# 生物制品技术转移成功验收的关键要素探讨

# Discussion on Key Elements for Successful Acceptance of Biopharmaceutical Technology Transfer

王佳霁[1]，程　兴[1]，桂丽佳[1]，宫文武[2*]

（1. 安徽智飞龙科马生物制药有限公司，安徽合肥 230601；2. 安徽省药品监督管理局，安徽合肥 230051）

WANG Jiaji[1], CHENG Xing[1], GUI Lijia[1], GONG Wenwu[2*]

(*1. Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical Co., Ltd., Hefei 230601; 2. Drug Administration of Anhui Province, Hefei 230051*)

**摘要：**生物制品技术转移在实践中，常因转移双方职责不清、质量信息不对称等问题，导致效率降低、风险增加，严重制约药品上市的进程。文章基于生物制品特点，系统构建了“研发先导、质量核心、风险可控、衔接有序”的技术转移原则框架，围绕质量协议的制定与履行，重点阐述转移双方职责界定、关键技术研究要点（涵盖目标产品质量概况至质量可比性研究全链条），以及阶段性质量审计机制，旨在为生物制品技术转移的成功实施提供系统性指引。

**关键词：**技术转移；质量协议；技术研究；质量审计

**中图分类号：**R95　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2026)09-1127-05

**引用：**王佳霁, 程兴, 桂丽佳, 等. 生物制品技术转移成功验收的关键要素探讨 [J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(9): 1127-1131.

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.09.015

随着药品上市许可持有人制度的全面推进及药品质量与疗效一致性评价工作的深入开展，技术转移作为药品全生命周期的核心环节，已成为医药企业与监管机构共同聚焦的关键领域[1-2]。

目前，我国许多生物医药企业在技术转移环节仍面临诸多系统性挑战。①职责不清，研发、质量、生产等部门间权责界定模糊，技术衔接效率低下；②研发体系薄弱，实验室研究与商业化生产需求脱节；③过程监督机制缺失，尚未建立基于关键阶段的质量审计机制，文档记录、数据审核等环节流于形式，严重影响技术转移质量。上述问题导致产品关键质量属性（critical quality attribute，CQA）与关键工艺参数（critical process parameter，CPP）界定模糊、设计空间研究不充分、控制策略难以落地，进而可能引发商业化产品质量无法复现实验室研究水平，批次间一致性差。

本文从技术转移基本原则出发，阐述生物制品技术转移成功验收的关键要素，倡导转出方与接收方签署具有法律约束力的技术转移质量协议（以下简称“质量协议”）。期望凭借质量协议重点解决三大核心问题：一是明确双方责任，实现关键环节权责清晰、衔接顺畅；二是通过质量协议的约束与引导，促使转出方提升技术研究的科学性、完整性和规范性，并增强商业化进程中的质量风险意识；三是借助质量协议的实施和过程监督，确保接收方获取科学、完整的产品技术知识。

## 1　技术转移的基本原则

技术转移应遵循“研发先导、质量核心、风险可控、衔接有序”的基本原则。

研发先导原则。转出方作为技术转移的责任主体，应在技术转移启动前完成基于目标产品质量概况（quality target product profile，QTPP）的系统性工艺开发工作，明确 CQA，识别 CPP 与关键物料属性（critical material attribute，CMA），建立科学的设计空间及控制策略[3-4]，为接收方提供完整、充分且可靠的技术输入。

质量核心原则。在技术转移全过程中，应以“保障产品质量一致性”为核心目标，所有研究、验证

**收稿日期：**2026-02-06

**作者简介：**王佳霁，生物制药工程师，从事质量研究与技术转移的研究。

**通信作者：**宫文武，执业药师，从事药品质量管理、药品检查研究。

与生产操作均须围绕 QTPP 设定的质量目标展开。应通过系统、全面的质量可比性研究，确保转移后产品的安全性和有效性不受影响[5]。

风险可控原则。技术转移双方需协同开展风险评估，采用质量风险管理工具系统识别高风险领域，并制定控制措施。转移双方应对剩余风险的可接受性达成共识，并将风险控制措施纳入接收方控制策略[6]。

