药学管理与信息

药品生产技术转移法规要求、常见问题与监管考量

Regulatory Requirements, Common Defects and Regulatory Considerations for Drug Manufacturing Technology Transfer

李　青[1]，毋立华[2]，葛渊源[3*]

（1. 重庆市药品技术审评查验中心，重庆 401120；2. 山东省食品药品审核查验中心，山东济南 250014；3. 上海药品审评核查中心，上海 201203）

LI Qing[1], WU Lihua[2], GE Yuanyuan[3*]

（*1. Chongqing Center for Drug Evaluation & Inspection, Chongqing 401120; 2. Shandong Center for Food and Drug Evaluation & Inspection, Jinan 250014; 3. Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201203*）

摘要：随着药品上市许可持有人制度的全面实施，药品技术转移越来越被企业和各监管机构重视和关注，但目前国内还未设立针对药品技术转移的法规或指导原则，相关文献报道也较少，许多企业未建立完善的制度和体系去指导如何实践药品的技术转移。该文聚焦药品研发到生产的技术转移过程，通过梳理国内外关于药品生产技术转移的法规信息与执行思路，分析目前药品注册现场检查中生产技术转移常见问题，探讨现场检查中药品技术转移重点问题的检查尺度和要求，以期为监管和企业实施技术转移提供参考。

关键词：药品技术转移；现场检查；风险管理；监管考量

中图分类号：R95　　**文献标志码：**C　　**文章编号：**1001-8255(2022)04-0572-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.04.022

随着药品上市许可持有人（marketing authorization holder，MAH）制度的全面实施，药品技术转移越来越受到企业和各监管机构的重视和关注。国际上，人用药品技术要求国际协调理事会（The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use，ICH）Q10《药品质量体系》将药品的全生命周期分为 4 个阶段，包括药品研发、技术转移、商业生产和产品终止。ICH Q10 认为技术转移的目标是在研发和生产之间、生产厂家内部或之间转移产品工艺知识来获得符合要求的产品，这些知识是构成生产工艺、控制策略、工艺验证方法以及在此过程中持续改进的基础[1]。

技术转移是连接研发实验室和商业化生产的重要桥梁，是药品生命周期中的关键环节和重要节点。于企业而言，技术转移是复杂的系统性工程，涉及多个部门、多种机构甚至多家企业，涉及大量资金、人员和资源投入，并非一朝一夕能完成。于监管而言，技术转移的实施、工艺验证、分析方法转移、清洁验证等是关系到产品质量均一性、风险获益比、可接受性证据链的重要基础，也是目前法规及现场检查的重要关注点。

目前一些跨国制药公司已摸索出适合自己及所在地区监管机构的技术转移模式和相应的项目管理制度，但是还有众多制药企业没有形成完善的制度和体系去指导如何实践药品的技术转移[2]。技术转移不到位的典型表现为商业化生产的产品质量不能达到研究阶段或小规模生产的产品质量或生产水平，商业化生产、检验过程中出现大量偏差或检验

收稿日期：2021-12-29

作者简介：李　青(1982—)，女，GMP检查员/工程师，从事药品监管体系及药品生产质量控制体系研究。

通信作者：葛渊源(1987—)，男，药品审评员、GMP检查员/执业药师，从事药品审评、核查及监管科学研究。

E-mail：gemiracle@163.com

结果超标（out of specification，OOS），造成产品产业化困难、人力和财力资源的浪费，甚至危害公众健康、危及生命。

ICH Q10 认为技术转移应用的范围包括：产品从研发阶段转入生产阶段（首次转移），已上市产品在不同生产企业间的互相转移（二次转移）。在药品生命周期的不同阶段，对技术转移的预期是不一样的，本研究聚焦产品从研发向生产阶段的首次转移过程。具体涉及的类型：企业内部研发部门转移至生产部门（非正式合同契约关系）；同一集团企业间研发部门转移至生产部门；不同企业间从研制单位转移至生产部门（正式合同契约关系）。

