肝素类药品生产现场核查常见问题分析与探讨

Analysis and Discussion of Common Problems in the Pre-approval Inspection of Heparin Drugs

胡小娟
（国家药品监督管理局食品药品审核查验中心，北京 100044）

HU Xiaojuan
（*Center for Food and Drug Inspection of NMPA, Beijing 100044*）

摘要：文章对近年肝素类药品现场检查中发现的问题进行梳理与分析，总结出肝素类药品注册现场核查中的常见问题，并提出改进建议，以期为肝素类药品注册申请人及生产企业进一步做好生产质量管理提供参考，同时也为肝素类品种的注册生产现场核查提供借鉴，促进其质量和管理水平的提升。

关键词：肝素；核查常见问题；探讨与建议

中图分类号：R95　　**文献标志码**：C　　**文章编号**：1001-8255(2023)04-0617-05

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.04.020

肝素类药品是临床常用的抗凝血药及溶栓药，肝素（heparin）及低分子量肝素（low molecular heparin，LMWH）等均被纳入《国家基本药物目录》《世界卫生组织基本药品标准清单》[1—2]。肝素因从肝脏中发现而得名，是动物体内一种天然抗凝血物质，存在于肥大细胞中，现在主要从牛或猪的小肠黏膜、肺等组织中提取。符合《中华人民共和国药典》要求的肝素原料药系自检疫合格的猪肠黏膜中提取的硫酸氨基葡萄糖钙盐或钠盐，是由不同相对分子质量的糖链组成的混合物，相对分子质量 8 000 ～ 30 000[3—4]。LMWH 是以肝素为原料，采用不同的解聚方法制得的、未被完全定性的一系列复杂的寡糖混合物[5]。LMWH 和肝素母体相似，相对分子质量 3 000 ～ 8 000[6—7]。2021 年肝素类药品的国内医院销售额高达 104 亿元，随着人口老龄化、心脑血管疾病等发病率不断上升，肝素类药品的市场规模和临床价值有望持续上升[8—9]。

按照原国家食品药品监督管理总局 2003 年发布的“关于药品注册管理的补充规定”[10] 要求，包括肝素、LMWH 及其注射剂在内的多组分生化药，均按化药注册管理；药品注册现场核查也按照化药的相关要点核查和判断。与传统的化学结构明确的小分子药物不同，肝素类药品作为多组分生化药，原材料来自动物组织，成分复杂，本身具有化学成分异质性及相对分子质量多分散性的特点，很难完全表征其复杂的结构特性[11—12]。另一方面，其注射给药方式的不良反应一直居高不下，如 2021 年《国家药品不良反应监测年度报告》[13] 所述，在所有给药方式中，注射给药涉及的不良反应或事件报告占比高达 55.3%。因此，强化肝素类药品的生产质量管理具有重要的现实意义。

本研究从药品注册现场核查出发，整理了我国近几年在肝素类药品注册生产现场核查中发现的问题，分析、识别出常见问题并提出改进建议，旨在为肝素类药品注册申请人及药品上市许可持有人进一步提升其生产质量管理水平，并为药品检查员高效展开核查工作提供参考与借鉴，以促进肝素类药品质量不断提升。

1　肝素类药品注册核查的基本情况

本研究对 2018 年至 2021 年由国家药品监督管理局食品药品审核查验中心组织检查的肝素类药品进行分析，包括 19 个原料药和 36 个规格仿制药注

收稿日期：2022-08-12

作者简介：胡小娟（1986—），女，硕士，工程师，从事药品检查和药品质量管理。

E-mail：hxj2010@126.com

射剂。核查品种涵盖了临床上常用的依诺肝素钠注射液、那屈肝素钙注射液、达肝素钠注射液及其原料药等。为核实动物来源的起始物料控制情况，原料药核查过程中还对多家国内肝素粗品生产企业进行了延伸现场检查。这 4 年的肝素类药品注册核查过程中未发现真实性问题，核查缺陷共 291 项，其中原料药 138 项，制剂 153 项。按照核查缺陷对应的 GMP 条款出现频次进行统计，核查缺陷分布如图 1 所示。进一步分析表明，各方面的核查缺陷常相互交织、相互影响，例如质量控制和质量保证常与文件的制定和执行相关，确认与验证常与风险评估、共线评估、清洁验证相关联。从所发现问题的角度分析，文件和记录、质量控制和数据可靠性、确认与验证、无菌保证等方面的问题依然比较突出。此外，原材料控制方面的问题也值得关注。

