

药物主文件管理制度对药品制剂原料供应商管理的意义

赵柳入¹, 王洁云^{1*}, 董光辉², 黄海波², 叶明良², 方玲², 金朱明², 曹王丽² (1. 浙江杭康药业有限公司, 杭州 310018; 2. 浙江康恩贝制药股份有限公司, 浙江省中药制药技术重点实验室, 杭州 310052)

摘要: 目的 引入药物主文件(drug master files, DMF)管理制度以解决现有供应商管理中存在的各种问题, 从根源上保证药品制剂质量。方法 运用 DMF 管理制度对供应商进行管理, 并分析其优势。结果与结论 DMF 管理制度, 可以提高供应商现场审计的准确性和客观性, 降低审计的质量风险, 减少审计成本, 保证供应商管理的质量, 于原料供应商、药品制剂厂家以及药监部门三方有益, 不仅使供应商现场审计真正落到实处, 供应商管理更加有效, 更能有效保障药品制剂的质量。

关键词: 原料; 供应商管理; 现场审计; 药物主文件

中图分类号: R95 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2015)12-1515-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.12.026

Significance of Drug Master Files in the Management of Pharmaceutical Raw Material Suppliers

ZHAO Liuru¹, WANG Jieyun^{1*}, DONG Guanghui², HUANG Haibo², YE Mingliang², FANG Ling², JIN Zhuming², CAO Wangli² (1. Zhejiang HaCon Pharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou 310018, China; 2. Zhejiang CONBA Pharmaceutical Co., Ltd., Zhejiang Provincial Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Pharmaceutical Technology, Hangzhou 310052, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To solve various problems existing in the management of pharmaceutical raw material suppliers and to guarantee the quality of pharmaceutical preparations from the source by introducing drug master files(DMF) management system. **METHODS** DMF management system was used to manage the supplier. The advantages of this method was analyzed. **RESULTS & CONCLUSION** By using this method, it may improve the accuracy and objectivity of suppliers on-site auditing, reduce the quality risk and the cost of on-site audit, and guarantee the quality of suppliers on-site auditing. This method is beneficial to the raw material suppliers, pharmaceutical manufacturers and authorities. It also will make the suppliers on-site auditing be implemented truly, and guarantee the quality of pharmaceutical preparations better.

KEY WORDS: raw material; the management of supplier; on-site audit; drug master files

药品原料的质量直接关系到药品制剂的质量, 因此, 药品原料供应商的管理作为药品生产企业质量管理的重要一环, 更是药品质量控制的关键。制药企业质量管理部门对药品原料供应商的质量体系进行审计评估, 实施科学、有效的供应商管理能够为生产安全有效、质量稳定的药品奠定坚实的基础^[1-3]。我国药监部门现阶段对此也有所考虑, 药监部门相关发言人在第七届药物信息协会中国年会中已透露相关信息, 有意将原料药备案制度列为《药品管理办法》修订的一大亮点。

1 现状分析

供应商管理中对其进行现场审计更是首当其冲重要的环节。2010 版《药品生产质量管理规范》

(GMP)中就明确要求“质量管理部门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”, “主要物料的确定应当综合考虑企业所生产的药品质量风险、物料用量以及物料对药品质量的影响程度等因素”等^[3], 但笔者在对国内部分药品原料供应商进行现场审计过程中发现实际操作中存在着不少问题。

1.1 供应商现场审计成本较高

很多企业制剂品种较多, 主要物料也多, 进行供应商现场审计是一笔不小的费用。加之供应商现场审计的作用没有凸显出来, 往往流于形式, 只是简单的出具一份现场审计报告, 不能有效地防范因供应商管理不善而导致的风险, 使得部分

作者简介: 赵柳入, 女, 助理工程师 Tel: (0571)86857510
(0571)86857569 E-mail: wjy@hacon.com

E-mail: zlr1779@163.com *通信作者: 王洁云, 女, 高级工程师 Tel:

企业负责人不愿意花费大量精力、物力来做供应商现场审计,特别是一些区域跨度比较大的供应商厂家。

1.2 审计人员个人知识水平有限

供应商现场审计,往往是由药品制剂生产企业质量部门组织其他相关部门人员对供应商进行现场审计。但在现场审计过程中,因审计人员个人知识水平的高低以及主观认知的不同,加之实际情况往往比较复杂,在很大程度上影响了现场审计评估的有效性和准确性。

1.3 供应商对现场审计持消极、抵触的态度

某些药品制剂生产企业的部分产品并非长期生产,其原料用量也不大。而一些规模较大,处于垄断地位的供应商对于接待下游企业的现场审计持消极、抵触的态度,认为凭借自己的市场占有率,不愁产品销路。这种态度的存在既不利于公司进一步改善产品质量,提升公司声誉,对于现场审计顺利进行也造成了人为阻碍,影响了审计结果的真实性和准确性。

1.4 法规条款的片面性

目前,我国大部分药品生产企业对于供应商的现场审计,基本上都是参照相关法规、标准中列出的检查条款来查找供应商质量体系中的缺陷,根据是否存在严重缺陷或存在一般缺陷的比例,来评价供应商质量体系的符合性。但单单依靠检查条款难以覆盖现场发现的所有问题,以孤立的缺陷来评价供应商质量体系的完整性,在一定程度上存在以偏概全或偏离实际的风险^[4-5]。

1.5 现场审计的局限性

接受现场审计的生产线最好是动态生产,特别是关键工序的动态生产更能体现供应商的管理控制水平。但客观上,现场审计中,整条生产线的工序不可能都在动态生产,而部分企业也存在为了回避对关键生产工序的检查,安排一些对产品质量影响较少的非关键工序动态生产来接受检查的情况。在这种情况下,以点概面的检查难以体现生产全貌,对关键工序与相关规定符合性的判断带来一定的困难。

1.6 信息传递不及时

目前,大部分制剂生产厂家对原料供应商与产品相关的重大变更或整改并不知情,信息传递通道堵塞,这主要取决于原料生产厂家是否能够及时或者有意愿将相关情况告知下游企业。制剂

生产厂家获知上游企业相关信息主要有2个渠道:一是供应商主动通知,二是通过现场审计或者相关资料审查了解。如若供应商有意隐瞒相关信息,即使通过现场审计,制剂厂家也是很难发现问题的,从而更增加了供应商管理的难度,很难从源头保证药品制剂原料的质量,对制剂产品质量存在重大的风险。

2 解决思路与优势

基于上述几点,笔者认为虽然2010版GMP明确规定应该“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”^[3],但其执行上却被大打折扣,可以说,已经偏离了新版GMP中该条款的初衷。鉴于此,笔者认为国内药品制剂原料的管理可以参照美国药物主文件(Drug Master Files, DMF)的管理。

2.1 DMF

DMF是一份由生产商提供的药品原料生产全过程的详细资料,该文件的内容主要包括:申请书、相关行政管理信息、企业的承诺声明、申请产品的物理和化学性质描述、产品生产方法详述、产品质量控制与生产过程控制、产品稳定性实验、包装和标签、标准操作规程、原材料及成品的贮存与管理、文件管理、验证、批号管理制度、退货及处理等等^[6]。

原料生产企业向国家食品药品监督管理局(China Food and Drug Administration, CFDA)递交DMF文件,CFDA收到上报的DMF文件原件后,经过初审,如符合相关规定的基本要求,则发通知函并颁发给一个DMF登记号。当药品制剂生产企业提出申请,需要使用已有DMF登记号的原料以后,由CFDA官员对该原料的生产厂家进行GMP符合性现场审计,通过对生产全过程及质量管理状况的全面考察,并在现场检查的基础上做出是否批准该原料能用于制剂产品的生产决定,且在后续的动态监管中,每年由原料药生产厂家递交与产品质量相关的年度变更和整改等文件。

CFDA做出是否批准该原料能用于制剂产品的生产决定只是药品制剂企业能够使用该原料的最低标准,药品制剂企业还应根据所生产药品的特性进行相关研究,同时结合风险评估,以确保所用原料真正能保证制剂产品的质量^[2-4]。另外,如果企业对原料以及生产企业有任何其他要求,也可自行对原料供应商进行现场审计。

