胰岛素集采背景下中选生产企业产能保障影响因素研究

Research on Influencing Factors of the Bidding Manufacturers' Production Capacity Guarantee under the Background of the Volume-based Procurement of Insulin

章 玲，王雅男，朱佳文，邵 蓉*
（中国药科大学药品监管科学研究院，国家药品监督管理局药品监管创新与评价重点实验室，江苏南京 211198）

ZHANG Ling, WANG Yanan, ZHU Jiawen, SHAO Rong*
(*NMPA Key Lab. for Drug Regulatory Innovation and Evaluation, Institute of Regulatory Science, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198*)

摘要：基于胰岛素集采落地与执行过程中可能存在的中选生产企业产能供应短缺问题，本研究采用文献研究法与专家访谈调研法，从生产工艺、供应链、场地与硬件、审评管理、人员与质量管理等方面分析不同因素对胰岛素生产企业产能的影响，并从产能保障角度提出相应的建议措施，以充分发挥胰岛素专项集采政策落地的积极效应。

关键词：胰岛素；集采；产能保障；影响因素
中图分类号：R95 **文献标志码**：C **文章编号**：1001-8255(2022)03-0413-06
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.03.021

2020 年中国最新流调显示，国内成人糖尿病患者数量高达 1.298 亿人，中国目前已经成为全球糖尿病患者最多的国家[1]。糖尿病是一种慢性代谢性疾病，1 型糖尿病患者必须使用胰岛素控制血糖水平，并降低糖尿病并发症风险；2 型糖尿病患者在口服降糖药效果不佳或存在口服药使用禁忌时，也会使用胰岛素[2]，尤其是当糖尿病病程较长时，胰岛素治疗可能是最主要，甚至是必须的降糖措施。

基于胰岛素市场需求量巨大、在临床上不能断供且不应断供等特性，国家近年来积极探索推进胰岛素集采方案。2020 年 1 月武汉市率先试点开展胰岛素类药品带量议价[3]；2020 年 7 月国家医保局就生物制品（含胰岛素）集采和中成药集采召开专家座谈会，听取专家意见和建议，研究完善相关领域采购政策，推进采购方式改革[4]；2021 年 11 月，国家组织药品联合采购办公室发布《全国药品集中采购文件（胰岛素专项）（GY-YD2021-3）》[5]，正式开展胰岛素专项集采，共有 42 个品种中选，平均降幅达 48%[6]。

为保障胰岛素集采后的临床供应，方案中特别要求申报企业按药品监督管理等部门批准的事项填报可供应国内市场的最大产能，并进行书面承诺，这在一定程度上能够防止企业不顾实际产能而盲目降价以获取更大市场的现象，降低胰岛素临床断供的风险。因此，本研究重点关注胰岛素生产企业的产能，基于对国内外 8 家胰岛素生产企业的访谈调研结果，分析集采背景下胰岛素产能保障影响因素，为后续胰岛素专项集采工作的顺利落地执行提供参考建议，从而推动我国胰岛素产业的持续健康发展，保障糖尿病患者的临床用药。

1 胰岛素产能相关概念界定

产能是指在一段时间内，企业所能生产的产品数量，或者能够处理的原材料数量。它反映的是企业所拥有的能够生产某种产品的能力。生产能力之所以重要，是因为企业可以通过产能预估其市场供应量，了解产能能否与市场需求相匹配和适应，并进行相应的调整以更好地满足市场需求。

收稿日期：2021-12-13
基金项目：2019年江苏省教育厅高等学校哲学社会科学研究项目(2019SJA0059)
作者简介：章 玲(1998—)，女，硕士研究生，专业方向：医药政策与法规。
通信作者：邵 蓉(1962—)，女，教授，博士生导师，从事医药政策与法规研究。
E-mail：shaorong118@163.com