1 国外关于技术转移的法规及指导原则

1.1 世界卫生组织（World Health Organization，WHO）第 961 号技术报告

WHO 第 961 号技术报告于 2011 年生效[3]，附件 7《制药产品生产的技术转移指南》中将技术转移定义为：控制研发方和生产方，或两个生产场所之间所有工艺及其文件和专业技术转移的逻辑程序；并对技术转移的组织和管理，工艺、包装、清洁转移，分析方法转移，厂房设施和设备，文件，以及确认与验证等方面做了规定。同时指出，技术转移可出现在产品生命周期的各个阶段，从研发、放大、生产、成品上市，直至上市批准后。

2020 年 12 月，WHO 发布《制药产品生产的技术转移指南》修订稿第一轮征求意见，于 2021 年 5 月发起第二轮征求意见（以下简称“2021 年修订稿”）[4]。2021 年修订稿指出，产品转移可能发生在开发、临床研究或全面商业化和商业批量生产过程中，作为产品生命周期管理的一个组成部分，应受到监管以实现“受控状态”和数据管理，并多次强调技术转移的严格程度应与相应的产品生命周期阶段相称，以及知识转移的重要性。该指南适用于临床研究用药品和已上市产品。

2021 年修订稿明确了技术转移要满足的七大基本原则和要求：书面项目计划，包括项目的各相关内容；详细的质量风险管理计划；全面的技术差距分析，包括覆盖技术和法规方面的尽职调查；转出方（sending unit，SU）与转入方（receiving unit，RU）之间能力相似，包括但不仅限于设施和设备；了解 SU 和 RU 之间处理能力的差异，包括克服任何差异的影响、风险和控制策略；有足够数量且经过充分培训的人员，具备适当的资格和经验；有效的工艺和产品知识管理。同时，定义技术转移成功的标准为应证明可以常规化地按双方预定的标准生产出所转移的产品的工艺或方法。

在技术转移项目阶段部分，2021 年修订稿删除了一些细节性的条目举例，仅保留了原则性要求。修订稿指出，如果技术转移涉及生产经验有限的场地或转移的工艺很复杂，则 SU 应考虑在项目执行阶段开始之前提供广泛的培训和现场支持。

在 2021 年修订稿中，WHO 强调应了解 SU 和 RU 之间的过程能力差异，包括影响、风险以及克服差异的控制策略。在整个药品开发生命周期阶段，转移应与开发项目阶段相称，以确保产品开发知识得到维持，且工艺过程得到适当控制。

WHO 2021 年修订稿中详细给出了 SU 和 RU 应考虑的事项：RU 应能够容纳预期生产能力；如果可能，应从一开始就确定是打算进行单批生产、连续生产还是分阶段生产。应考虑支持生产的待转移技术的详细程度和深度，应考虑 RU 的技术人员、场地技术和场地产能。SU 应事先确定工艺的稳健性问题，以便可以与 RU 制定计划；SU 应在转移之前评估 RU 厂房设施、设备和支持服务［例如采购和库存控制机制，以及药品质量体系（quality control，QC）程序、文件、计算机验证、工厂验证、设备确认、制药生产用水和废物管理］的适用性和准备程度。SU 和 RU 应共同核实 RU 场地的生产和包装设备以及分析设备的安装确认和运行确认数据，并确认 RU 的生产和包装场地都已经很好地完成并且具有验证方案。在可能的情况下，SU 应在项目的关键阶段派人员到 RU 场地协助知识转移。

1.2 国际制药工程协会（International Society for Pharmaceutical Engineering，ISPE）操作指南

2003 年 ISPE 首先发布了有关“技术转移的良好操作指南（第 1 版）”，2018 年 11 月更新至第 3

版[5]。第 3 版指南将转移分为 3 种情况：分析方法的技术转移、原料药的技术转移和制剂的技术转移，并提供了一些必要的技术转移案例以及实用的文档模板工具，提出将技术转移按项目管理的方式进行并分为 6 个阶段：组建项目转移团队并制定章程—强调转移知识并制定技术转移提案—项目转移计划（识别风险、开展风险评估、制定转移计划）—运行准备—项目执行［工艺（规程）确认］—项目结束（完成技术转移、执行回顾）。

