

FDA 对 OTC 原材料供应商的合规要求和管理

一、核心要求

管理要求方面	法规依据（核心）	要点概述
供应商资质审核	21 CFR 211.84	评估供应商生产合格产品的能力，包括其生产许可证、质量管理体系认证（如 GMP）等。
质量协议	21 CFR 211.84(d)	需与供应商签订明确的质量协议，规定双方的质量责任。
原材料检验与验证	21 CFR 211.84	每批进货原材料需进行鉴别测试（如至少进行一次鉴别测试），并依靠供应商的 COA 进行全项检验需经过验证并定期确认。
供应商批准与名单	21 CFR 211.84	必须建立批准的供应商名单（AVL），只有经过批准的供应商才能提供物料。
供应商持续监控	21 CFR 211.84	定期对供应商进行审计（现场或文件）和绩效评估（如交货准时率、质量合格率）。
变更控制	21 CFR 211.100, 211.84	任何关键原材料供应商或规格的变更必须按照变更控制程序进行，并进行评估和必要的验证。
文档与记录管理	21 CFR 211.180, 211.184	所有供应商相关的审核、批准、检验、绩效评估记录必须保存至少一年（药品通常要求更长）。

二、DMF（药物主文件）的重要性

对于原料药（API）供应商而言，向 FDA 提交 DMF（Drug Master File）是一种常见的做法。DMF 包含了关于原料药生产工艺、质量控制、杂质谱、稳定性研究等详细的机密信息。OTC 生产商在申报时可以参考供应商的 DMF，但通常需要供应商的授权信（Letter of Authorization, LOA）。虽然 DMF 主要是供应商向 FDA 提交的，但 OTC 生产商需要确保其使用的原料药有有效的 DMF 在 FDA 备案，并且状态是激活的。**关于这一点我会单独整理见系列质量【活性成分与非活性成分合规基本要求】**

三、法规依据

FDA 对 OTC 药品的管理主要遵循药品现行良好生产规范（CGMP），其法规依据主要集中在《美国联邦法规汇编》第 21 篇第 210 和 211 部分（21 CFR 210 & 211）。这些法规对所有药品（包括 OTC 药品）的生产和质量控制具有强制性约束力。

- 21 CFR 211.84 - 原材料、包装材料的检验与批准：这是针对原材料供应商管理最直接和核心的条款。它明确要求：
 - 对每批进货原材料至少进行一次鉴别测试（通常指鉴别试验）。

- 如果接受供应商的分析证书（COA）来代替全部或部分检验，必须建立并记录供应商验证的程序：包括对供应商检验结果的定期验证，并且这些记录必须保存。
- 要求物料从批准的供应商处采购，并建立相应的批准名单和控制系统。
- 21 CFR 211.22 - 质量部门的职责：要求质量部门（QC/QA）有责任批准或拒绝所有原材料，并必须审核生产记录以确保没有错误发生。这意味着质量部门必须深度参与供应商的批准和管理。
- 21 CFR 211.100 - 生产过程的控制 & 21 CFR 211.110 - 中间体和 API 的取样与检验：这些条款要求对生产工艺进行控制，自然也延伸到对提供原材料的供应商的可靠性提出要求。
- FDA 合规政策指南（CPG）和警告信：FDA 会通过其官方文件（如警告信）揭示其当前的检查重点和常见的缺陷。近年来，数据完整性、供应商管理的有效性等都是高频问题。

四、OTC 生产商常见缺陷与警告

根据 FDA 发布的警告信，OTC 生产商在原材料供应商管理方面常出现以下问题：

- 无效的质量部门：质量部门未能充分履行其职责，过度依赖供应商的 COA 而未进行必要的验证。
- 进料和组分检验不足：未能对进货原材料进行充分的检验，特别是未能至少进行一次鉴别测试。
- 供应商审核与批准流程缺失：缺乏对供应商的全面评估和持续监控，没有建立稳健的供应商批准程序
- 变更控制不力：未对供应商或其物料的变更进行充分的评估、验证和文档记录。

五 实用建议

为了有效管理 OTC 原材料供应商并确保符合 FDA 要求，你可以考虑以下步骤：

- 建立严格的供应商遴选程序：在选择新的原材料供应商时，进行全面的资格评估。这应包括对其 GMP 合规状况（如是否有 483 表或警告信历史）、质量体系、生产设施、变更控制系统和稳定性数据等的评估。
- 执行定期审计：
 - 现场审计：对关键原料的供应商，尤其是高风险原料（如 API、关键辅料）的供应商，应定期进行现场质量审计。
 - 文件审计：对于较低风险或已通过审计的供应商，可定期进行文件审计，要求其提供更新的质量文件、变更记录、年度质量回顾等。
 - 签订详尽的质量协议：这是一份非常重要的文件，应明确规定双方的质量责任，包括规格标准、检验方法、沟通流程、变更控制要求、杂质控制、违约责任等。
- 实施稳健的进货检验控制：

- 即使接受供应商的 COA，也必须制定验证计划和频率（例如，每 X 批进行一次全检，或定期进行特定项目的检验），以验证其数据的可靠性。
- 绝不能省略至少一次的鉴别测试。
- 建立供应商绩效监控体系：定期评估供应商的交货准时率、质量合格率、沟通响应速度等关键绩效指标（KPI），并基于评估结果决定是否继续合作或增加审计频率。
- 完善的文档记录：“未记录即为未发生”是 FDA 检查的金科玉律。确保所有供应商相关的活动，包括资质证明、审计报告、质量协议、通信记录、检验记录、绩效评估等，都有详细、准确的归档，并易于检索。
- 积极应对 FDA 检查：FDA 可能会扩大无通知的飞行检查范围。因此，确保你的供应商管理记录随时处于可审查状态。熟悉检查结果的分级（NAI, VAI, OAI）并制定相应的应对策略。