衔接有序原则。转移双方应在转移前，签订具备法律效力的质量协议[7]，确保职责界定清晰、质量衔接顺畅、关键节点得到有效管控，最终实现产品质量稳定复现。

## 2　质量协议的基本考量

在商业化规模技术转移启动前，转移双方可基于生物制品在技术、业务及监管层面的独特性，协商并签署具有法律约束力的质量协议。协议应涵盖双方职责、重要法规/指南、技术研究要点、质量审计、质量协议变更管理等关键要素，从而保障转移过程的质量可控与验收顺利。

### 2.1　双方职责

为保障技术转移过程权责清晰，转出方与接收方应在知识转移、工艺表征、工艺验证、质量可比研究及控制策略等关键环节，界定清晰的职责。

### 2.2　重要法规/指南

为确保技术研究符合申报区域的监管和审评要求，转移双方应在质量协议中明确约定所依据的法规/指南。

### 2.3　规定技术研究要点

为系统解决技术转移中存在的质量信息不对称、研发与生产及注册环节脱节等问题，转移双方应在质量协议中明确技术研究要点，全面提高药品注册申报的质量和效率。

### 2.4　确立质量审计机制

为系统控制技术转移全过程中的质量风险，转移双方应建立阶段性质量审计机制（如质量审计的时间节点和审计要点），并协同开展质量审计[7]。

### 2.5　规范协议变更管理

当因申报区域法规或技术指南更新导致质量协议出现合规风险，或基于风险管控需要调整合作范围和权利义务等情形时，任何一方均可发起变更申请。所有变更内容须经转移双方共同审议、协商一致并形成书面修订文件后，方可纳入质量协议并正式生效和实施。

## 3　明确转移双方的核心职责

### 3.1　转出方职责

转出方的主要职责包括但不限于：①提供完整、准确且合规的技术转移文件包；②对接收方人员进行全面培训，确保转移双方对产品知识和工艺的理解达成一致；③协同接收方共同制定技术转移、工艺验证等方案，并对研究数据进行分析；④在技术转移全过程中提供持续的技术支持，及时解决技术难题；⑤协同接收方共同建立并优化控制策略，支持持续的工艺改进工作。

### 3.2　接收方职责

接收方的主要职责包括但不限于：①对技术转移文件包进行全面审核，确认技术资料的完整性、准确性及合规性，及时反馈相关问题；②在转移实施前完成全部准备工作，确保具备技术转移所需的各项条件；③主导编制技术转移方案、工艺验证方案，撰写相应报告，组织开展具体的转移工作和数据分析工作；④主导建立并优化控制策略，实施持续工艺改进；⑤建立并维护符合要求的生产与质量控制体系，确保所有技术转移活动与接收方自身的质量体系有效衔接。

## 4　研究要点

本研究以 ICH《Q8（R2）：药品研发》和《Q11：原料药开发与制造》为基础，借鉴《M4Q（R1）：人用药物注册通用技术文档：药学部分》的相关内容，依据国家现行法律法规与技术指导原则，对全链条技术研究提供系统性指引。以下将从 QTPP、CQA 出发，围绕工艺开发、分析方法开发、生产工艺风险评估、工艺表征研究、控制策略制定、稳定性研究设计与实施、工艺验证、持续工艺确认及质量可比性研究等关键环节进行阐述。

### 4.1　QTPP

QTPP 作为药品开发的核心质量基准，明确了药品在全生命周期中的关键质量要求，为识别 CQA

提供研究方向。QTPP 包括以下核心内容 [3]：①预期的临床用途、给药途径、剂型和给药系统；②剂量规格；③容器密闭系统所需的适合 API 释放或传递，尤其是影响药代动力学特性（如溶出度、气动性能等）的属性；④上市药品的质量标准（如无菌性、纯度、稳定性和药物释放性能等）。

**4.2** CQA

CQA 是保证药品预期质量的核心指标。对 CQA 的理解和识别，是评估工艺对药品质量的影响、建立匹配质量的控制策略的关键依据。在研发阶段，应全面列出药品的物理属性（如外观、溶解度等）、化学属性（如纯度、降解产物等）、生物属性（如效价、免疫原性等）和微生物属性（如无菌性能、内毒素等），并明确界定哪些是直接影响产品质量、安全性及有效性的 CQA。

