胰岛素集采背景下中选生产企业扩产路径研究

The Bidding Manufacturers' Production Expansion Path under the Background of Volume-based Procurement of Insulin

章　玲，王雅男，朱佳文，邵　蓉，蒋　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, JIANG Rong*

(*NMPA Key Lab. for Drug Regulatory Innovation and Evaluation, Institute of Regulatory Science, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198*)

摘要：基于胰岛素集采后国内中选企业占据相当的市场份额、其约定采购量与历史产量相比提升数倍、不少企业面临扩产选择的现状，本研究采用文献研究法，分析胰岛素生产企业常用扩产路径的具体形式、资源投入、周期、优势与风险等，并就不同类型企业的路径选择分别展开阐述，为保证胰岛素集采顺利落地和保障企业产能供应提供参考与建议。

关键词：胰岛素；集采；生产企业；扩产路径

中图分类号：R951　　**文献标志码：**C　　**文章编号：**1001-8255(2022)05-0740-07

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.05.022

2021 年 11 月底，国家医保局组织开展的胰岛素专项集采正式启动，集采品种涵盖临床常用的二代和三代胰岛素，全年采购数量达 2.1 亿支，包括 16 个通用名品种，最终 11 家企业的 42 个产品中选[1]，在有效降低胰岛素价格、减轻患者用药负担的同时，对国内原有胰岛素市场结构产生了较大影响[2]。从此次公布的集采结果来看，国内企业甘李药业、通化东宝、珠海联邦等的多个品种均以强劲的价格优势占据 A 类和 B 类中选类别[3]，其约定采购量在原有市场份额的基础上提升显著。然而，从企业公开年报以及工信部发布数据中的历史产量与销售数据来看，部分企业的部分品种现有产量和约定采购量之间存在一定差距。以珠海联邦的甘精胰岛素为例，2020 年其产销量约 240 万支，但最终采购量（获得基础量、调出分配量与自由分配量之和）可能达到约 300 万支。因此，集采后部分生产企业可能面临扩产的需求以提高产量、顺利履约。

在药品生产过程中，企业常用扩产路径有 4 种，包括增加生产批次、提高生产批量、改进工艺和成品率以及新建厂线。本研究主要结合胰岛素品种与生产工艺等特性，基于对国内外 8 家胰岛素生产企业的访谈调研结果，分析这 4 种扩产路径相应的资源投入、周期、优势与风险，以及不同情形下企业可选择的不同路径，为胰岛素专项集采顺利落地、中选企业保障临床供应提供参考与建议。

1　增加生产批次

增加生产批次是指在保证厂房、设备设施正常维修、维护、验证、再验证的条件下，通过增加生产人员配备量、延长生产时间来增加班次、提高设备使用率，从而提高产量。当胰岛素生产企业的现有生产批次尚未到最大值时，可通过增加生产批次来实现短期内的产量提升。

1.1　配套资源投入

增加生产批次需要的配套资源投入主要包括原辅包供应链的稳定性和相应的人员配备。胰岛素生产需要原料药，酵母粉、葡萄糖等基础辅料，树脂、

收稿日期：2022-01-05

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：蒋　蓉(1985—)，女，副教授，博士，从事医药政策与法规、监管科学研究。

E-mail：13770643566@163.com

鱼精蛋白、间甲酚等高端辅料，卡式瓶、胶塞、铝盖等包装材料，增加批次时必须确保这些原辅包的供应稳定，才能满足企业持续生产的要求。同时，由于生产批次的增加需要新增生产人员和增加生产班次，并做好新聘人员岗前培训工作以及合理安排人员排班，质量管理与质量控制人员也应加强相应的工艺验证、设备验证等工作，考察生产过程中存在的质量风险点，并采取偏差纠正措施等。

1.2 所需周期

在原辅包供应充足的情况下，只需完成生产人员与质量管理人员等的招聘与培训即可实现生产批次的增加，一般来说整个周期为 1 ～ 2 个月；在企业现有原辅包特别是原料药不足的情况下，目前多数企业的原料药从生产到完成入库前检测的周期约为 2 个月，此外还需进行设备与工艺验证等工作，在一定程度上又延长了增加生产批次所需的时间。因此，总体上来说，增加生产批次所需周期为 1 ～ 3 个月，其扩产幅度由企业现有排班生产能力决定，且与增加的班次数量有关，一般可提高 10%～ 30% 的产量。