1.1 理论最大产能

理论最大产能也可称为理论设计产能，是指胰岛素生产企业在建设生产场地或生产线时设计规划的理想最大产能，即在全年 365 天不间断，设备与硬件以最大设计速度全天运转不停机，厂房设施不维修维护，人力、原辅包材料无限供应的情况下，生产线理论上能够实现的最大生产量。一般而言，企业的有效最大产能并不能达到理论最大产能，主要原因包括批次之间需要进行换批清洁清场，厂房设施设备需要定期停产以进行清洗、维修、保养，（再）验证等工作，无菌生产还需要进行无菌培养基模拟灌装试验等工作。由于大部分企业的有效最大产能与理论最大产能之间存在较大的差距，因此，在现实生产中理论设计产能一般不作为衡量企业产能的参考依据。

1.2 有效最大产能

有效最大产能指能够实际达到的产能，因此有效最大产能是衡量一个胰岛素生产企业能否最大化满足市场需求的参数，是衡量企业实际生产能力最为确切的指标，是排除生产不利因素后实际生产能力所能达到的最大、稳定的状态。以灌装工序为例，有的企业有效最大产能仅约为理论设计产能的三分之一，但部分生产经验较为丰富、工艺水平较高的生产企业，其有效最大产能可以达到理论设计产能的一半左右。企业在参与胰岛素集采中上报的产能属于有效最大产能范畴，这样才能测算出其实际供应能力。因此，本研究讨论的胰岛素生产企业产能仅指有效最大产能，而非理论最大产能。

2 胰岛素产能保障影响因素分析

胰岛素作为生物制品，工艺较为复杂且技术壁垒较高，在整个生产过程中企业需要配备相应厂房设备等硬件设施、生产技术人员与质量管理人员，并按照批准的生产工艺生产原料药或制剂。因此，胰岛素生产企业的产能主要受生产工艺、供应链、场地与硬件、审批管理、人员与质量管理五方面因素的影响（表 1）。

2.1 生产工艺影响因素

胰岛素生产主要分为原料药生产与制剂生产两步，其中原料药生产又分为发酵、分离纯化等环节[7]。每一环节又细分为若干步骤，其中有某些关键的因素会在一定程度上影响胰岛素产能。

2.1.1 原料药发酵周期与体积

利用大肠埃希菌生产胰岛素的发酵周期为 2 ～ 3 周，酵母菌发酵周期约 1 周。由于原料药生产周期过长会导致杂质增加，故要严格控制发酵时间；过大的发酵体积会降低单位发酵液表达率，增加工艺杂质，降低产品收率，增加生产成本。

目前国外原研企业的标准配置发酵罐工作总体积为 80 吨，采用酿酒酵母连续工艺生产，培养一批每天可以收获三分之一到四分之一体积的发酵

表 1　胰岛素产能保障影响因素

Tab.1　Influencing Factors of the Production Capacity Guarantee of Insulin

项目	影响因素	具体内容
生产工艺	原料药发酵周期与体积	大肠埃希菌2～3周，酵母菌1周
	高压色谱流速与柱子直径	影响工艺时间和工艺效率
	制剂和灌装的无菌生产	生产要求和成本高，需要人员培训
供应链	原料药	原料药与制剂暂未放开分段及委托生产
	辅料	高端辅料依赖进口，供应国内份额有限
	包装材料	卡式瓶、胶塞、铝盖等包材大多依赖进口
生产场地与硬件	生产场地建设	建设周期4～6年
	生产硬件设备	配备专业化生产设备和系统
审批管理	品种上市审批周期	上市审批周期1～1.5年
	生产事项变更管理审批周期	审批周期与内部验证管理时间
	生产场地申建审批周期	审批周期过长或停滞将延长生产周期
人员与质量管理	人员管理	生产、技术研发、质量检测与管理人员
	质量管理	质量管理体系成熟度与质量控制活动

液，直接进入下一工艺，一旦开始，工序将持续 2 ～ 3 个月时间；而国内企业的原料药发酵相对来说周期较长、体积较小。因此胰岛素原料药的发酵周期与体积对产能的影响最大。

2.1.2 高压色谱流速与柱子直径

胰岛素原料药在发酵后需要进行分离纯化，其中最重要的是反相纯化色谱。国外原研企业在做下游高压纯化时的色谱流速基本上在每小时 12 个柱长体积以上，而国内企业实际上可能只有每小时 1 ～ 3 个柱长体积。有企业通过增大色谱柱的直径来提高单次色谱效率。理论上色谱柱的直径越大，纯化效率越高，但主要瓶颈是泵的流速，如果泵的流速与压力达不到工艺要求，就会限制生产规模扩大；色谱柱直径越大，对高压泵的工艺参数要求就更高，导致压力和流量满足不了更大规模的需求。因此，总体上来说，反相色谱纯化时下游高压色谱的流速与柱子直径对胰岛素产能的影响较大。