**4.3** 生产工艺开发

生产工艺开发时应明确单元操作序列、CPP 及其范围等核心要素，既能为实现 CQA 目标提供清晰的工艺路径，也能为后续工艺表征与工艺验证奠定必要的科学基础。工艺开发资料包括但不限于 [8]：①工艺流程图；②工艺描述；③工艺用溶液配方；④处方组成说明；⑤工艺开发研究方案、报告及实验数据等。

**4.4** 分析方法

分析方法是建立质量标准、评估与控制药品质量的核心手段。生物制品检测体系的复杂性远高于传统化药，因此必须建立严格的控制体系。涵盖范围包括：强化标准品、参比品管理，应建立从溯源、赋值、储存、稳定性监测到使用的全生命周期管理制度，确保检测结果的准确性与可比性；完善方法学验证，定量项目须开展专属性、线性范围、准确度、精密度等指标的验证，并基于产品特性与风险设定可接受标准，保证检测结果的准确性与可靠性。

**4.5** 生产工艺风险评估

通过系统识别、分析与评价生产全流程中潜在的工艺偏差与质量风险，制定针对性的控制策略，可确保工艺稳健性与产品质量一致性，并为后续工艺验证、持续改进及监管合规提供决策基础与证据支持。

生产工艺风险评估报告应系统呈现出从风险识别到控制策略制定的完整逻辑链条，主要内容包括：①风险评估的方法及工具；②经充分评估得到的质量属性清单、物料属性清单及工艺参数清单，各清单中应列明风险排序结果（如关键/中度/非关键）及其控制值与控制范围；③详细描述各属性和参数对应的控制策略及其制定理由。

**4.6** 工艺表征

工艺表征研究通过系统性试验揭示 CPP 与药品质量属性、工艺性能之间的定量关系，从而科学界定操作范围与控制边界，保障生产的稳健性与一致性。其研究内容主要包括：①关键参数与质量属性的筛选依据；②缩小模型的建立及等效性论证；③参数显著性分析与交互作用研究；④设计空间的建立方法及数学模型；⑤设计空间的验证数据与结果分析。

**4.7** 控制策略

控制策略是基于对产品与工艺的深入理解而建立的系统性管控方案，不仅是构建商业化质量控制体系的基石，而且是在药品全生命周期中开展工艺持续优化的核心依据 [6]。控制策略覆盖从原材料到成品的全部流程，具体包括：①药品与中间体的质量标准；② CPP 的控制范围；③生产过程的日常监控要求；④物料（原辅料、工艺助剂等）清单、质量标准与供应商信息；⑤药品、中间体及工艺溶液的贮存条件与时限；⑥关键工艺步骤的时限要求 [9]。

**4.8** 稳定性研究

稳定性研究是确定药品有效期和贮存条件、保障药品全生命周期质量可控的关键环节，通常涵盖影响因素试验、加速与长期稳定性试验，核心考察项目为生物学活性/效价、含量、外观、pH 值、无菌检查等 CQA。

**4.9** 商业化规模工艺验证

商业化规模工艺验证是确认转移后的生产工艺，在商业化生产条件下能够持续、稳定地生产出符合预定质量标准的药品。其核心要素包括以下几方面。①验证批次，通常需至少连续成功生产 3 批，若采用其他批次数目，需提供科学依据 [10]。②取样计划，应明确采集代表性样品的时间、地点、方法、工具、

频率、数量，以及分析方法等。③可接受标准，基于风险评估结果识别 CPP 与 CQA，并依据历史数据与工艺认知科学制定。④波动的判异原则，可采用控制图、过程能力指数（process capability index，Cpk）等统计工具，对参数与属性的异常波动进行识别与判定，确保工艺处于受控状态。