2　核查常见问题分析

肝素类品种作为按化药管理的多组分生化药品，总体也有传统化药在文件和记录管理、质量控制和数据可靠性、确认和验证、无菌保证等方面的共性问题，但其表现形式更加多样。同时，也存在动物来源原材料源头控制困难的个性问题。

2.1　文件和记录管理方面

文件是质量保证系统的基本要素。企业必须有内容正确的书面标准、规程及记录等文件，以便质量管理和控制的要求、方法得以正确传递。记录是指在研制、生产等活动中通过 1 个或多个数据记载形成的、反映相关活动执行过程与结果的凭证，也是注册核查真实性、一致性的重要依据[14—15]。核查中常见问题如下。

①文件制定不规范、操作性不强。如某文件中规定“制剂车间注射用水的取样方式和取样点见 7.1.7 项表 6”，但该规程中实际没有“7.1.7 项”。回收溶剂、树脂、盐等溶剂和物料质量标准未根据验证情况、厂家或行业标准进行更新。效价嫌疑异常值的筛查方法为目视，但未对如何判定异常值进行规定；相对分子质量及相对分子质量分布的检测采用分子排阻色谱法进行手动积分参数设置，但未根据验证数据确定或规定手动积分参数的设置要求。分析方法验证方案内容不全，如有关物质检测中的硫酸皮肤素与多硫酸软骨素检验方法中未确认检测限，部分项目没有接收标准。

②生产记录未按照工艺要求设计、记录不完整。

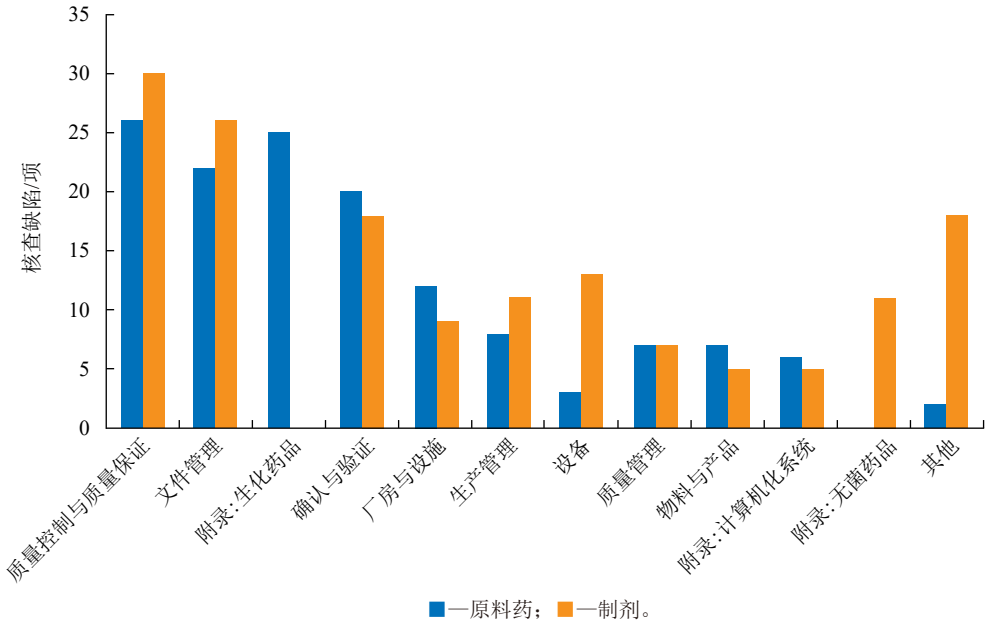


图 1　2018 年至 2021 年肝素类药品注册现场核查中的核查缺陷情况

Fig.1　Inspection Defects of Heparin Drugs in Pre-approval Inspection from 2018 to 2021

如工艺规程规定了粗品酶解和氧化时对搅拌、静置操作的时间要求，但批生产记录中没有相关记录；病毒灭活验证等样品无取样记录；仅对起始原料的领料、发放进行了确认，其他物料的领料情况未纳入批生产记录；批生产指令中投料量按效价计，实际领料按质量计，缺少二者换算的计算记录，不利于复核等。还有检验记录中未记录检测所使用的仪器、对照品溶液的稀释过程、样品处理和实际控制参数等。上述记录的不完整，将导致保证产品生产、质量控制和质量保证的活动不便追溯或无法追溯。

