生物制品分段委托生产情形下的持有人质量管理体系关注点探讨

Discussion on the MAH's Quality System in the Case of Contract Cooperative Manufacturing of Biological Products

曹　萌[1,2]，成　殷[1]，王佳静[1,2]，董正龙[1,2]，李香玉[1,2*]

（1. 上海药品审评核查中心，上海 201210；2. 华东师范大学 - 上海药品审评核查中心药品监管科学联合研究中心，上海 200241）

CAO Meng, CHENG Yin, WANG Jiajing, DONG Zhenglong, LI Xiangyu*

（*1. Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201210; 2. Collaborative Research Center for Drug Regulatory Science, ECNU-SCDEI, Shanghai 200241*）

摘要：自药品上市许可持有人制度实施以来，随着生物技术的进步和临床需求的增长，生物制品分段委托生产模式受到了广泛关注。该模式可有效促进产业资源综合利用，加速生物医药研发成果转化，但考虑到委托生产的特定风险和生物制品的特殊性质，多生产地址质量管理、多受托方技术转移以及中间产品运输和放行等领域均存在一定挑战。本文通过梳理相关法规指南，分析生物制品分段委托生产的实际情况，探讨了持有人建立药品生产质量体系的关注点，并提出了针对性建议，希望有助于促进我国药品监管水平的提升和业界相关试点工作的开展。

关键词：持有人；委托生产；生物制品；分段生产；质量体系

中图分类号：R95；TQ464　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2025)04-0552-07

引用：曹　萌, 成　殷, 王佳静, 等. 生物制品分段委托生产情形下的持有人质量管理体系关注点探讨 [J]. 中国医药工业杂志, 2025, 56(4): 552-558. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.04.018

分段生产模式作为生物制品行业的创新生产策略，正逐步展现出其独特价值，受到了生物医药产业和监管部门在内的社会各界的高度关注[1—5]。分段生产指将药品工艺的不同阶段，通过集团内协作或委托给合同生产组织（contract manufacture organization，CMO）等方式，在不同的地址分别开展，通常是将原液生产和制剂生产进行分段[5]。分段生产在全球生物制品的生产实践中并不少见。例如，罗氏制药、第一三共制药等跨国制药企业的部分单抗或抗体偶联药物（antibody drug conjugate，ADC）等产品，在欧、美、日等地区已采用了该模式。

为贯彻落实党的二十届三中全会对促进生物医药、医疗装备等产业发展的改革部署，在支持医药行业开放合作方面，应探索生物制品分段生产模式，并在部分地区开展创新和临床急需生物制品分段生产试点[6—7]。上海目前已积极开展相关探索，部分品种进入注册申报阶段[8]。在药品上市许可持有人制度下，生物制品分段委托生产模式有助于激发创新活力、促进生产资源的优化配置和高效利用；同时，专业化生产通过对生产流程的精细化管理，也有望推动技术创新和产业升级[9]。

生物制品分段委托生产模式客观存在的特定问题和盲区，给药品生产质量管理体系带来的潜在风险不容忽视，主要集中在多场地质量管理的协调统一、多方技术转移的充分完整和监督执行，以及原液或中间产品的合理运输和规范放行等方面。因此，针对 B 证（即代表委托生产的药品上市许可持有人）生物制品分段委托生产的情形，其质量管理体系的关注重点方面值得深入探讨。

本文梳理了相关监管要求，探讨了质量管理体系的关注要点，并在高质量发展、提升全球竞争力方面进行了展望，期望为监管部门和业界开展相关

收稿日期：2024-11-20

作者简介：曹　萌（1983—），男，上海药品审评核查中心创新与监管科学发展部副部长、高级工程师，从事药品监管科学和相关数字技术的研究。

通信作者：李香玉（1977—），女，上海药品审评核查中心副主任、高级工程师，从事药品检查和审评的研究。

E-mail：lixiangyu@yjj.shanghai.gov.cn

工作提供一定的参考。

1 监管要求

1.1 我国的法规指南

持有人委托生产时，必须依法委托符合条件的药品生产企业，并签订委托协议和质量协议。《中华人民共和国药品管理法》规定血液制品等产品不得委托生产（国务院药品监督管理部门另有规定的除外）。《中华人民共和国疫苗管理法》规定：“疫苗上市许可持有人应当具备疫苗生产能力；超出疫苗生产能力确需委托生产的，应当经国务院药品监督管理部门批准。”