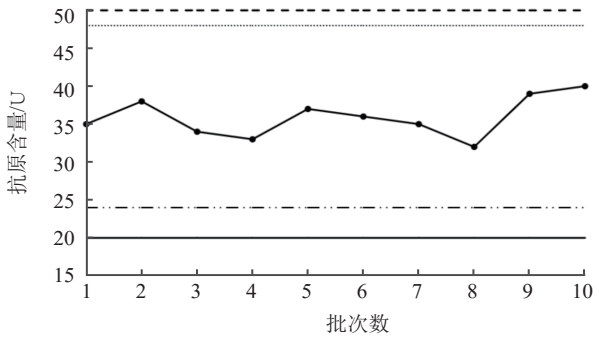
**4.10** 持续工艺确认

在商业化生产阶段，应通过对 CPP 与 CQA 的持续监控与趋势分析，确保生产工艺和产品质量始终处于受控状态 [10]。持续工艺确认包括以下核心要素。①取样和数据收集策略。通过质量风险评估结果制订持续监控计划，明确取样批次、频率、监测指标及可接受标准。②数据分析方法。采用适当的统计工具，如控制图、过程性能指数（process performance index，Ppk）等进行数据分析，评估工艺稳定性。③触发再验证机制。应建立明确的机制，规定在何种工艺变更或趋势下须启动再验证或返回工艺设计阶段。例如，对连续 30 个商业批次的 CPP（如发酵温度、柱色谱洗脱液 pH 值等）和 CQA（如纯度、糖基化水平、比活性等）进行监控，若结果显示所有指标均在设定的可接受标准范围内，Ppk 均大于 1.67，则表明工艺能力充足、系统运行稳定；若结果超出可接受标准，或 Ppk 值降至 1.33 以下，则应触发偏差调查和工艺再验证。

**4.11** 质量可比性研究

质量可比性研究旨在系统确认技术转移前后药品在质量、安全性和有效性方面具有可比性。通过对工艺性能、批放行数据、扩展表征及稳定性等维度进行全面比对 [11]，证明技术转移没有对药品的安全性和有效性产生不利影响。

基于对质量属性与药品有效性和安全性关联的理解，验收标准可依据原有质量标准、历史数据的统计容忍区间、CQA 的趋势分析等设定。例如，在某重组蛋白疫苗的技术转移中，转移后连续多批疫苗的抗原含量均落入依据转移前历史数据建立的统计容忍区间内（图 1），从统计学和趋势层面证明转移后的疫苗质量未发生显著偏移，为技术转移成功提供了关键证据。




●— 抗原含量(U)；━━ 质量标准低限；- - —质量标准高限；━ · · ━ 容忍区间低限；┅┅ 容忍区间高限。

**图 1　技术转移前后疫苗质量可比性分析示例**

Fig.1　A Comparability Analysis Example of Vaccine Quality before and after Technology Transfer

## 5　质量审计

质量审计是保障工艺稳健、数据可靠与合规的核心措施，可通过关键节点（如工艺确定、文件包移交、首次商业化验证后等）与周期节点（如季度、年度）相结合的方式灵活实施。本文聚焦质量衔接与风险管控，提出具有可操作性的审计要点，为技术转移全过程提供质量保障。

**5.1** 生产工艺的适配性审计

系统评估从研发向商业化生产转化的可行性，通过全面审视设备选型、物料供应及工艺体系的成熟度与稳健性，确认其能否满足规模化生产与法规要求，确保转移的顺利实施和后续生产的持续合规、稳定和高效。

**5.2** 药学研究的合规性审计

生物制品的药学研究技术链条长、质量属性复杂、风险控制要求高，不同制品（如治疗性蛋白、抗体、细胞治疗产品、疫苗等）在来源、制备工艺、质量控制和安全性上的要求差异显著，呈现出品种与技术路径多样化、法规要求差异化的特征。因此，开展药学研究必须立足于产品特性、研发阶段和风险等级，严格遵循国内外适用的法规与技术指导原则，确保全流程法规符合性。

在药学研究过程中，需重点关注源头控制［如菌（毒）种/细胞库系统、生产用原材料等］、生产工艺与过程控制、CQA 表征，以及外源因子的清除或控制等核心环节。①针对重组类生物制品（如