1.3 优势

通过增加生产批次提高产量只需增加生产人员数量、延长生产时间，对固定资产的投资相对较少，成本较低；人员培训完成后即可上岗，实现产量提升的周期较短，因此可在短时间内快速提高产量。此外，在原有生产线上增加生产批次，可按照原有许可证进行生产，不需要再进行审评审批，且并不改变原有工艺和质量管理体系，因此无合规性挑战，扩产风险最低。

1.4 风险与挑战

在增加生产批次的过程中，通常面临着人员保障的风险。在人员数量方面，企业需要在短期内招募大量具备胰岛素或生物药生产背景的人员，难度较大；在人员素质方面，新聘人员上岗前需要通过岗前培训加强专业素质，培训要求较高、人员管理成本较大，且员工生产经验不足、人员变动均会对产品稳定生产造成不利影响，可能出现偏差、人为差错导致药品质量不合格，使管理风险大幅增加。

此外，通过延长生产时间来增加生产批次会压缩设备原有的维护维保、验证与再验证时间，增加设备运转负荷，一定程度上增加设备操作的稳定性与安全性等风险；由于胰岛素生产的特殊性，目前国内企业部分辅料和包材例如鱼精蛋白、间甲酚、纯化填料、卡式瓶等主要依赖进口供应，短期内需求的大幅增长也将会带来断供的风险，制约胰岛素产量的提升。

2 提高生产批量

提高生产批量是指在现有胰岛素生产工艺条件下，不改变企业现有生产线与设备设施数量，且不新增生产人员与增加生产班次，而是通过增加每批胰岛素的产量以提高整体产量的扩产路径。当胰岛素生产企业的实际生产批量并未达到能够实现的最大生产批量时，可通过提高生产批量来实现产量的提升。

2.1 配套资源投入

提高生产批量需要的配套资源投入同样包括原辅包供应链稳定性和相应的人员配备。由于企业提高生产批量无需增加生产技术人员，因此很少会涉及员工的招聘与培训，但生产批量的提高属于生产规模的放大，需要进行相应的变更审评审批管理，并通过企业内部和监管部门的风险评估来证明生产批量的提高不会对产品的安全性、有效性与质量稳定性带来较大风险后，变更才能被允许，因此对企业的质量管理、质量检测人员的要求相对更高。

2.2 所需周期

当满足部分情形时（表 1），提高生产批量按照中等变更管理，应向省级药监部门备案，基于风险开展现场核查等技术审评 [4]。以山东省为例，对于签收的备案申请，省审评中心应当自签收之日起 20 日内审核备案资料，省局自收到省审评中心审核意见之日起 10 日内作出审查结论 [5]，整个备案周期约为 1 个月。

当不满足上述情形时，提高生产批量需按照重大变更管理，以补充申请的形式报国家药品审评中心批准后实施，且必须进行技术审评，整个审批周期需要 1 ～ 1.5 年。但由于现实中胰岛素生产企业

生产规模的变更一般属于中等变更，且审评审批可与原辅包供应和人员配备工作同时开展，因此在工艺不变的情况下通过提高生产批量实现扩产的周期为 3 ～ 6 个月，可实现的扩产量取决于企业现有日常生产的批量。

2.3 优势

通过提高生产批量扩大产量可以节约厂房场地、设备设施等固定资产的投入成本以及生产人员的工资与培训成本，同时能够最大程度地利用现有生产线，提高胰岛素生产效率。此外，由于提高生产批量对生产线与设备的影响较小，不会给设施设备造成较大的运转压力，所需周期较短，因此可实现小规模快速扩产。

2.4 风险与挑战

在提高生产批量的过程中，通常面临着产品质量风险。由于生产批量的提高涉及生产规模的放大，可能会对原有产品质量的稳定性产生不利影响，也可能会由于偏差与人为差错等因素造成产品的不合格率增加 [6]。此外，在现有生产工艺与设施设备不变的条件下，通过提高生产批量而扩大的产量空间十分有限。

3 改进工艺和提高成品率

改进工艺和提高成品率是指通过改进胰岛素发酵、分离、纯化、制剂等环节的生产工艺来提高成品率和放大生产规模以提升产量，但由于胰岛素生产工艺较为复杂，工艺改进主要集中在原料药发酵和下游纯化阶段。当胰岛素生产企业的生产工艺有改进需求和改进空间时，可以选择此种路径来提高产量。