这个指南主要聚焦于如何去达到技术转移设定的目标，形成一个清晰的能被技术转移双方容易使用的流程，为技术转移成功、有效以及达到控制风险管理和经济效益之间的平衡设计了良好的工业规范。

1.3　美国注射剂协会（Parenteral Drug Association，PDA）第 65 号技术报告

2014 年 8 月，美国 PDA 发布第 65 号技术报告《Technology Transfer》[6]，赋予技术转移更广阔的内涵并列举了技术转移的方式，包括从研发到商业生产（公司内）、从商业生产到商业生产（公司间）。从技术转移项目、技术转移过程、技术转移中质量风险运用 3 个方面对技术转移的理念和核心要点进行解析，从应用及案例分析等角度非常细致全面地阐述技术转移的各个环节及注意事项，是继 WHO、ISPE 之后对技术转移的又一个重要指南。

PDA 第 65 号技术报告强调技术转移中质量风险管理（quality risk management，QRM）工具的作用，列表说明技术转移每个阶段使用的 QRM 工具，并给出实际案例分析，对企业实施技术转移具有很好的借鉴意义。

2　国内关于技术转移的法规及指导原则

2.1《中华人民共和国药典》2020 年版（ChP 2020）

国内外关于药品分析方法转移的相关指导原则和技术文件还较少，最早的分析方法转移的公开性指导文件是美国药典 35 版（USP 35）收录的 <1224>“分析方法转移”（transfer of analytical procedures），该文件的适用范围是化学药品分析方法，不包括生物分析和微生物检测方法。

2020 年 12 月 30 日起执行的 ChP 2020 首次新增了《分析方法转移指导原则》（通则 9100），是目前国内首个已生效的关于技术转移的指导文件[7]。《分析方法转移指导原则》（通则 9100）明确了分析方法转移的定义、类型、转移要素、转移方案、转移报告等。规定分析方法的转移可通过多种途径实现，包括比对试验、共同验证、再验证、转移豁免。最常用的方法是比对试验，即 RU 和 SU 共同对预先确定数量的同批次均一样品或专门制备用于测试的样品进行分析。分析时要根据已被批准的转移方案进行，此方案包括明确列出的细节、使用的样品、预先制定的验收标准和可允许的偏差。

2.2　国家药品监督管理局食品药品审核查验中心（Center for Food and Drug Inspection of NMPA，CFDI）

2021 年 11 月，CFDI 发布了《药品共线生产质量管理指南》（征求意见稿）以规范药品共线生产事宜[8]，第四章单独强调了“技术转移阶段对共线生产的技术考量”。技术转移是药品生命周期中的一个关键阶段，是药品从研发到商业化生产的桥梁。技术转移阶段的评估和转移工作的质量将对后续的商业化生产产生重大影响。共线生产风险评估中应当综合考虑药品的特性、工艺流程和预定用途等因素，技术转移 SU 的相关试验和研究结果可作为共线生产风险评估的一部分，结合技术转移 RU 的硬件及软件条件，确定厂房、生产设施和设备多产品共用的可行性，并有相应的风险评估报告。

2021 年 12 月，CFDI 正式发布了《药品注册核查要点与判定原则（药学研制和生产现场）》（试行）[9]，首次将技术转移列入药品注册核查的要点内容，指出接受技术转移的生产企业应当有能力实施被转移的技术，生产出符合注册要求的药品。该文件列出以下关于技术转移的基本要求：①技术转移应当完成技术文件的转移，并有相应关键文件和记录；②应当对技术转移过程涉及的人员、设备、工艺、物料等因素进行技术评估，并在技术转移过程中采取相应措施，降低风险；③技术转移或工艺放大后应当完成工艺验证，验证数据应能支持商业化批量生产的关键工艺参数；④分析方法的转移应