2.1.3 制剂和灌装的无菌生产工艺

胰岛素作为无菌制剂，制剂环节主要分为配制、准备、灌装。胰岛素制剂工艺相对原料来说较简单，其最重要的是无菌保障，即制剂与灌装都需要在无菌条件下进行，需要对人员更衣进行培训及确认、对设备进行灭菌 / 消毒、对物料进行灭菌 / 除菌过滤、对无菌工艺进行定期验证、建立 A/B 级洁净环境并进行日常监控等。胰岛素制剂和灌装的无菌生产技术转移壁垒成本高，且变更时间较长、质量管理成本较高，对胰岛素产能的影响较大。

2.2 供应链影响因素

胰岛素生产过程中涉及的供应链因素包括原料药、辅料及包装材料三大块。目前我国胰岛素原料药与制剂暂未放开分段生产，所需的高端辅料及卡式瓶、胶塞、铝盖等包装材料大多依赖进口。因此，这三者的供应会在一定程度上制约和影响胰岛素生产产能。

2.2.1 原料药

原料药产能对制剂生产规模至关重要。在原料药供应方面，目前我国胰岛素原料药与制剂暂未放开分段、多地及委托生产。而原料药生产工艺复杂，且需与制剂一体化生产，使得胰岛素制剂产能在很大程度上受制于原料药生产能力，因此胰岛素制剂产能保障的前提是确保原料药的持续稳定供应。

2.2.2 辅料

胰岛素发酵生产过程中需要使用酵母粉、葡萄糖、有机化合物、无机盐等基本辅料，这些在国内生产厂家众多、市场竞争激烈、货源较为稳定，因此对胰岛素产能基本无太大的影响。然而，目前我国生产胰岛素所需的树脂、鱼精蛋白、间甲酚等高端辅料以及纯化环节的高压反相色谱填料等供应主要依赖国外进口，可能会出现供应短缺问题，对胰岛素产能存在较大的影响。

2.2.3 包装材料

胰岛素生产所需的内外包装材料包括笔式胰岛素注射器、笔式注射器硼硅玻璃套筒（卡式瓶）、卡式瓶溴化丁基橡胶塞、卡式瓶复合铝盖、卡式瓶底塞、小盒、说明书等。但是，大部分笔式胰岛素注射器并不是通用的，企业通常需要自产或定制与其胰岛素产品相配套的注射笔；且卡式瓶、胶塞、铝盖的供应大多依赖进口，目前尚未形成国内的供应产业链条，在一定程度上也会影响胰岛素产能。

2.3 生产场地与硬件影响因素

生产场地与硬件属于企业固定资产，是生产任何药品所必需的，厂线数量和规模直接决定产能。胰岛素生产场地与设备等硬件建设具有成本投入较大、周期相对较长等特点，因此在很大程度上制约和影响胰岛素生产企业的产能。

2.3.1 生产场地建设

胰岛素的生产场地建设周期较长，目前国内部分企业的胰岛素生产基地建设工程项目从项目启动进行土建、设备安装、设备调试、试车到正式投产需要经历 4 ～ 6 年时间（图 1）。期间胰岛素的注册审评审批工作可同步开展，从正式投产到达到有效最大产能也需要一个逐步提升的过程。因此，由于时间与成本等原因，企业的生产场地建设对其胰岛素产能影响较大。

2.3.2 生产硬件设备

胰岛素在生产过程中对设备仪器和系统有较高

要求，发酵、分离、纯化和制剂生产环节都需配备相应的专业化生产设备和系统。影响胰岛素产能的设备主要包括生产核心环节用到的发酵罐和纯化色谱柱，两者对产能的影响程度大；设备总体效率对胰岛素产能的直接影响较大。此外，由于无菌生产车间的建立与维护、制药用水系统和空调系统的确认与维护等需要花费一定时间，对胰岛素产能也有一定影响，但总体上影响程度较小。