2.2 质量控制和数据可靠性

关键批次的实验数据是评价药品符合要求、质量可控的重要指标，其数据的可靠性直接影响到对药品优劣的判断[15]。核查中的典型问题如下。

①偏差管理不到位。如工艺验证中氢氧化钙的用量超出物料平衡范围，在第 1 批中出现后，原因分析不深入，导致纠偏措施不够有效，同样的问题在第 2 批、第 3 批中重复出现。现场检查录相发现车间某操作工于 2018 年 1 月 17 日上午，忘记对某原料药总混机进行“1.5 h 关机”的操作，未按要求如实记录并主动报告偏差。某注射液罐装数量为 48 960 支，取样 110 支，进入下道生产工序灯检时，灯检机接收的数量为 48 486 支，未记录另 364 支产品损失的情况，而企业未对该偏差进行调查。

②检验放行不规范。如某企业将《欧洲药典》中肝素钠的质量标准用于国内注册产品，此标准较《中华人民共和国药典》少了相对分子质量与相对分子质量分布、炽灼残渣和重金属项目，核苷酸检验限度也更宽。某树脂按照全检报告合格的结论放行使用，但核查发现该全检报告书比对应的质量标准缺少体积总交换容量项目。1,6- 脱水衍生物等部分检验方法尚未完成转移，而原料等已检验放行。游离硫酸根等部分放行检验使用研发仪器，类似的共用仪器就低管理。对照品及对照品溶液超效期使用，标准品溶液、对照品溶液的使用时间较长，未规定有效期。

③稳定性试验管理存在问题。如产品生产后半年开始检验，1 个月后完成检验开始进行稳定性试验考察，此时产品的 pH 值较中间产品检验时明显下降，却以下降后的 pH 值作为稳定性 0 月数据，进行稳定性趋势分析。对于药品稳定性试验箱，相对湿度低于下限时无报警提醒，且设备中温湿度记录仪每 3 h 打印 1 个数据，类似异常情况无记录，也不便追溯。长期稳定性留样剩余产品的物账不符，检验剩余样品无法追溯等。

④企业未采取有效措施来确保数据可靠。如 HPLC 等分析仪器的分级管理制度形同虚设，所有试验人员均有删除数据、更改数据、手动积分的权限；部分仪器的审计追踪功能未开启或开启不全，时间可修改；用于原料药效价检测放行的紫外分光光度计不具有审计追踪功能，检测结果仅有纸质记录；部分冻干、离子色谱等结果的单机版数据丢失；备份操作不规范，原始数据复制后被删除。申报资料数据与原始记录不一致。

⑤肝素类药品的研究和质量控制中委托情况比较普遍，如抗凝等效研究、体外免疫原研究、脂质研究、基因检查、肝素粗品制备物料检验等。核查发现部分企业尚未建立委托研究的管理制度，委托协议未明确数据可靠性责任，未对受托单位的质量管理和数据可靠性管理能力进行评估或确认。此外，部分物料检验报告书中的结果为引用厂家检验结果或委托检验，但未在报告书中说明此情况。

2.3 确认和验证

确认和验证是企业商业化生产条件的重要判断依据。企业应当确定需要进行的确认或验证工作，以证明有关操作的关键要素能够得到有效控制[16]。核查常见的问题如下。

①风险评估不充分。如未将中间产品质量属性纳入工艺关键质量属性（CQA）或关键工艺参数（CPP）风险评估报告，对内毒素、苯甲醇等部分质量属性评估为非关键的依据不充分。产品 CQA 及 CPP 评估缺乏对应性，如那屈肝素钙中 N-NO 检测项目，未将紫外光照强度作为关键控制参数进行控制和记录。回收溶剂风险评估中的质量回顾数据显示超趋势，未依据评估结果采取相应的措施确保产品的质量。缺少对相应数据的整体分析和评价。

②设备方面存在未结合产品确认装载方式、在板层均匀性最差点确认冻干效果等问题。未详细规

定验证取样的具体方案，如取样位置和方法。未对色谱工序柱压、紫外吸光度、浓度、过柱终点进行确认。验证报告缺少色谱柱填料材质、孔径、质量状况的确认内容。未对故障转移设备进行相应的性能确认。清洁验证时取样位置不具有代表性，未对不便取样、难以清洁的位置进行取样。