2022 年发布的《中华人民共和国药品管理法实施条例（修订草案征求意见稿）》中，第六十九条“分段生产管理”提出，“对于生产工艺、设施设备有特殊要求的创新药，或者临床急需等药品，经国务院药品监督管理部门批准，可以分段生产。”基本要求包括“药品生产过程涉及多个生产地址的，药品上市许可持有人应当建立覆盖药品生产全过程和全部生产地址的统一的质量保证体系，确保药品生产过程持续符合法定要求。”

2024 年 10 月，NMPA 发布《生物制品分段生产试点工作方案》，明确了试点企业的责任与义务，概括为以下 2 个方面。①持有人及受托生产企业应当严格落实相关要求（表 1），健全管理机构，配备管理人员，建立覆盖全生命周期的质量管理体系，确保质量安全。②每个试点品种在产期间选派 2 名以上有资质的技术人员至受托生产企业驻厂指导和监督；建立责任赔偿制度和程序，具备责任赔偿能力；疫苗应同时符合《中华人民共和国疫苗管理法》《疫苗生产流通管理规定》等要求。

2024 年 11 月，NMPA 食品药品审核查验中心发布《生物制品分段生产现场检查指南》，指出“在执行常规检查内容的基础上，需关注生物制品由单一场地负责产品的全过程生产变为不同场地分阶段组织生产可能引入的潜在风险。”

另外在生产许可方面，根据 2020 年 1 月发布的《药品生产监督管理办法》，药品生产许可证在省级药监部门申请办理。2020 年 3 月至 2024 年 11 月陆续发布的委托生产相关法规指南如表 1 所示。

在生物制品分段委托生产的质量保证体系方面，持有人和受托生产企业应遵守《药品生产质量管理规范》，以及《附录：无菌药品》《附录：生物制品》等规范文件的相关要求。此外，研发、生产地址的药学研究、工艺验证、技术转移等工作，还应遵循 NMPA 药品审评中心发布的相关指导原则开展，物料、产品质量标准和检验方法应符合现行版 ChP 的要求。

1.2 部分国际法规指南

笔者建议持有人参考 WHO、ICH 等国际通行指南的要求，针对委托生产特定风险和产品特性采取相应的对策，以保证药品质量，应对跨境分段生产、创新药出海等挑战。与生物制品生产的固有风险和委托生产的特定风险相关的部分相关指南如表 2 所示[10—14]。

此外，在已开展生物制品分段生产监管实践的国家 / 地区发布的法规和指南也可借鉴。例如，美

表 1 药品生产许可持有人委托生产的相关规定（部分）

Tab.1 Relevant Regulations on the Commissioned Production of the Drug MAHs (Part)

序号	名称	发布机构	发布时间
1	国家药监局关于实施新修订《药品生产监督管理办法》有关事项的公告（2020 年第 47 号）	国家药监局	2020-03-30
2	国家药监局关于发布《药品委托生产质量协议指南（2020 年版）》的公告（2020 年第 107 号）	国家药监局	2020-09-27
3	国家药监局关于发布《药品上市许可持有人落实药品质量安全主体责任监督管理规定》的公告（2022 年第 126 号）	国家药监局	2022-12-29
4	国家药监局关于加强药品上市许可持有人委托生产监督管理工作的公告（2023 年第 132 号）	国家药监局	2023-10-23
5	国家药监局综合司关于印发药品上市许可持有人委托生产现场检查指南的通知（药监综药管〔2023〕81 号）	国家药监局综合司	2023-10-24
6	国家药监局关于印发生物制品分段生产试点工作方案的通知（国药监药管〔2024〕24 号）	国家药监局	2024-10-22
7	关于发布《生物制品分段生产现场检查指南》的通告	国家药监局核查中心	2024-11-01

表 2　生物制品分段委托生产相关的国际通行指南（部分）

Tab.2　International Practice Guidelines of Commissioned Production of Biological Products (Part)

序号	名称	相关的章节内容
1	WHO 第 986 号技术报告附录 2《药品良好生产规范——主要原则》	确认验证、委托协议、关键人员、起始物料管理
2	WHO 第 961 号技术报告附录 7《药物生产技术转移指南》	规范技术转移和减少操作人员暴露的风险（如，涉及抗体偶联药物及中间产品转运等情形）
3	WHO 第 961 号技术报告附录 9《对时间和温度敏感药品的储运指南》	温控运输和交接过程中，相关的设施设备、交通工具等方面的要求
4	ICH Q10《药品质量体系》	外包活动和外购物料的管理、已上市产品在生产和检测地点内的转移或不同地点之间的转移
5	ICH Q5C《生物技术 / 生物制品质量：生物技术 / 生物制品稳定性试验》	贮存条件、加速条件和强制条件等方面的规定