2.4 审批管理影响因素

胰岛素生产只有获得相关审批许可，才能进行场地建设、产品上市、优化工艺等活动，因此不同的审批事项的要求和相应周期对胰岛素产能也有一定影响。

2.4.1 品种上市审批周期

品种上市审批周期对胰岛素产能影响最大，主要是因为胰岛素产品必须获批，取得相关许可后，才能进行生产和上市销售。一般而言，胰岛素上市审批周期为 1 ～ 1.5 年，0.5 年的时间差对企业产能的爬坡和提升具有重要影响。

2.4.2 生产事项变更管理审批周期

生产事项变更管理按照变更类型分为三大类[8]，重大变更实施审批管理，需要 1 ～ 1.5 年时间；中等变更实施备案管理，以山东省为例，根据《山东省药品上市后变更备案管理实施细则（试行）》规定，对于签收的备案申请，省审评中心应当自签收之日起 20 日内对备案资料进行审核，省局自收到省审评中心审核意见之日起在 10 日内作出审查结论[9]；微小变更进行年度报告。从变更内容上看，生产场地变更审批周期对扩产影响大，生产工艺变更审批周期和批量变更审批周期影响较大，变更原辅包供应商审批周期影响一般（表 2）。

2.4.3 生产场地申建审批周期

生产场地申建审批周期对胰岛素产能的影响较大，主要是因为如果企业想通过增加生产场地来提升胰岛素产能，涉及到土建、设备安装调试、报产、试车等环节，各环节紧密衔接，无法同时进行，故生产场地申建的审批周期过长或停滞将直接影响胰岛素生产企业短期内的产能。

2.5 人员与质量管理影响因素

人员管理与质量管理作为企业保障胰岛素顺利生产的基石，贯穿于胰岛素产能保障全过程。其中人员专业素质关系到胰岛素产品质量，且严格的质量管理则依赖于整个质量管理体系和内部人员的共同实现。

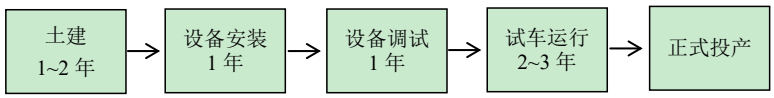


图 1　胰岛素生产基地建设流程与周期

Fig.1　Construction Process and Cycle of Insulin Production Base

表 2　胰岛素生产主要涉及的变更事项

Tab.2　Main Changes Involved in Insulin Production

变更内容	变更类型	变更管理审批周期	内部验证管理时间
生产场地变更	重大变更	1～1.5年	6～10个月
	中等变更(已批准的同类产品的原液生产场地、生产线复制等)	资料签收30日内(山东)	
生产工艺变更	重大变更	1～1.5年	6～12个月
	中等变更[不影响病毒清除和(或)灭活工艺、无新杂质峰等]	资料签收30日内(山东)	
	微小变更(不影响产品质量、不与偏差相关等)	年度报告	
原辅包供应商变更	重大变更	1～1.5年	6～8个月
	中等变更(辅料安全性与质量更高、不影响制剂的安全、有效性等)	资料签收30日内(山东)	
	微小变更(变更辅料工艺简单、性质稳定等)	年度报告	
批量变更	重大变更	1.5年左右	6～10月
	中等变更(工艺不变)	资料签收30日内(山东)	

2.5.1 人员管理

在人员管理的具体因素中，生产人员作为产品质量的直接关系人，其专业素质对产品质量有着非常重要的影响，只有生产人员素质过硬，才能在一定程度上保障产品质量，因此生产人员对胰岛素产能的影响最大。而质量检验人员负责对产品质量进行检测，要能及时发现质量问题，保证合格产品进入市场；质量管理人员负责产品质量风险管理，对质量风险关键点进行控制，在生产工艺成熟、质量管理体系健全的情况下，这两类人员对产能的影响一般。研发技术人员作为胰岛素生产工艺的改进者，其技术能力的高低与工艺改进优化周期、产量提升程度密切相关，对胰岛素产能也有影响。