2.2 优势分析

如此,笔者认为可以很好地解决上述供应商现场审计存在的若干问题。

2.2.1 充分利用资源 作为官方机构的 CFDA,可以就近调配各省局检查员来进行供应商现场审计,不用担心原料生产厂家和使用单位区域跨度较大的问题。另外,CFDA 检查员的知识水平和主观认知程度也相对较高,对审计的准确度把握也相对到位。

2.2.2 供应商积极配合现场审计 对于官方机构的现场审计,即使该原料供应商处于垄断市场,也会积极接受现场审计,认真配合,审计人员甚至可以要求原料生产企业主动呈现产品关键生产工序的动态生产过程,可以较为全面地看到供应商的生产质量状况以及管理体系。

2.2.3 节省人力、物力 据不完全统计,国内有 4 600 多家药品生产企业,很多药品制剂企业品种重复,按照现有的供应商审计模式执行,同一家原料供应商可能需要接受多家药品制剂企业的现场审计,浪费了大量的人力、物力。而由 CFDA 组织进行现场审计,审计资料共享,在很大程度上避免了多次现场审计的繁冗,更节省了大量的人力和物力,于原料生产企业和药品制剂企业都是有利而无害的^[7-8]。

2.2.4 利于药监部门监管 CFDA 组织进行现场审计,并要求原料厂家提交年度回顾性文件,以此能保证药监部门对原料药厂家进行动态监管。药监部门既掌握了原料生产企业的第一手信息资料,也在一定程度上把握住了药品制剂的质量命脉,对于药品的监管大有裨益^[9]。

2.2.5 利于产品信息的传递 通过药监部门动态

监管所提供的信息,制剂厂家可以及时全面地了解原料厂家所生产原料的质量情况,从而做出是否重新进行审计的决定,并结合自身情况确定是否继续使用该厂家原料,以此从根源上确保药品制剂的质量。

3 结语

对于药品制剂所使用原料的管理,引入 DMF 管理制度,可以提高供应商现场审计的准确性和客观性,降低审计的质量风险,减少审计成本,保证供应商管理的质量,利于制剂企业了解所使用原料的质量情况,从而更好地保障药品制剂的质量。于原料供应商、药品制剂厂家和药监部门三方有益,不仅使供应商现场审计真正落到实处,供应商管理更加有效,而且药监部门对原料企业实行动态监管更能从根源上有效保障药品制剂的质量。

REFERENCES

- [1] ICH. Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients [S]. 2000.
- [2] ICH. Guidance for Industry Q9 Quality Risk Management [S]. 2005.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 药品生产质量管理规范(2010 年修订)[S]. 2011.
- [4] 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.
- [5] 杜宏伟. 药品生产企业供应商资质审查和现场审计[J]. 齐鲁药事, 2011, 30(1): 53-55.
- [6] WEN Y M. Quality audit of active pharmaceutical ingredients by foreign client [J]. Chin Pharm Aff(中国药事), 2012, 26(5): 534-536.
- [7] ZHAO H J, LIANG Y. The on-site audit for pharmaceutical raw materials supplier based on the quality risk management [J]. Pharm Eng Des(医药工程设计), 2013, 34(5): 33-36.
- [8] YANG S W, XU Y H, JI J. How to conduct vendor audit [J]. Pharm Eng Des(医药工程设计), 2009, 30(1): 31-33.
- [9] CAO H, SUN M. Discussed shallowly the drugs manufacture enterprise material supplier chooses and audit [J]. Hebei Chem Eng Ind(河北化工), 2007, 30(7): 64-65.

收稿日期: 2015-06-08

敬告本刊作者: 不要在校对时随意更改作者

文章作者的署名是一件十分严肃的事情,它是文责自负和拥有著作权的重要标志。但是,本刊编辑部发现,有个别作者在寄回校样上随意更改作者。《中国现代应用药理学》郑重声明,本刊不赞成这种现象,为杜绝文章随意署名的不正之风,本刊敬告广大作者:如果执意在文稿校样上更改作者,本刊不予承认。