

疫苗生产企业的管理评审和自检的区别与联系

王晔, 陈晓燕, 钱正旭* (成都生物制品研究所有限责任公司, 成都 610023)

摘要 目的: 识别、探究疫苗生产企业质量管理工作中的管理评审和自检的区别与联系, 指导企业在生产经营管理过程中有效运用管理评审和自检这两种措施, 达到提升质量管理水平的目的。方法: 用差距分析方法对照ISO 9001和《药品生产质量管理规范》(2010年修订), 分析疫苗生产企业的管理评审和自检的区别与联系。结果: 疫苗生产企业的管理评审和自检在审核主体、审核要素与依据、组织实施人员、报告内容和输出程度方面存在差异, 同时二者都是企业质量管理的重要内容, 相互促进、互为补充。结论: 管理评审和自检是企业自我监督、自我完善的重要举措, 有效将二者结合起来才能多层次、全方位地提升企业质量管理水平。

关键词: 疫苗; 管理评审; 自检; 质量管理体系; 体系建设

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2024)03-0320-006

doi:10.16153/j.1002-7777.2024.03.011

The Difference and Connections between Management Review and Self-inspection of Vaccine Manufacturers

Wang Ye, Chen Xiaoyan, Qian Zhengxu* (Chengdu Institute of Biological Products Co., Ltd., Chengdu 610023, China)

Abstract Objective: To achieve the purpose of improving the quality management level by identifying and exploring the differences and connections between management review and self-inspection in the quality management of vaccine manufacturers, and guide manufacturers to effectively implement management review and self-inspection in production and operation process. **Methods:** Compared with ISO 9001 and Good Manufacturing Practice (revised in 2010), the gap analysis method was used to analyze the differences and connections between management review and self-inspection of vaccine manufacturers. **Results:** There were differences between the management review and self-inspection of vaccine manufacturers in terms of audit subjects, audit elements and basis, organization and implementation personnel, report content and output content, but at the same time, both were important aspects of manufacturers quality management, which should be promoted and complemented each other. **Conclusion:** Management review and self-inspection are important measures for manufacturers self-supervision or self-improvement. By effectively combining the two in management activities, manufacturers can enhance the level of quality management in a multi-level and in all aspects.

Keywords: vaccine; management review; self-inspection; quality management system; system construction

2019年以来,受疫苗安全事件和突发公共卫生事件的影响,国家密集出台了与疫苗研发、生产、质量管理相关的法律法规,持续完善我国疫苗监管体系对疫苗生产质量的要求更为严苛,质量管理监管力度更大,行业准入门槛更高。同时,公众的健康意识和防范意识也推动着疫苗行业的发展。这些变化共同促进了我国疫苗生产企业的兼并、整合和质量管理体系的优化、提升。管理评审和自检正是企业自我监督、自我完善、不断改进质量管理体系的主动行为和重要手段^[1-12]。管理评审辅助企业不断完善质量管理体系,自检促使企业发现生产经营管理活动中的不足,二者既有区别,又有联系^[13-17]。

“管理评审”一词来源于ISO 9001,要求最高管理者对企业的质量管理体系进行评审,通过调配资源、持续改进,保证体系自身的适宜性、充分性和有效性,确保其与企业战略方向保持一致。虽然ISO系列质量管理体系标准不属于《药品生产质量管理规范》(Good Manufacture Practices, GMP)范畴,没有强制执行要求,但作为全球质量管理体系通用标准,对制药企业有着不容忽视的影响,其核心理念已融入药品监管科学当中,是《药品GMP指南》的重要参考。在2023年4月发行的第二版《药品GMP指南》“质量管理体系”分册第四章“质量保证要素”中增加了“管理评审”的内容。在2021年发布的世界卫生组织(World Health Organization, WHO)技术报告系列No.1033附录4《数据完整性指南》中,将管理评审作为独立章节强调管理层对企业计算机化系统、纸件系统数据完整、合规应负的责任。国际人用药品注册技术协调会(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)发布的《Q10药品质量体系》中提出管理评审与变更管理、纠正预防措施、工艺表现和产品质量监控是构成药品质量体系的四大要素。虽然ISO 9001、各类指南以及ICH对药品生产企业而言不具有法律强制力,但管理评审作为疫苗生产企业高层管理者及时全面了解产品生产、产品质量及体系运行现状、捕捉市场机遇、防范隐患的有力措施,是疫苗生产企业质量管理体系顶层设计中不可或缺的要素。