2.5.2 质量管理

2.5.2.1 质量管理体系成熟度

生物制品质量在很大程度上依赖于质量管理体系的完善程度，终产品检验仅能识别可见质量部分[10]。因此，质量管理体系的成熟度将直接或间接影响到胰岛素产品的质量，进而影响产能。

根据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）发布的药品质量体系（Pharmaceutical Quality System Q10，ICH Q10）要求[11]，覆盖药品全生命周期的质量管理体系应包括工艺性能和产品质量监控体系、纠正预防措施系统、变更管理系统、工艺性能和产品质量的管理回顾体系 4 个要素。根据质量管理体系的建立及完善程度，可将质量管理体系分为基本建立、实际应用和有效运行 3 个阶段，其对应的质量管理体系成熟度依次为 0 ～ 60 分、60 ～ 80 分、80 ～ 100 分。随着体系成熟度的提高，企业能够对人机物料实行更为全面的管理（表 3）。

2.5.2.2 质量控制活动

胰岛素生产过程中的质量控制活动包括验证、检验检测和风险控制等[12]。其中验证工作需要在停产期间进行，部分企业每年需花费 1 个月进行无菌工艺验证，2 个月进行生产线验证，即意味着该企业每年有 3 个月的时间无法生产，对胰岛素产能有直接影响。检验检测无需停产进行，但由于部分企业的无菌检验需 14 天，原料药入库前进口检验需 1 ～ 1.5 个月，企业若想实现胰岛素的连续生产，必须合理安排检测周期、产品放行批量和原料药入库前检测周期。风险控制是影响企业产能的主要环节，在胰岛素生产早期会暴露出较多的质量风险点，需要花费大量时间用于偏差调查与纠正，但在生产稳定、质量风险点被控制后，纠偏几乎不再占用生产时间。因此，建立有效的质量风险管理和成熟工艺体系是连续生产过程控制的关键，对胰岛素产能有较大的影响。

3 思考与建议

胰岛素生产企业的产能直接决定其市场供应能力，特别是在胰岛素纳入专项集采后，规定当中选产品对应的企业获得的基础量和分配量总和超过其承诺供应国内市场最大产能的 50%时，医疗机构不得继续将调出量分配给该企业。从某种意义上来说，各个企业的最后中选量与各自的产能直接挂钩，在价格竞争的同时，胰岛素生产企业的产能竞争也日益激烈。

表 3 不同阶段质量管理体系关于人员与变更的管理概括

Tab.3 Overview of the Management of Personnel and Changes in the Quality Management System at Different Stages

质量管理体系阶段	描述	体系成熟度	人员培训	变更管理
基本建立	以基本合规为目的的被动实施	0～60分	新入职员工参加简单的入职培训就上岗	变更风险评估完全依赖于个别生产/质量人员的经验和法规基本条款，变更管理是线下流程，依靠人为控制且无变更有效性评估
实际应用	以全面合规和产品质量保证为目的的主动实施	60～80分	新入职员工需要参加一系列应知应会的入职培训才能上岗	变更风险评估依靠完整的跨部门各领域专家形成的团队，基于经验但结合研究数据并参考法规共同完成；变更管理系统实现电子化，依靠系统控制所有行动完成情况并实施变更有效性评估
有效运行	以持续改进为目的的系统性实施	80～100分	对人员从招聘上岗到定期评估形成完善培训考核体系，入职培训包括一系列完整的应知应会培训，并通过严格考核才能上岗	自研发期间建立既定条件，并基于完善的风险评估管理上市后变更；变更管理系统实现电子化，依靠系统控制所有行动完成情况并实施变更有效性评估

如前文所述，由于胰岛素产能水平受企业当前生产工艺、供应链、场地与硬件、审批管理、人员与质量管理等因素的影响和制约，为确保集采顺利落地实施并达到较好的效果，胰岛素中选生产企业必须保障其产能能够达到约定采购量并满足市场需求；同时政府部门也应对中选企业的产能情况进行持续监测并建立短缺预警机制。因此，本研究基于上述五大影响胰岛素产能的因素，从以下三方面对中选生产企业和相关政府部门在专项集采落地执行过程中的胰岛素产能保障问题提出相应的思考与建议。

