虑类似集团采购方式来确定供应商并进行供应商质量审计和评估。随着行业的发展,甚至可考虑多个MAH联合统一采购。尽管可能多个产品使用同一物料,但不同产品对同一物料的关键质量属性要求可能有所区别。此时,供应商质量审计前应充分收集各药品对同一物料的多种不同要求,审计过程中予以重点关注。

5 结语

现代制药行业中,原料、辅料、包装材料供应链的复杂程度越来越高,同时,我国制药行业MAH制度也在逐步深入推进。在此形势下,MAH应当根据自身能力,以风险管理为原则,采取适合自己的有效措施对供应商进行质量审计,最终确保原料、辅料、包装材料的质量。

参考文献:

- [1] 王晨光. 药品上市许可持有人制度——我国药品注册制度改革突破口[J]. 中国食品药品监管, 2016(7): 21-24.
- [2] 国家卫生部. 药品生产质量管理规范(2010年修订)(卫生部令第79号)[EB/OL]. (2011-01-17) [2019-04-10]. http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2077/300569_8.html.
- [3] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于印发药品上市许可持有人制度试点方案的通知(国办发[2016]41号)[EB/OL]. (2016-05-26) [2019-04-10]. http://www.gov.cn/jzhengce/content/2016-06/06/content_5079954.htm.
- [4] 全国人大常委会. 中华人民共和国药品管理法(2015年修正)[EB/OL]. (2015-04-24) [2019-04-10]. http://www.npc.gov.cn/npc/lftz/rlyw/2018-10/19/content_2062728.htm?from=singlemessage.
- [5] 国家食品药品监督管理总局. 《总局关于调整原料药、药用辅料和药包材审评审批事项的公告》(2017年第146号)[EB/OL]. (2017-11-23) [2019-04-10]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2182/300445.html>.
- [6] 国家药品监督管理局. 《关于药品制剂所用原料药、药用辅料和药包材登记和关联审评审批有关事宜的公告(征求意见稿)》[EB/OL]. (2018-07-20) [2019-04-10]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2051/329670.html>.
- [7] 周颖. 供应链视角下的企业采购管理分析[J]. 物流商论, 2018(32): 5-6.
- [8] 国家食品药品监督管理局食品药品审核查验中心. 药品检查报告[EB/OL]. [2019-04-09]. https://www.cfdi.org.cn/resource/news/2017pdf_ch.html.
- [9] 段鹰, 刘红, 朱祥文. 基于企业地位不平等的供应链脆弱性分析[J]. 计算机集成制造系统, 2019, 25(1): 208-213.

(收稿日期: 2019-05-21)