无论是美国FDA、欧盟药品监管机构、WHO

发布的相关规定,还是我国的GMP,以及我国国家药品监督管理局颁布的《药品生产监督管理办法》,都对企业“自检”提出了明确规定,要求药品生产企业每年定期组织有检查资质的人员对企业的机构与人员、厂房与设施设备、物料与产品、质量控制与质量保证等影响产品质量的GMP要素开展相对独立、系统、全面的检查,是需要包括疫苗生产企业在内的制药企业必须强制实施的管理要求,具有法律约束力。企业通过自检,评估其生产活动是否符合相关法规要求,保证疫苗产品质量稳定可靠,避免违规事件的发生和发展^[18]。因此,自检是疫苗生产企业质量管理活动的必备措施和必须环节。

管理评审侧重于对企业质量管理体系的评价,符合我国药品监管机构对疫苗生产企业质量体系化管理的要求;自检侧重于对企业具体生产、检验、质量管理活动的审查,是企业持续确认自身GMP符合性的一项措施。遗憾的是,目前仍有部分企业因对“管理评审”和“自检”理解不充分、不到位,导致实施过程中将二者混淆,未能发挥其应有作用,而错失提升企业质量管理水平的机会^[19-27]。本研究结合疫苗企业生产经营管理实际情况,识别、探究企业质量管理工作中管理评审和自检的区别与联系,指导企业在生产经营管理过程中正确、有效地运用“管理评审”和“自检”两种措施,以帮助企业始终保持行业竞争力。

1 管理评审与自检的区别

1.1 审核主体不同

管理评审要求企业的最高管理者对质量管理体系进行评审,审核对象是“体系”,审核重点是质量方针、质量目标、管理组织架构、资源配置及管理方式等顶层要素。疫苗生产企业在开展管理评审时,需重点评价现有质量管理体系是否与内外部因素、相关方(例如国家药品监督管理部门、疾控中心和疫苗接种机构)的要求和期望相适宜,是否能够及时响应各因素和相关方的动态变化;需重点评价企业质量管理体系在响应上述变化时厂房设施设备、技术及人力资源的充分性;需重点评价企业质量管理体系是否能够实现质量方针确定的预期结果和质量目标绩效情况,即现有体系的有效性;需重点评价企业从组织战略、质量方针、质量目标,到质量管理体系的具体活动是否能够保证自上而下

的一致性。通过评价,最终确定企业的质量管理体系是否有改进的需要以及如何改进,进而促使企业管理体系持续满足顾客及相关方的要求,达到预期目标,确保企业具有应对未来需求和变化的能力。

自检要求企业质量管理部门组织具备资质的人员对其机构与人员、厂房与设施设备、物料与产品、确认与验证、文件管理、生产管理、质量控制与质量保证、委托生产与委托检验、受托生产、产品发运、药物警戒、投诉与召回等生产经营活动进行审核。疫苗生产企业在开展自检时,一方面需确认《药品管理法》《疫苗管理法》以及GMP等法律法规、规范在企业内的落实情况;另一方面需确认企业质量管理要素和各级程序的执行情况,发现其运行绩效的不足。自检围绕的是企业质量管理活动执行情况,关注的重点在于“符合性”“合规性”方面的问题。通过自检,企业可以及时发现缺陷和隐患,确保疫苗产品质量稳定可靠,避免违规事件的发生和发展。

管理评审着眼于体系,而自检聚集于具体活动。举例来说,同样是针对药监机构不断颁布的法律法规,企业在进行管理评审时,重点关注法规差距分析的完成度和有效性,以及质量管理体系的持续适宜性、资源配置的充分性;而在自检时则更关注法规的贯彻情况。在这个示例中,企业通过管理评审评估确认其现有规章制度和资源是否适宜,是否有改进的必要;通过自检确认疫苗生产、质量活动是否按“规定”执行。

1.2 审核要素与依据不同

疫苗生产企业进行管理评审时,需依据ISO 9001、WHO技术报告系列No.1033附录4《数据完整性指南》《药品GMP指南》(第二版)、ICH Q10等的要求,对与质量管理体系相关的内外部因素的变化(例如疫苗监管形势、经济环境、生产技术创新与组织机构调整)、市场和相关方反馈(例如顾客需求和满意度调查、经销商反馈与各级监督管理部门要求)、质量管理体系绩效和有效性情况(例如质量目标指标完成率、产品放行率与纠正预防措施有效性)、资源充分性(例如人力资源配置、人才培养、设施设备保障、计算机化系统配置和保障),以及企业应对风险和机遇所采取措施的有效性等要素进行审核。例如,为应对某一突发公共卫生事件,急需企业的某一疫苗大量上市。

面对这一外部因素变化,企业需评估现有人力资源、设施设备资源、物料供应是否能够满足生产需求,适时调整资源配置和质量目标,把握市场机遇,保障市场供应,提高企业核心竞争力。