③工艺验证方面，未验证中间产品存放时限和冻干真空度控制范围等。对于具引湿性的产品，工艺验证未覆盖最差条件。未针对配液罐搅拌转速、灌装速度等参数增加额外取样，报告中未汇总确认的生产工艺参数。工艺验证中未验证配料工序的搅拌时间，检漏真空度变更未经确认。工艺验证及动态生产批记录中，对中间体的取样操作缺乏准确描述，且未对中间体取样后是否充氮进行风险评估及验证。

2.4 无菌保证

肝素原料药不耐高温，制剂产品通常采用部分或者全部无菌操作的工艺。生产前的状态，过程中的人员、设备、物料、环境、操作都将对产品的质量产生影响。核查中常见的问题包括以下内容。部分肝素注射剂生产企业存在最终灭菌产品与非最终灭菌产品共线或含活性炭和不含活性炭生产工艺共线生产的现象，共用设备的最差条件选择不合理。培养基模拟灌装验证报告内容不完整，无灌装后培养基 14 d 培养记录。培养基无菌灌装模拟试验中灌装量为 0.5 mL，未考虑新引入产品的规格，也未进行相关风险评估。部分企业的无菌操作不规范，如装配过程中操作员多次开门，并接触到限制进入屏障系统 (restricted access barrier systems，RABS) 门内表面，未在装配结束后及时消毒。操作员多次出现触摸双层呼吸袋外层和开门操作后，手部未消毒就进行装配灌装设备的操作。灌装操作过程中，人员动作较快，装配遗留的呼吸袋等垃圾未及时清理。环境监测限度和监测不合理，如 BMS 系统实际设置的报警限与文件规定 A 级悬浮粒子警戒限不符，高于文件要求，且沉降菌、浮游菌的偏差管理数据采用平均值法，未规定单点监测标准。灭菌后容器具取出期间未动态监测 A 级区的悬浮粒子、沉降菌，无菌装配期间未动态监测 A 级区的沉降菌。此外，还存在以下情况：洗瓶用注射用水的回收水未制定监控标准，无验证数据支持回收水是否符合纯化水标准，C 级区的工器具灭菌后的效期规定缺少验证数据支持等。

2.5 动物来源的原材料控制

肝素类药品的原材料为检疫合格的健康猪小肠。目前仅几家企业将小肠至肝素粗品的生产纳入到原料药生产工艺中，绝大多数肝素类药品生产企业以外购起始物料（如肝素粗品、肝素离子交换后树脂）来生产原料药。为保证原材料供应，起始物料来源常常有几十家，部分还涉及国外供应商，数量多、情况复杂。现场核查发现，药品生产企业或多或少都存在供应链管理不足和供应商管理人员未能有效履职的情况。常见问题如下。未监督肝素粗品供应商按协议要求进行工艺验证、清洁验证，验证批量、批次应符合协议要求。未关注肝素粗品供应商的变更情况以保障产品质量的持续稳定，如某供应商于 2020 年变更了阴离子交换树脂的生产商；新增小肠供应商，储运方式和时长发生变化，未进行再评估或验证；某供应商生产批量增加了 2.6 倍。供应商文件规定不合理、缺少依据或者实际控制与文件规定不符，如按规程清洗后设备中有明显残留；重复回收使用的乙醇、树脂的使用效期缺乏依据；蛋白酶粉等物料质量标准规定应进行全检，实际每批到货仅进行鉴别检验，其他检验项目每年委托全检 1 次。供应商未将原材料来自健康合格猪小肠的证明性材料纳入粗品肝素的放行记录。猪小肠的运输、保存条件及时限管理缺少依据，储运过程缺少温度监控，缺少运输、交接、入厂接收检查情况的追溯性记录。

3 探讨与建议

2020 年 7 月 1 日生效的《药品注册管理办法》将“逢审必查”的核查模式调整为基于风险开展核查，以后企业接受注册现场检查的频次将明显减少，良好的质量管理及既往接受检查的记录，将帮助企业更快地将产品推向市场。此外，药品注册核查不是全体系的 GMP 检查，其主要目的是核实申报资料的真实性、一致性以及药品上市商业化生产条件等 [17]。因此，本研究中归纳的注册核查中出现的

常见问题，不一定是药品生产管理的常见问题。希望相关药品申请人或生产企业，借此了解肝素类药品接受注册核查的现状，从中吸取经验，在产品研制、生产中少走弯路，查漏补缺，完善质量管理体系。