经过确认，并有记录和报告。

2.3 新药研发生产技术转移指导原则（征求意见稿）

2012 年 5 月，原国家食品药品监督管理局药品认证管理中心发布《新药研发生产技术转移指导原则》（征求意见稿）[10]，阐述了技术转移的一般原则和方法、转移过程中各方职责、技术转移流程，并以附件的形式列出了文件转移的样稿、技术评估样稿、片剂工艺转移的样例、检验方法转移的样例，对帮助研究机构和药品生产企业了解如何实施技术转移，以及技术转移过程中需要注意的问题有很强的指导意义。

遗憾的是，本文件自 2012 年征求意见之后，未见正式生效文件。

3 关键点分析

综合分析国内外的技术转移指导文件，有以下关键点。①各指南都将技术转移作为项目管理，组建正式的技术转移团队，汇集各领域的专家，明确架构、角色和职责，制定转移的方案。②转移团队需对识别出的工艺或程序要求、对 RU 能力和操作方法的差距进行风险评估，制定转移计划及风险控制措施。③指南特别强调技术转移是一个将研发中积累的知识转移至生产的过程，也是药品全生命周期中对产品的理解和知识积累的必要环节。④转移时有几点注意事项：两个实验室所使用的样品需要是一致的；需要准备转移方案并设定合理的转移标准；方法中存在的特殊事项应着重进行强调，避免转移失败。⑤文件转移是非常重要而又常常被忽视的内容，SU 和 RU 应建立文件转移的目录和清单。需要注意，转移文件不应仅仅是注册要求的文件，还应包括研发过程中发现的与产品质量相关的文件，如工艺调试阶段所得的数据资料。

4 药品现场检查中发现的技术转移常见问题

笔者在参与过的多次药品注册现场检查中发现，目前企业在技术转移过程中仍存在较多问题，主要体现在分析方法转移、生产技术转移、清洁方法转移以及转移培训等方面。

4.1 分析方法转移方面

分析方法转移方面存在的主要问题如下。①分析方法转移不充分，造成 OOS 调查困难，复测频率、复测数据增加，未采取措施对产生的复测数据进行有效管理，评估对研究结果的影响；②原料药中间体分析方法未进行转移；③分析方法转移完成时间在工艺验证批生产检测时间之后；④原辅料分析方法转移及确认时间晚于工艺验证批使用物料放行时间；⑤缺少分析方法转移方案和报告，仅完成了技术资料转移及方法确认；⑥在完成方法学验证之前，进行了分析方法转移和成品测试放行；⑦分析方法转移时，生产部 QC 与研发部的测定数据产生的差异未设置合理的可接受标准并进行风险评估；⑧方法转移材料中项目限定值错误；⑨转移方案中未设定合理的转移可接受标准，报告中未根据标准对转移结果是否符合要求进行确认。

4.2 生产技术转移方面

生产技术转移方面的主要问题如下。①部分企业或研究机构对产品技术转移理解不够、研究不充分；②技术转移不充分或尚未成功即开展拟商业化生产批量的工艺验证，导致工艺验证中出现的偏差无法找到根本原因；③技术转移阶段未以书面文件形式确定产品的关键质量属性（critical quality attribute，CQA）和关键工艺参数（critical process parameter，CPP）；④工艺转移方案制定不完善，例如在转移方案中未对批量放大后的部分 CPP 进行确认和细化；⑤对中间品 CQA 等进行转移时未进行商业批量考察，仅在实验室进行小批量研究，且工艺处理方式有差异，例如中间体粉体研究小试混合方式为人工塑料袋混合，批量放大后采用机械混合；⑥生产技术转移报告不完善，例如未对验证数据进行充分分析，未利用统计分析工具分析批内、批间差异；⑦技术转移工艺验证中出现的偏差未按要求进行记录、分析、调查，或者调查不彻底，未找到根本原因并制定有效纠正预防措施；⑧工艺验证批次出现偏差，无法排除工艺本身原因。