随着我国通过WHO的疫苗国家监管体系(National Regulatory Authority, NRA)评估、国家药品监督管理局向药品检查合作计划组织(PIC/S)提出正式加入申请,我国药品监督管理部门对疫苗产品的监管理念和GMP标准也逐步国际化,因此疫苗生产企业在符合国内GMP的基础上,还需充分考虑欧盟GMP和WHO GMP的要求。就“自检”而言,国内外GMP对检查要素的描述虽略有不同,但基本要求是一致的,都需要覆盖机构与人员、厂房与设施、设备、物料与产品、确认与验证、文件管理、生产管理、质量控制与质量保证、委托生产与委托检验、产品发运与召回等要素,并通过纠正预防措施就发现的缺陷进行整改。

1.3 组织实施的人员不同

由于管理评审的评审对象是“质量管理体系”,企业需站在总体生产、经营及管理的高度,通过评审各业务部门的质量目标绩效、审计检查结果、相关方反馈、资源充分性等具体事项,总体把控企业质量管理体系的实效性、管理过程运行的有效性和疫苗质量状况与变化趋势,明确企业的改进方向。这就需要具有把控疫苗全生命周期过程管理的能力、视角、调动企业内部资源的权利和职责的人员参与评审,因此参加管理评审的人须是企业的最高管理人员。

自检通常由企业质量负责人全面负责、质量管理部门组织,但是最终实施检查活动并提出纠正预防措施建议的是企业内部具有足够资质的人员——自检员。由于疫苗生产涉及生物、工程、医学、计算机等多学科、多领域,且相互交织,这就对疫苗生产企业的自检员资质提出了更高的要求,包括需熟识国内外疫苗行业相关法律法规、规范和指南;具备生产、质量或工程管理经验;具备相关检查领域的专业知识;接受过GMP检查技巧培训并考核合格,能够保持审核判断的独立性和公正性^[28-30]。

1.4 报告内容不同

根据ISO 9001的要求,策划和实施管理评审时需考虑的要素较多,例如以往管理评审所采取措施

的情况、与质量管理体系相关的内外部因素的变化、质量管理体系绩效和有效性、资源的充分性、应对风险和机遇所采取措施的有效性、改进的机会等，其中既有企业实际业务，也有企业根据业绩趋势分析后的主观判定。由于疫苗生产企业组织机构相对庞杂，包含研发、生产、储运、工程、质量等多个业务部门和行政管理部门，应根据各部门业务分工的不同，构建合理的评审框架，同时充分借助能够反映疫苗质量、反映企业质量管理体系运行情况的“质量度量指标”和“质量目标指标”，通过对指标、趋势等数据结果评审企业质量管理体系的持续符合性、有效性和资源充分性，再结合企业的战略目标、药品监督管理部门和疾病预防控制中心（Centers for Disease Control, CDC）等的要求，在考虑评审全面性的基础上，提高评审效率，最终识别改进的方向，确定改进措施。

作为自检结束后对检查情况的总结、评价报告，自检报告通常包括检查范围、检查起止时间、受检部门、缺陷描述、缺陷级别、纠正预防措施建议、整改完成时间和总体评价等内容。报告需逐条描述具体缺陷内容，明确缺陷提出的法规依据或公司规定。在总体评价时，除对当次检查情况进行总结外，更重要的是对检查发现的缺陷按级别、按类别分别进行统计分析，并将其与近3次自检情况进行比较。通过横向和纵向的比对分析，确认公司生产质量管理上的薄弱环节或不良趋势，并通过采取纠正和预防措施及时纠偏，保证疫苗生产质量管理活动符合要求，保证产品质量稳定可靠。

1.5 输出程度不同

管理评审讨论的重点在于可能会对疫苗质量造成影响的关键问题，可能会影响质量管理体系运行的系统问题，或是与企业战略目标不一致的中层搭建和底层支撑问题。因此，企业领导层需要综合评审，分析深层次原因，提出完善管理体系、改进疫苗生产工艺，甚至修订质量方针、目标，重新配置企业资源等既能治标又能治本的较高层次的改进策略。例如对于“某疫苗产品在注册申报时因企业内部沟通不畅而未能按期获得注册批件，导致产品上市延期”的问题，若改进策略定为“重新制定申报计划，加强部门间的沟通”，就不如“凡企业产品涉及注册申报事宜，需成立项目组，由质量保证