3.1 构建中选胰岛素生产企业产能评估指标体系

目前胰岛素集采方案中对于申报企业产能的考察没有作出具体且强制性规定，仅规定企业应提交最大产能相关证明材料以及产能承诺函，并根据实际情况对拟中选产品的产能情况进行调查，重点关注企业的事前产能状况，缺乏事后科学的产能监测评估体系。因此，建议医保部门协同药监部门、工信部门与生产企业，从生产工艺、供应链、生产场地与硬件、审批管理、人员与质量管理等方面构建中选胰岛素生产企业产能评估指标体系，以中选后的每 6 个月为 1 个周期，定期考察中选企业相应中选品种的生产工艺与供应链稳定性、场地与硬件等设施设备的配备情况、审评审批周期、人员素质与培训情况、质量管理体系的完善程度、质量控制活动等，并赋予不同的权重进行自评与他评打分，定量细化事后考察监测标准，并对每一轮评估不合格的中选企业进行约谈，以动态掌握胰岛素中选企业的产能供应情况，保障临床供应。

3.2 面向中选企业开展胰岛素产能信息定期上报管理

为确保胰岛素产能信息得到有效监管，建议医保部门可通过建立定期胰岛素产能信息报告制度，对中选企业进行胰岛素供应情况的动态监测和预警。定期监测中选企业的产品供应情况，对不按要求供货、不能保障供应等情况及时进行风险评估。在风险到达一定程度后直接对相应企业进行预警，采取相应的赔偿、惩戒、退出、备选等措施，以确保胰岛素的供应。与此同时，中选企业应做好市场风险预判和防范、保证生产工艺与供应链的稳定、加强生产安排、强化人员与质量管理等，并按要求定期如实向当地医保部门上报本企业的胰岛素产能、供应和库存情况，确保在采购周期内及时满足医疗机构中选品种的采购需求。如果中选企业因特殊原因出现中选胰岛素产品产能不足的情况，应提前向当地医保部门报告，医保部门可向医疗机构提供有富余产能的企业名单，由医疗机构自主选择采购。

3.3 建立胰岛素供应短缺的预警与应急管理体系

利用企业提供的产能信息报告，结合短缺药品信息直报制度，建议医保部门与各级医疗机构建立胰岛素供应短缺预警体系。对可能出现短缺情况和已经出现短缺情况的胰岛素品种进行分级预警。同时，建议结合采购平台数据和产能信息报告数据，如短缺品种、剂型、规格、短缺原因及短缺时间等，定期开展中选企业的胰岛素供应保障情况风险评估。对于经风险评估认为应当预警的情形，在约谈企业无果的情况下，应及时采取应急管理措施，如调整其他中选的产能有富余的品种进行补充供应，确保临床上不断供。此外，应当要求各个断供企业填报造成其胰岛素供应短缺的具体内部与外部原因，找出影响其胰岛素产能保障的因素和薄弱点，在企业未来集采申报时重点关注并加以考察，避免再次出现类似情形。

参考文献：

[1] LI Y, TENG D, SHI X, *et al*. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study [J]. *Br Med J*, 2020, **369**: m997.

[2] 李　丽. 胰岛素治疗糖尿病的临床效果分析[J]. 中国城乡企业卫生, 2021, **36**(11): 182-183.

[3] 武汉市药械集中带量采购服务平台. 关于武汉市胰岛素类药品带量议价的通知[EB/OL]. (2020-01-03)[2021-12-01]. http://wh. eliansun. com/new/show13680. html.

[4] 国家医疗保障局. 国家医保局召开生物制品和中成药集中采购座谈会[EB/OL]. (2020-07-17)[2021-12-01]. http://www. nhsa. gov. cn/art/2020/7/17/art_14_3348. html.

（下转第422页）

参考文献：

[1] 杨 松, 王广平, 黄 果, 等. 中国药品监管能力评价指标体系研究[J]. 中国药学杂志, 2012, **47**(14): 1175-1177.

[2] 陈永法, 王毓丰, 伍 琳. “四品一械”检查员岗位胜任力评价指标体系构建研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, **36**(18): 2338-2343.