4.3 清洁方法转移方面

清洁方法转移方面主要的问题有：①清洁验证分析方法未进行转移，或转移时间在清洁验证检测完成后；②清洁方法转移后发生变更，未重新开展

清洁验证。

4.4 转移培训方面

在技术转移相关培训中的主要问题有：①未将生产技术转移、分析方法转移等培训列入培训计划；②技术转移方案未培训或培训不到位，例如转移工艺验证方案执行前未培训，或未按方案执行导致偏差，如未按方案进行额外增加的测试和取样等。

5 讨论

5.1 技术转移与工艺验证、清洁验证的关系

技术转移在整个产品的生命周期中可能多次发生，在产品生命周期的不同阶段，对技术转移的预期和对工艺验证的要求可能不一样。工艺验证虽然是确保技术转移已完成的重要步骤和手段，并非每次技术转移都伴随工艺验证、清洁验证，但都需要进行完整的评估和与之相适应的对比研究，越靠近商业化生产，越需要通过工艺验证。企业应该基于QRM，评估技术转移对产品质量的影响。

目前，FDA 和 EMA 都将工艺验证的范围扩大到产品从工艺开发至商业化生产到退市的完整生命周期。将工艺验证分为工艺设计、工艺确认和工艺持续确认 3 个阶段，将传统定义的至少连续 3 批的工艺验证重新定义为工艺性能确认（process performance qualification，PPQ）。ISPE 对技术转移和工艺验证的联系定义见表 1。

此外，还应注意以下几点。①设备的确认应当在工艺验证之前完成。清洁验证可以与工艺验证同时进行。无论 SU 是否验证了该方法，RU 在工艺验证之前都需要验证分析方法。②在 RU 的验证活动开始之前，应当制定验证主计划以便于识别是否所有的工艺都需要被验证。③在工艺验证开始之前应当完成工艺验证方案的批准。工艺验证方案应当包括特定的参数和测试，以便于监控和与可接受标准相比对。④在 RU 处成功完成商业化批量的验证并按要求完成了注册申报后，则可视为商业化生产工艺的成功转移。对于临床产品而言，完成了临床批次药品的生产并提交新药临床研究审批（investigational new drug，IND）申报，则可认为技术转移已经完成。

5.2 技术转移过程中的变更管理

在技术转移期间，通常会伴随着变更的发生，变更的范围经常包括物料、设备、质量标准和生产工艺。

变更控制是知识管理的重要组成部分，企业应建立适当的变更管理系统，并在项目结束报告中总结相关变更的原因、过程、依据及评估结论。

对于合并入工艺或系统中的变更均应清楚记录。变更管理应当确保变更能够按照流程进行追踪、评估、实施和记录。为了确保变更的制定和执行能够符合 CQA 和目标产品质量概况（quality target product profile，QTPP）的要求，变更管理系统应当在 SU 和 RU 之间对变更进行有效跟踪、评估和管理。另外，充分的变更控制能够对技术转移过程中的一些调查性工作提供支持。完整的变更档案（计划性变更或非计划性变更）有助于技术转移团队在转移过程中对理论值和实际值的差异进行解释说明。

当在 GMP 条件下实施技术转移的时候，应启动变更管理。所有的质量标准、分析方法和工艺变更应当严格控制。一旦工艺经过验证，就应建立更严格的变更控制管理系统，有资质的人员应对可能影响工艺验证状态的拟变更或实际变更进行审核，

表 1　技术转移与工艺验证的联系

Tab.1　Connection between Technology Transfer and Process Validation

阶段编号	阶段	联系
1	工艺设计（process design）	技术转移要求对所转移的对象（如 CQA、CPP、物料属性和控制策略）的理解
2.1	设施和设备确认（qualification of utilities and equipment）	应当确认 RU 的设施和设备能涵盖CPP所需的范围，特别是双方设施设备不一致时
2.2	工艺性能确认（process performance qualification）	工艺性能确认阶段，确认 RU 能实现 CQA
3	持续工艺确认（continued process verification）	确保 RU 进行了监控以确保成功实现技术转移