部统一部署，每周例会沟通进展”更为有效。管理评审的每项改进措施都应是围绕着适宜性、充分性和有效性对企业质量管理体系进行纠偏和提升。

企业自检时关注的重点是各项生产、质量等检查要素的“符合性”，即检查各要素与法律法规、国内外药品生产质量管理规范是否相符；检查车间现场、设施设备、人员操作、记录、标识等与企业文件规定、产品注册标准、工艺规程是否相符，例如生产人员的操作步骤、动作是否符合企业的生产操作程序；检查关键设备是否按程序规定按期完成了校验和维保工作，原辅材料、产品的仓储管理是否符合《药品经营质量管理规范》或企业规定。虽然自检过程多是“就事论事”的指出不足，但这并不意味着自检不能提出体系方面的问题，对于管理层面的问题或者较为普遍、多发的问题，也应进行根本原因分析、评估风险并进行系统性整改，不同生产车间相互借鉴、举一反三，有效指导企业内部各疫苗产品间的质量一体化建设。

2 管理评审与自检的联系

2.1 管理评审与自检相互促进

管理评审和自检是企业质量管理体系的一部分，是企业自我监督、主动改进的重要方法，而且在实施过程中，管理评审和自检工作又起着相互促进、相互监督的作用。

企业在管理评审时通过回顾分析自检完成率、自检缺陷整改按时完成率、自检缺陷平均数等与自检活动相关的质量指标完成情况，以及自检资源的充分性，确认自检引发的纠正预防措施的执行情况，确认质量管理体系是否能够保证自检活动被有效执行。必要时，企业可以调配更多的财力和人力资源，通过专项培训、资质考核，建立一支高素质的自检员队伍，以持续满足监管部门对疫苗生产过程中内部审计活动的最新期望。

自检时，通过检查各部门管理评审活动是否符合企业相关规定和审核以往评审改进项的整改落实情况来确认管理评审工作是否可以自上而下地被贯彻执行。例如自检发现某疫苗生产部门未按规定对所涉全部事项进行评审，则应通过纠正措施对遗漏的事项进行补充评审，并评估遗漏风险。因此，通过自检活动可以确认并提高管理评审的充分性和有效性，保证最高管理层能够全面掌握产品质量信

息,及时了解部门需求和问题。

2.2 管理评审与自检互为补充

自检时,自检员更多的是关注“人、机、料、法、环、检”在企业生产经营管理活动中的具体落实情况,虽然也会提出质量管理、生产管理等体系方面存在的不足,但着眼点往往是一个或多个“点”,提出的纠正预防措施建议也是针对这个“点”。管理评审时,企业管理层关注的重点是现有质量管理体系是否适应生产力的发展,是否需要改进,是否需要提供更多资源,着眼点是一个“面”,解决的往往是更深层次的问题,是一系列的问题。虽然自检是“点”,管理评审是“面”,但其着眼点都是“不足”,出发点都是“持续改进和不断完善”。正是“点”和“面”的有力结合,才能保证企业的生产经营管理由“点”到“面”地持续改进,跟上国内外疫苗生产企业飞速发展的脚步。

3 结果与讨论

同为疫苗生产企业提升质量管理水平重要措施的管理评审和自检,既有区别也有联系。一方面,管理评审和自检在审核主体、审核要素与依据、组织实施人员、报告内容、输出程度几方面有所不同:管理评审是企业管理层对顶层要素的适宜性、充分性、有效性,及其与公司战略方向的一致性的评价、审核,关注的是“未来”,解决的是“体系”存在的不足;自检是自检员对中低层要素是否符合国内外法律法规、指南或企业规定的检查和确认,关注的是“过去和现在”,解决的是具体生产经营管理活动中已经存在的问题。另一方面,管理评审和自检是质量管理的两大要素,是企业质量管理体系的重要内容,二者相互促进:在自检时通过确认各部门、各层级管理评审工作的符合性和改进项落实情况,保证企业管理评审的充分性和有效性;在管理评审时通过分析自检活动相关质量指标完成情况,确认自检活动的执行有效性。同时,管理评审和自检可以促使企业及时、主动地发现生产经营活动以及质量管理体系中的不足和隐患,由点到面地提升企业质量管理体系。疫苗生产企业只有在认清管理评审和自检的区别与联系的基础上,才能真正发挥出二者对企业质量管理体系持续有效、不断完善的推动作用,达到多层次、全方位提升质量管理体系的目的,实现顺应市场需求、持续

输出高质量疫苗产品的企业愿景。

参考文献:

- [1] 孙婷. 如何开展质量监督机构的质量体系管理评审工作[J]. 现代国企研究, 2016(14): 92-93.
- [2] 王以锋. 法定检定机构如何开展管理评审[J]. 中国质量监管, 2022(4): 74-75.
- [3] 刘宗梅, 孙金萍. 如何提高管理评审在质检机构的重要作用[J]. 化工管理, 2016(32): 69.
- [4] 李睿, 缪宁梅, 曹玲. 疫苗实验室管理评审多层输入模式的构建与实践[J]. 中国药学杂志, 2021, 56(18): 1456-1458.
- [5] 张少兰. 药品经营企业GSP实施中质量管理体系内审的应用与实践[J]. 中国药业, 2017, 26(2): 85-88.
- [6] 梁庆香, 冉晓敏, 蒙晓晖. 疾控中心管理评审结果分析与体会[J]. 中国卫生质量管理, 2016, 23(2): 101-103.
- [7] 宋妍, 付艳敏. 管理评审在食品药品检测实验室质量管理体系运行中的作用[J]. 中国药事, 2015, 29(4): 374-377.
- [8] 崔敏. 管理评审在食品药品检测实验室质量管理体系运行中的作用[J]. 现代食品, 2021(24): 124-126.
- [9] 吴亦民, 杨大锁, 张明, 等. 内部审核是质量管理体系有效运行的关键[J]. 中国卫生质量管理, 2010, 17(3): 71-73.
- [10] 毕言锋. 检验检测机构有效开展内部审核工作探讨[J]. 中国检验检测, 2021, 29(4): 72-74.
- [11] 于欣. 关于综合性药品检验机构质量管理体系内部审核的探究[J]. 中国药事, 2020, 34(3): 311-314.
- [12] 李丹萍, 陈燕, 袁军, 等. 我国疫苗批签发检验机构实验室质量管理体系建设研究[J]. 中国药学杂志, 2021, 56(18): 1453-1455.
- [13] 陶亚娟. 浅谈质量管理体系内审和管理评审的实施[J]. 中国检验检测, 2020, 28(4): 71-73.
- [14] 刘琼. 食品检测实验室内部审核和管理评审的区别与作用分析[J]. 食品安全导刊, 2019(21): 37.
- [15] 郭晓辰, 周伟, 邓月金, 等. 地质实验室质量管理体系内部审核与管理评审[J]. 实验室研究与探索, 2022, 41(11): 287-291, 297.
- [16] 陈智勇, 薛辉. 企业质量管理体系内审和管理评审有效性探讨[J]. 质量探索, 2014, 11(12): 50-53.
- [17] 刘恒. 简述农产品检验检测实验室中管理评审与内部审

- 核的差异[J]. 新农业, 2022 (7): 85-86.
- [18] 中华人民共和国卫生部. 中华人民共和国卫生部令第79号 药品生产质量管理规范(2010年修订)[S]. 2011: 61-62.
- [19] 刘华, 魏莉, 刘卫平, 等. 药品批发企业质量管理体系运行中内审问题分析与对策研究[J]. 中国药事, 2020, 34 (3): 302-305.
- [20] 师帅. 白酒企业质量管理体系内部审核员的管理与创新培养模式探究[J]. 酿酒, 2022, 49 (5): 125-127.
- [21] 赖新传. 浅谈实验室质量管理体系管理评审存在的问题及对策[J]. 中国标准化, 2019 (14): 155-156.
- [22] 傅武良, 张双凤. 提高实验室质量管理体系管理评审有效性的实践与探索[J]. 中国卫生检验杂志, 2011, 21 (9): 2329, 2331.
- [23] 李磊, 姜华, 刘化玲. 实验室管理评审有效性改进浅析[J]. 质量与认证, 2023 (2): 68-70.
- [24] 赵云玲. 实验室管理评审和内部审计中存在的问题及对策[J]. 中国计量, 2014 (12): 47-49.
- [25] 扈悦文, 赵伟. 再谈管理评审与企业经营[J]. 中国管理信息化, 2020, 23 (5): 115-116.
- [26] 王乔, 王怀栋. 关于实验室管理评审存在的问题及对策研究[J]. 起重运输机械, 2020 (3): 94-96.
- [27] 杨敬磊. 质量管理体系实施的常见问题与处理[J]. 中国计量, 2019 (12): 67-70.
- [28] 杨大锁, 吴晓明. 发挥内审员在持续改进医院质量管理体系中的作用[J]. 江苏卫生事业管理, 2014, 25 (5): 41-43.
- [29] 刘现收, 张莹, 邹虹. 浅论质量管理体系内审和内审员[J]. 科技信息, 2010 (18): 763, 765.
- [30] 周红丽, 李洪瑞. 内审员在质量管理体系内部审核中的作用[J]. 护理管理杂志, 2004 (9): 20-21.

(收稿日期 2023年8月20日 编辑 李亚徽)