国《已上市生物制品合作生产安排》[4]、欧盟《科学指南：生物技术衍生药物活性成分生产的工艺验证及在监管申报中需提供的数据》[15] 等。

2　存在的挑战

2.1　需充分理解产品特性，对人员专业性要求更高

因生物制品本身及处方工艺的特殊性[16—18]，法规要求生产企业对其生产过程和中间品的检验进行特殊控制。主要的固有挑战集中在稳定性差、生产周期长、工艺复杂等方面，具体如下。

生物制品的相对分子质量较大，蛋白质空间结构复杂，且可能涉及偶联修饰，物理和化学稳定性均差。生产过程中使用到的菌毒种、细胞基质及物料可能包含污染物，且一般不能进行终端灭菌。这使得多数生物制品的制造、检定和贮运的难度高于小分子化学药。

生物制品生产周期长，1 个批次制造通常需要数十天，且细胞库、原液及关键中间产品均需经检验合格放行后才可进入下一环节，工艺稳健性和质量控制的难度较大。

生物制品的生产工艺往往复杂且精细，需要先进的过程控制和严格的参数传递，并需借助多维度实时表征来保持工艺的稳健性，同时需针对种类繁多、不同级别要求的物料建立质量标准和检验方法。此外，生物学分析技术通常比理化测定具有更大的可变性，制剂所含的处方组分可能导致部分检验项目不能在制成成品后进行，成品质量更依赖工艺表征和中间质控。

除固有挑战外，相对于传统单一地址下的自行生产，新增挑战还涉及生物制品分段委托生产存在的多场地技术转移。如果对产品的理解不够深入、经验不够丰富，就难以确保转移过程中不出现技术失真或工艺偏离。以上均对关键人员的专业性提出了更高要求。

2.2　风险的全面识别难度较大，复杂问题或盲区易被忽视

分段生产将生产过程拆分为多个阶段，需确保工艺要求、质控方法等一致且有效衔接，这给风险识别带来了挑战，主要集中在储运、共线生产评估等方面，具体如下。

分段生产可能导致原液在运输和储存过程中暴露于不同的环境，增加了原液质量发生变化的风险。因此，如何确保原液在运输和储存过程中的稳定性成为分段生产的一大技术难点。另外，运输过程可能涉及生产方、运输方、接收方、审核方（持有人）等多个法人实体，相较于同一地点生产，增加的挑战包括有效的追溯运输方法、数据和记录的及时获取、准确鉴别以防混淆、运输人员及环境的生化安全防护、关键交接内容全面无遗漏等。

分段生产的各个阶段涉及不同受托企业，共线生产品种很可能是不同的，增加了风险评估的复杂性。除了单一阶段的交叉污染风险需要纳入考虑以外，还新增了要综合考虑相应控制策略的要求。在拟引入新品种、物料共线生产时，能否及时取得风险评估报告，且该报告能否经过所有共线品种持有人的严格审核，存在未知性。各个生产地址的实际产能饱和度对于排产策略非常关键，如不能及时掌握并进行详细评估，可能会因受托企业人员、设施、设备超负荷生产而带来质量风险。另外，共线品种相同或相似的物料，有效区分并独立管理的问题也容易被忽视。

2.3 同时监督多个受托方，有效沟通需投入更多资源

分段委托生产涉及多个生产场地和部门之间的交流，如何确保信息及时、准确且完整传递，避免信息孤岛和信息失真，是一个难点。多个受托方各自的内部质量体系通常已经建立了相应的规程，规程细则、业务习惯、岗位配置不同，在沟通交流方面，对相关术语理解的难免会有差异，内部审批流程时间也不完全同步，在精准度和时效性方面较自行生产存在新的挑战。

生物药车间一般会配备现代化的生产质量管理计算机化系统，批生产记录、批检验记录、环境监测记录，以及质量管理记录如偏差、超标（out of specification，OOS）/ 超趋势（out of trends，OOT）结果、变更、纠正与预防措施（corrective action and preventive action，CAPA）、确认验证、稳定性考察、投诉、召回、年度回顾、年度报告等数据资料，通常以数字化形式存在。分段委托生产新增了企业间计算机系统差异的对接挑战，包括系统架构与平台类型、功能模块与业务流程、数据标准与格式、技术栈与网络协议等，数据对接难度高，安全性与合规性细节繁多，导致项目管理与协调更加复杂。