目的是明确所需措施以确保工艺保持在验证状态。

5.3 QRM 在技术转移中的运用

QRM 的理念和措施应贯穿于药品的整个生命周期。风险管理应该被用于整个技术转移项目的过程中。技术转移风险评估和差距分析共同构成了技术转移项目计划的基础。药品技术转移项目的各个阶段，均有各自适合的质量风险管理方法，以确保与药品质量、安全性和有效性相关的对患者的潜在风险能够被识别和充分控制。

完成技术转移项目风险评估是建立项目宏观计划、里程碑和项目详细计划的先决条件之一，也是评估技术转移项目合理性和可行性的最后一道保障。技术转移项目风险评估是针对项目的整体评估，内容涵盖范围广，从资金预算、人员、产品信息、工艺路线、项目可行性等多方面评估，与 QRM 运用的工具和方法类似，侧重点有所不同。

技术转移项目中，QRM 的应用应确保：①能够识别潜在影响 CQA 的变化根源；②能确保合适的风险降低策略和控制手段已经被整合至生产工艺中，可以减小和控制对患者的潜在产品质量风险；③所有关键单元操作和相关的质量和关键参数必须加以控制，以确保最终药品的质量得到支持。

6 总结与展望

药品技术转移作为药品生命周期中不可或缺的重要部分，直接关系到产品的安全性、有效性和质量可控性，应该受到法规的约束和规范的管理。目前，国内还未设立针对药品技术转移的法规或指导原则，相关文献报道也较少，许多企业未建立完善的制度和体系去指导如何实践药品的技术转移。企业应当始终贯彻“质量源于设计”的理念，建立基于风险和科学的流程和方法设计，最终实现产品“受控状态”和数据管治。监管方也应当秉持 QRM 的理念，强化风险意识，完善风险管理运行机制，鼓励、支持和规范产品技术转移，以确保人民群众用上好药、新药和放心药。

参考文献：

[1] EMA. ICH Q10 pharmaceutical quality system [EB/OL]. (2008-06-01) [2021-12-05]. https://wenku. baidu. com/view/b711db1ca300a6c30c229f7f. html.

[2] 李 力, 丁满生, 路慧丽, 等. 基于风险评估的技术转移及其管理[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(6): 795-800.

[3] WHO. WHO guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing [EB/OL]. [2021-12-05]. http://www. who. int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TransferTechnologyPharmaceuticalManufacturingTRS961Annex7. pdf.

[4] WHO. WHO guidelines on the transfer of technology in pharmaceutical manufacturing (Revised in 2021) [EB/OL]. [2021-12-05]. https://www. who. int/teams/health-product-and-policy-standards/standards-and-specifications/pharmaceuticals/working-documents-public-consultation.

[5] ISPE. Good practice guide: technology transfer [EB/OL]. [2021-12-05]. https://ispe. org/publications/guidance-documents.

[6] PDA. Technical report No. 65 technology transfer [EB/OL]. [2021-12-05]. https://www. pda. org/publications/pda-publications/pda technical-reports.

[7] 国家药典委员会. 《中华人民共和国药典》2020年版9100分析方法转移指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.

[8] 国家药品监督管理局药品审核查验中心. 关于公开征求《药品共线生产质量管理指南(征求意见稿)》意见的通知[EB/OL]. (2021-11-12) [2021-12-05]. https://www. cfdi. org. cn/resource/news/14085. html.

[9] 国家药品监督管理局药品审核查验中心. 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心关于发布《药品注册核查工作程序(试行)》等5个文件的通告(2021年第30号). [EB/OL]. (2021-12-17) [2021-12-05]. https://www. cfdi. org. cn/resource/news/14200. html.

[10] 国家药品监督管理局药品审核查验中心. 新药研发生产技术转移指导原则(征求意见稿) [EB/OL]. (2012-05-08) [2021-12-05]. https://www. cfdi. org. cn/cfdi/index?module=A007&m1=10&m2=&nty=STD001&tcode=STD009.