[3] 付秋雁, 张 闯, 邹任贤. 建立药品GMP检查员能力评估体系的探索[J]. 上海医药, 2019, **40**(7): 10-12.

[4] 濮佳珍. 我国药品行政检查法律制度研究[D]. 南昌: 南昌大学硕士学位论文, 2020.

[5] 宋华琳, 刘 炫. 药品检查法律制度的发展与改革[J]. 中国食品药品监管, 2019, (4): 4-12.

[6] 王 丹, 欧阳楠, 陈 颖. 省级职业化药品检查员队伍构建现状分析[J]. 中国药业, 2021, **30**(2): 11-14.

[7] 聂淑华, 晏彩霞. 职业化专业化药品检查员的职业素养浅析[J]. 药品评价, 2020, **17**(19): 9-12.

[8] 招伟汉. 中国药品检查质量管理体系与国际接轨的问题研究[D]. 广州: 暨南大学硕士学位论文, 2015.

[9] 郑永侠, 杜 婧, 杨 悦, 等. 国际药品检查组织(PIC/S)申请加入程序及对我国的启示[J]. 中国医药工业杂志, 2019, **50**(9): 1059-1064.

[10] 李年苏, 谭顺洪. 美国、欧盟、加拿大和中国发布的药品GMP合规检查信息简介及启示[J]. 中南药学, 2019, **17**(9): 1583-1587.

[11] 毕 军, 陈佩毅, 沈传勇, 等. 通过国际药品GMP认证的药品生产企业调研情况分析[J]. 中国药事, 2014, **28**(9): 954-958.

[12] 陆仕华, 韦莹莹, 李 杉, 等. 28家药品生产企业飞行检查和跟踪检查问题分析及监管对策[J]. 中国药房, 2019, **30**(20): 2741-2745.

[13] 贾 娜, 赵红菊, 汪 丽. 药品生产企业现场检查过程中计算机化管理系统存在的问题及对策[J]. 中国药事, 2017, **31**(2): 127-129.

[14] 夏 莹, 田顺平. 探索利用大数据与智能化推进食品药品监管的思考[J]. 中国食品药品监管, 2018, (6): 69-72.

[15] 翟宇瑶, 段万里, 薛小荣, 等. 基于德尔菲法构建中药注射剂临床应用评价指标体系的研究[J]. 药物流行病学杂志, 2021, **30**(2): 110-115.

[16] 依茹罕. 基于规范法与层次分析法的大坝安全综合评价[D]. 沈阳: 辽宁师范大学硕士学位论文, 2020.

(上接第418页)

[5] 上海阳光医药采购网. 国家组织药品联合采购办公室关于发布<全国药品集中采购文件(胰岛素专项)(GY-YD2021-3)>的公告[EB/OL]. (2021-11-05)[2021-12-01]. http://www.yyzbsw.sh.cn/gjsdcg/2021/11/05/10361.shtml.

[6] 上海阳光医药采购网. 关于公布全国药品集中采购(胰岛素专项)中选结果的通知[EB/OL]. (2021-11-30)[2021-12-01]. http://www.yyzbsw.sh.cn/gjsdcg/2021/11/30/10435.shtml.

[7] 张友尚. 胰岛素生产的回顾与展望[J]. 食品与药品, 2008, **137**(1): 1-3.

[8] 国家药品监督管理局. 药品上市后变更管理办法(试行)[EB/OL]. (2021-01-13)[2021-12-01]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20210113142301136.html.

[9] 山东省药品监督管理局. 山东省药品上市后变更备案管理实施细则(试行)[EB/OL]. (2021-05-25)[2021-12-01]. http://mpa.shandong.gov.cn/art/2021/5/25/art_194818_10297775.html.

[10] 郭中平. 我国生物制品质量标准体系的探讨[J]. 中国新药杂志, 2014, **23**(9): 994-997.

[11] ICH. Pharmaceutical quality system Q10 [EB/OL]. (2008-06-04)[2021-12-01]. https://www.ich.org/page/quality-guidelines.

[12] 常晓慧. QbD理念及胰岛素类似物生产中的过程控制策略[J]. 中国卫生产业, 2018, **15**(10): 184-186.