2.4 风险控制的有效性需严格确认并验证

运输、交接环节的监管和验证工作，是分段委托生产的新挑战。以原液为例，运输验证的难点主要体现在以下几个方面。

①包装特性复杂。原液包装材料包括塑料、金属、玻璃、纸张等，其物理和化学特性如硬度、韧性、密封性、透气性、温湿度敏感性、透光性等各不相同，均对原液的稳定性以及运输过程中的安全性有重要影响。

②工艺参数复杂。待运输的主容器与取样容器可能经历灌装、加盖、密封、贴签、冷冻等多个步骤，每个环节的工艺参数均会对质量和性能产生影响。

③污染、混淆以及差错防控复杂。一方面，生物制品易受污染，在运输、验证过程中需严格控制微生物污染、化学物质浸出等问题；另一方面，生物制品的成分鉴别难度大，方法复杂，应科学验收、追溯和鉴别。

④运输形式和条件复杂。原液以冷藏或冷冻方式运输，相关措施必须具备可靠性和稳定性，应进行严格测试评估。

⑤合规性要求复杂。GMP 体系下的包装和运输需符合相关要求，避免因合规性问题带来质量管理体系风险。

⑥运输环境复杂。原液在运输过程中会面临复杂多变的环境因素，如温度、湿度、振动、光照等，以及运输方式带来的过程因素，如包装堆叠、加速 / 制动 / 碰撞、交通工具类型、随行人员配备等，均需加以考察。

2.5 落实各方职责，书面文件和记录需统筹动态衔接

明确各方责任和义务，确保追溯机制有效性，避免工作落实不力、忽略、遗漏、推诿等现象，是委托生产的固有挑战。分段生产涉及多个生产商以及多个生产阶段之间的责任划分，并增加了运输管理等环节的文件记录，带来了新的挑战。各法人主体需在自身生产阶段以及交接过程中的职责方面，明确书面规程并严格执行、认真记录，且在持有人的统筹审核下同步更新并持续改进。

持有人在分段委托形式下需关注相关文件和记录是否涵盖药品全生命周期，应覆盖所有受托企业，这对各方对接人员的岗位数量和配合程度提出了新的挑战。

3 质量管理体系的相关建议

3.1 关键人员

持有人配备的生产负责人需高度熟悉品种特点和完整工艺过程，能详细指导各受托企业厂房、洁净区、产线、设备、公共系统、仓储、转运等方面的技术要点，全面把控关键物料的属性和关键工艺参数，准确判断各段工艺与批准的制检规程的一致性，严格审核批记录和运输记录。另外，持有多个品种文号的持有人应配备品种专员，从而加强生产期间的驻场监督效果。

质量负责人在理解品种和工艺特点的同时，应全面掌握各受托生产企业的质量风险点，建立组织架构清晰的质量管理部门，配备与品种相适应的专业人员，通过审计和日常监督等形式确保质量协议

各方职责的落实，严格审核各受托方在偏差处理方面的合规性，尤其是涉及多生产地址同步开展的变更、CAPA 的启动和关闭是否均按法规指南要求开展并完整闭环的方面。

药物警戒负责人应是具备一定职务的管理人员。建议在关注所持有品种的自身风险因素相关安全性信号的同时，也应关注各受托企业所生产的其他品种的重大安全性信号，将重要信息反馈给生产和质量部门，并及时开展沟通、监督、审计等工作，以排查受托生产企业潜在的主体合规风险因素。

2024 年 11 月，NMPA 发布《关于加强药品受托生产监督管理工作的公告（征求意见稿）》[19]，提出受托生产企业应当具备的条件：“具备与受托产品相匹配的机构、人员及质量管理体系，保证双方质量管理体系有效衔接，确保生产过程及药品质量持续符合法定要求；具备与受托产品相匹配的生产线及充足的产能，满足受托产品的生产需求；具有较强技术转移能力、质量保证能力、风险防控能力；具有良好的信用状况、履约能力、运营能力及可持续发展能力。”

3.2 风险评估

持有人建立的药品质量风险管理程序，应当覆盖药品生产全过程（涵盖多个生产地址）。在关注运输风险（详见“**3.4**”项）的同时，还应重视受托企业的共线生产风险、质量控制风险、信息一致性风险。