采用中国仓鼠卵巢细胞表达的产品），药学研究需重点关注细胞库的构建、检定与传代稳定性，严格控制表达产物的一级结构、高级结构、糖基化修饰、电荷异质性等CQA，同时强化对宿主细胞蛋白、宿主细胞DNA、培养基残留物等工艺相关杂质的去除与控制。②针对灭活疫苗，药学研究需重点关注菌（毒）种种子批系统的溯源、检定与代次控制，开展灭活工艺的有效性验证（如病毒载量下降程度的研究、灭活动力学等），严格检测与控制灭活剂残留，保证抗原含量、纯度及免疫原性的批间一致性。③针对含佐剂疫苗类生物制品，需重点关注佐剂本身的质量、佐剂与抗原的相容性、配伍稳定性及免疫增强效果评价等专项技术与合规要求。

**5.3** 质量管理体系的合规性审计

应核实研究机构是否建立了覆盖组织机构、人员、设施设备、物料、文件记录及研发全过程（如处方工艺研究、样品试制、质量控制等）的健全质量管理体系，并评估该体系能否为研究过程的合规性、数据完整性以及研发质量目标的有效性提供坚实保障。

## 6 结语

药品技术转移是衔接研发与商业化生产的核心环节，直接影响药品质量安全及上市进程。针对结构复杂、工艺敏感、质控多维的生物制品，技术转移过程尤其面临诸多难点。①工艺表征与设计空间的界定要求更高。生物制品的生产工艺对环境、设备及操作参数高度敏感，需建立更精准的参数关联与控制边界模型。②CQA传递风险更显著。生物制品的糖基化、电荷异质性、生物学活性等CQA具有强过程依赖性，转移过程中易发生偏移，难以稳定复现。③质量可比性评价体系更严谨。应从放行检测、结构表征、稳定性等多维度建立系统的评价方案，对数据完整性与方法科学性要求严苛。④生产规模放大的不确定性更突出。生物反应器的流体力学、传质传热条件随规模改变的变化显著，易造成细胞表达与产物质量波动。⑤分析方法转移难度更高，尤其是生物学活性、效力等检测方法，受操作、环境、参比品的影响较大。

本文基于生物制品特点，系统构建了“研发先导、质量核心、风险可控、衔接有序”的技术转移原则框架，围绕质量协议的制定与履行，重点阐述了转移双方的职责界定、关键技术研究要点（涵盖QTPP至质量可比性研究全链条），以及阶段性质量审计机制，旨在为生物制品技术转移的成功实施提供系统性指引。

## 参考文献：


[1] 金晓, 徐秀卉, 陈玲芳, 等. MAH制度下关于药品技术转移的探讨[J]. 中国医药工业杂志, 2023, **54**(5): 797-799.

[2] 范宝庆, 王振玉. 生物大分子药物生产工艺技术转移关键点探讨[J]. 中国医药工业杂志, 2024, **55**(2): 210-216.

[3] ICH. Q8(R2): pharmaceutical development [EB/OL]. [2025-11-08]. https://database. ich. org/sites/default/files/Q8% 28R2% 29% 20Guideline. pdf.

[4] ICH. Q11: development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities) [EB/OL]. [2025-11-08]. https://database. ich. org/sites/default/files/Q11_Guideline. pdf.

[5] ICH. Q5E: Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process [EB/OL]. (2004-11-28) [2025-11-08]. https://database. ich. org/sites/default/files/Q5E% 20Guideline. pdf.

[6] ISPE. Good practice guide:technology transfer [EB/OL]. [2025-11-08]. https://ispe. org/publications/guidance-documents/good-practice-guide-technology-transfer-3rd-edition.

[7] 李芬, 王海民. 浅析药品生产技术转移过程中的质量管理[J]. 山东化工, 2023, **52**(2): 166-168.

[8] ICH. M4Q(R1): guideline on the common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use: quality [EB/OL]. (2002-09-12) [2025-11-08]. https://database. ich. org/sites/default/files/M4Q_R1_Guideline. pdf.

[9] PDA. Technical Report No.60. Process validation: a lifecycle approach [EB/OL]. [2026-07-23]. https://www. pda. org/bookstore/product-detail/8764-technical-report-no-60-revised-2026.

[10] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 关于发布《工艺验证检查指南》的通告 [EB/OL]. (2024-04-07) [2025-11-08]. https://cfdi. org. cn/cfdi/resource/news/16373. html.

[11] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 药品GMP指南 [M]. 北京 : 中国医药科技出版社, 2023: 931-933.