肝素作为多组分生化药品，其动物来源的原材料是全生命周期管理的基础和难点之一。源头多、情况复杂，生产商不受GMP规范直接约束，管理水平参差不齐。建议注册肝素药品的申请人或生产企业做到以下几点。①与供应商明确质量管理责任，要求供应商参照生化药品附录管理。②定期现场审计，关注质量协议和文件中约定的事项是否严格落实，关注影响产品质量的变更，并监督出问题的环节整改到位；对于检验和管理不足的企业，要有针对性地进行培训和指导，使其能持续生产出符合要求的产品。③严格落实每批物料的入厂检验与放行使用，确保符合质量要求。④对于新增供应商应严格把关，按程序进行评估、验证、稳定性考察等，完成整个程序后再将其纳入合格供应商名单中。

在药品注册现场核查中，检查员可以根据检查资料，结合上述常见问题及探讨，高效识别出核查关键点，有针对性地开展现场核查，进一步提升检查实效。

参考文献：

[1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国家基本药物目录(2018年版)[EB/OL]. (2018-10-25)[2022-05-20]. http://www.nhc.gov.cn/wjw/jbywml/201810/600865149f4740eb8ebe729c426fb5d7.shtml.

[2] World Health Organization. The Selection and Use of Essential Medicines[EB/OL]. (2015-01-30)[2022-05-20]. https://list.essentialmeds.org/files/trs/NYoeKtlFYadb2HI1fdNfOyiluryY0W3EHufAfotP.pdf.

[3] 刘世霆. 低分子量肝素生物类似药的免疫原性及监管[J]. 临床药物治疗杂志, 2022, **20**(1): 25-29.

[4] 陈茹茹, 罗厚将, 杨 军. 低分子量肝素作用机制及临床应用研究进展[J]. 中国现代医生, 2021, **59**(6): 182-186.

[5] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 低分子量肝素类仿制药免疫原性研究指导原则(试行)[EB/OL]. (2021-08-06)[2022-05-20]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/a1e54c92b783ada76ec4d93ce7ef53d0.

[6] 石 靖, 陈 思. 低分子量肝素仿制研究技术要求和监管理念的进展[J]. 国际药学研究杂志, 2018, **45**(11): 852-857.

[7] 柳晓芳, 崔慧斐. 低分子肝素仿制药一致性研究法规现状[J]. 食品与药品, 2013, **15**(5): 353-357.

[8] World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected[EB/OL]. (2020-03-13)[2022-05-20]. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf?sfvrsn=bc7da517_2.

[9] 中航证券. 共给修复, 静态花开—肝素行业深度报告[EB/OL]. (2020-11-06)[2022-03-16]. https://pdf.dfcfw.com/pdf/H3_AP202011111428204038_1.pdf?1605105206000.pdf.

[10] 国家食品药品监督管理总局. 关于药品注册管理的补充规定[EB/OL]. (2003-12-23)[2022-05-20]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20031223010101201.html.

[11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 多组分生化药注射剂基本技术要求(试行)[EB/OL]. (2008-01-10)[2022-05-20]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=8e9471dc62ccc98db209ece7a5ceb5ff.

[12] 陈立勋, 李 丽, 韩鸿璨, 等. 从监管视角的差异认识低分子肝素注射剂仿制的技术要求[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, **34**(23): 2796-2800.

[13] 国家药品监督管理局. 国家药品不良反应监测年度报告(2021年)[EB/OL]. (2022-03-30)[2022-05-20]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ypblfytb/20220329161925106.html.

[14] 国家药品监督管理局. 药品记录与数据管理要求(试行)[EB/OL]. (2020-07-01)[2022-05-20]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200701110301645.html.

[15] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 药品注册核查要点与判定原则(药学研制和生产现场)(试行)[EB/OL]. (2021-12-20)[2022-05-20]. https://www.cfdi.org.cn/resource/news/14199.html.

[16] 国家药品监督管理局. 药品生产质量管理规范(2010年修订)[EB/OL]. (2011-01-17)[2022-05-20]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20110117120001434.html.

[17] 国家药品监督管理局. 《药品注册管理办法》政策解读[EB/OL]. (2022-03-31)[2022-05-20]. https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypzhcglbf/ypzhcglbfzhcjd/20200331144901137.html.