共线生产方面，需确认各受托生产企业根据受托生产阶段的特性、工艺和预定用途等因素，确定厂房、生产设施和设备多产品共用的可行性，定期对污染控制措施的执行情况进行检查，并设置必要的检验项目、开展检验。在多生产地址的情形下，应对各受托企业的产能饱和情况进行整体评估，避免相互影响排产或质控；同时需评估排产时间重叠的情形，合理配置驻场人员的岗位和数量。此外，还需考虑其他分段场地的产能匹配和储运周期。

质量控制方面，涉及分析方法在多个地址的确认验证和转移，不同设备、人员、标准物质等的差异及影响需进行充分评估。存在待测样品在多个地址之间转移时，还应对运输和交接过程存在的风险予以评估。

分段生产会出现多方沟通的情形，应当充分评估各方信息差所带来的风险，避免沟通不及时或信息遗漏的问题。对于现代化制药企业，应重点评估各方计算机化系统的差异和对接风险。

3.3 协议和沟通

根据分段生产的实际情况，持有人应与受托方签订委托生产协议、质量协议、运输协议、委托检验（如涉及）等相关协议。协议应当权责清晰、可实施性强、内容全面，并建立责任追溯机制。协议签署前应经过相关各方的详细审核，持有人和各受托企业内部的职能部门关键人员应参与协议的起草和审核过程，确保协议符合法规要求且内容严谨、全面。对于沟通和数据对接方式，建议充分借助计算机化系统，选择合适的技术手段，数字化赋能多分段生产场地的沟通、协调。

建议各受托生产企业指定专人负责衔接工作，配合持有人建立质量信息沟通程序，明确沟通人员名单和细则，确保实施过程的可操作性。

3.4 运输验证

生产运输验证建议由持有人主导，发运方、接收方、运输方共同执行，尽可能全面考虑真实世界的各类挑战，制定科学的目标和方法。在方案起草过程中，各方生产、质量关键人员应当深度参与、严格审核。

在运输验证过程中，应充分考虑包装材料特性，设计合适的运输方式和条件；应确保灌装和包装工艺参数和标准；应具备专业检测设备和知识技能，全面、细致地采集和分析运输参数；应考虑以下测试内容，包括冲击测试、跌落测试、振动测试、压力测试、保温测试等，以证明包装物能够有效保护药物；应具备法规知识和经验，科学理解监管要求；应全面分析环境因素，考察最差条件，确保验证具有代表性。

首次确认或验证后，应当根据产品质量回顾分析情况进行再确认或再验证。当影响产品质量的主要因素，如与原液直接接触的包装材料、运输设备、

承运方式、交接（验收）方法等发生变更时，应进行确认或验证。

受托企业应配合完成运输验证，并在商业化批次产品运输前后做好检验、留样及稳定性考察等工作。建议持有人、受托分段生产发运方和接收方同时具备对所运输的原液 / 中间产品的检验能力，至少接收方应具备鉴别项的检验能力。

3.5 文件和记录

建议持有人建立程序文件，对与持有人质量体系的持续衔接和动态同步做出规定。设立专门人员定期对各受托方文件、记录进行审核，并将协同情况作为受托企业审核报告的一项重要内容，每年定期向所在地省级药品监管部门提交。

建议持有人统一各受托企业关键术语、名称、标识码等信息，确保文件和记录所载信息具有可追溯性，能够快速开展相关调查，并对所有责任方监督落实。持有人的现场派驻人员应对受托生产企业进行必要培训。各分段的受托企业应建立授权持有人查阅与受托生产活动直接相关的管理制度和操作规程。

4 讨论

生物医药产业分段委托生产模式存在一定的实际需求，在满足临床用药需求方面有望发挥积极作用。相较于传统的自行生产模式，新模式下新增的挑战也是客观存在的。持有人作为药品质量安全第一责任人，应建立质量管理体系，配备与品种相匹配的关键人员，采取有效的风险控制措施，负责监督受托方履行有关协议 / 约定的义务，对多个生产地址之间的物料储运等过程开展充分验证，基于验证结果制定书面操作规程并严格执行，从而确保药品生产过程持续符合法定要求[20—22]。

2024 年 3 月 12 日，上海药品监督管理局发布《关于对标改革持续打造药品监管领域一流营商环境的若干措施》，较早提出了探索推进生物制品分段生产试点。上海药品审评核查中心积极参与检查指南制定，并已于近期开展了生物制品分段委托生产的许可检查，为监管机构和业界在 B 证实践层面积累了经验。笔者将持续关注相关进展，进一步深入探索持有人 GMP 符合性检查和日常监管的关注要点，以促进生物制品分段委托生产的规范发展。

参考文献：

[1] 颜若曦. 世界卫生组织生物制品检查要点与典型问题研究[J]. 中国医药工业杂志 , 2022, **53**(7): 1049-1055.

[2] 曹 萌 , 赵宇豪 , 郭中平. 从国际非专利名称纵观全球生物药发展 [J]. 中国生物工程杂志 , 2020, **40**(Z1): 154-165.

[3] PARASRAMPURIA S, MURPHY S. ASPE Report: Competition in Prescription Drug Markets, 2017-2022 [EB/OL]. [2023-12-07]. https://aspe.hhs.gov/reports/competition-prescription-drug-markets.

[4] FDA. Cooperative manufacturing arrangements for licensed biologics [EB/OL]. [2024-10-20]. https://www. fda. gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cooperative-manufacturing-arrangements-licensed-biologics.

[5] 顾瑶华 , 周 帅 , 操桂兰 , 等. 国外生物制品分段生产法规及实践研究 [J]. 中国食品药品监管 , 2023, (7): 58-65.

[6] 中国医药信息网. 国新办举行“推动高质量发展”系列主题新闻发布会（国家药监局）[EB/OL]. [2024-10-11]. https://www. cpi. ac. cn/zx/xyzl/202409/t20240913_424997. html.

[7] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于印发生物制品分段生产试点工作方案的通知 [EB/OL]. [2024-11-07]. https://www. gov. cn/zhengce/zhengceku/202410/content_6982062. htm.

[8] 上海市药品监督管理局. 上海市药品监督管理局关于印发《关于对标改革持续打造药品监管领域一流营商环境的若干措施》的通知 [EB/OL]. [2024-10-09]. https://yjj. sh. gov. cn/cmsres/2d/2def3e6eeaf54a2da433add9fe983260/99ab079cde44c8adcfc879e8ba1d83e5. pdf.

[9] 顾瑶华 , 操桂兰 , 董 锐 , 等. 我国生物制品分段生产可行性建议——基于苏州工业园区生物医药产业的探索 [J]. 中国食品药品监管 , 2021, (12): 112-117.

[10] WHO. WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles [EB/OL]. [2024-10-09]. https://www. who. int/publications/m/item/trs986-annex2.

[11] WHO. WHO guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing [EB/OL]. [2024-10-11]. https://www. who. int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/production/trs961-

annex7-transfer-technology-pharmaceutical-manufacturing.pdf?sfvrsn=2e302838_0.

[12] WHO. Model guidance for the storage and transport of time- and temperaturex7-transfer-technology-pharmaceuts [EB/OL]. [2024-10-11]. https://www.who.int/publications/m/item/trs961-annex9.

[13] ICH. Pharmaceutical Quality System Q10 [EB/OL]. [2024-10-13]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf.

[14] ICH. Quality of biotechnological products: stability testing of biotechnological/biological products Q5C [EB/OL]. [2024-10-09]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q5C%20Guideline.pdf.

[15] European Medicines Agency. Process validation for the manufacture of biotechnology-derived active substances and data to be provided in the regulatory submission-scientific guideline [EB/OL]. [2024-10-16]. https://www.ema.europa.eu/en/process-validation-manufacture-biotechnology-derived-active-substances-data-be-provided-regulatory-submission-scientific-guideline.

[16] MIECZKOWSKI C, ZHANG X, Lee D, *et al*. Blueprint for antibody biologics developability [J]. *MAbs*, 2023, **15**(1): 2185924.

[17] SAMPATHKUMAR K, KERWIN B A. Roadmap for drug product development and manufacturing of biologics [J]. *J Pharm Sci*, 2024, **113**(2): 314-331.

[18] SZKODNY A C, LEE K H. Biopharmaceutical manufacturing: historical perspectives and future directions [J]. *Annu Rev Chem Biomol Eng*, 2022, **13**: 141-165.

[19] 国家药监局综合司. 国家药监局综合司公开征求《关于加强药品受托生产监督管理工作的公告（征求意见稿）》意见 [EB/OL]. [2024-11-07]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20241105155114179.html.

[20] GE Y, CAO M, CAO H, *et al*. Pharmaceutical digital transformation in China: digital quality assurance takes the driver's seat [J]. *Bio-Design and Manufacturing*, 2023, **6**(5): 609-615.

[21] 董正龙, 曹　萌. 信息技术在生物制药工业中的应用 [J]. 中国医药工业杂志, 2019, **50**(11): 1262-1267.

[22] 朱　馨, 陈桂良, 曹　萌. 药品生产的数字化质量保证探索与实践 [J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(3): 395-398.