3.1 配套资源投入

改进工艺和提高成品率需要的配套资源投入包括大量资金与相关人员配备。此种路径可从缩短原料药发酵周期、提高反相纯化时下游高压色谱流速、增大色谱柱直径、提高复性与酶切效率 [7]、增大制剂配制体积、提高制剂灌装速度等方面入手，不同环节前期均需要投入大量的资金进行试验与验证。此外，由于工艺改进涉及关键生产点与质量风险问题，需要引进生产与质量管理方面的技术人员进行

表 1　生物制品生产规模变更管理的要求

Tab.1　Requirements for the Management of Changes in the Production Scale of Biological Products

变更事项	变更内容	前提条件	变更类型	管理要求	审批周期
原料药生产规模	发酵培养规模变更	/	重大	以补充申请的形式报国家药品审评中心批准后实施，须进行技术审评	1.5年左右
		①未出现新的杂质峰，产品的杂质未超出已批准的限度；②变更不影响纯化工艺；③原液质量未超出已批准的标准范围和限度；④发酵规模改变，但仍然使用相同的生物反应器；⑤生产原材料用量随规模线性变化；工艺参数仍在已批准范围内或随规模呈线性变化；⑥变更不与生产中重复发生的偏差或稳定性担忧相关	中等	向省级药品监督管理部门备案，基于风险开展现场核查等技术审评	备案资料签收后30日内完成备案(山东省)
	纯化规模变更	/	重大	以补充申请的形式报国家药品审评中心批准后实施，须进行技术审评	1.5年左右
		①不对病毒清除和（或）灭活工艺效果产生影响；②未出现新的杂质峰，产品的杂质未超出已批准的限度；③原液质量未超出已批准的标准范围和限度；④生产原材料用量随规模线性变化，工艺参数仍在已批准范围内或随规模呈线性变化；⑤变更不与生产中重复发生的偏差或稳定性担忧相关	中等	向省级药品监督管理部门备案，基于风险开展现场核查等技术审评	备案资料签收后30日内完成备案(山东省)
制剂(配制/灌装)规模	放大	/	重大	以补充申请的形式报国家药品审评中心批准后实施，须进行技术审评	1.5年左右
		①变更前后使用的设备不变或等效；②变更生产工艺和（或）过程控制的原因仅是因为批量变更；③不涉及安全和质量问题，变更不与生产中重复发生的偏差或稳定性担忧相关；④制剂无菌水平/微生物限度水平不受影响，若制剂工艺中存在病毒灭活和(或)去除工艺，不应影响病毒去除/灭活工艺	中等	向省级药品监督管理部门备案，基于风险开展现场核查等技术审评	备案资料签收后30日内完成备案(山东省)

工艺验证与风险评估等工作，对人员素质要求较高。

3.2 所需周期

改进工艺和提高成品率需按照变更事项进行管理，根据工艺改进的不同方式进行不同的变更管理，且需要一定审评审批周期（表 2）。在申报或备案变更前，持有人需要进行工艺可比性研究、质量和稳定性可比性研究等系列验证研究。

总体上来说，原料药的工艺改进时间相对较长，从研究开始到批准需要 4 ～ 5 年；制剂的工艺改进时间相对较短，实现批量增加需 1 ～ 1.5 年。此种路径的产量扩大程度与改进的工艺有关，产量可提高 3% ～ 50%。

3.3 优势

通过改进工艺和提高成品率以提高胰岛素产量是在现有的、较为成熟的生产条件下进行工艺改进，生产线不变，无需购买或租用厂房、设施设备，可降低固定资产的投入成本；经过工艺改进后，生产过程中的物料损失减少，可以节约直接生产成本；工艺优化后可减少污水与废气等排放量，降低环保等方面的压力[8]。

3.4 风险与挑战

在改进工艺和提高成品率的过程中，通常面临着工艺变更质量控制与变更注册时限较长的风险。胰岛素属于生物制品，工艺较为复杂且无菌生产要求较高，因此改进工艺的同时需要加强对各个环节生产质量风险的控制，且大部分企业的胰岛素工艺改进空间较小，总体上来说较为困难[9]。此外，改进工艺特别是原料药的生产工艺所需的审评审批周期较长，若最终的变更无法得到监管部门的批准，将会使企业损失大量的时间和资金。

4 新建厂线

新建厂线是指胰岛素生产企业在一块新的土地

表 2 生物制品生产工艺变更管理要求

Tab.2 Requirements for the Management of Changes in the Production Process of Biological Products

变更事项	变更内容	前提条件	变更类型	管理要求	审批周期
微生物发酵或细胞培养工艺	关键工艺变更	/	重大	以补充申请的形式报国家药品审评中心批准后实施，须进行技术审评	1～1.5年
	非关键工艺变更	①不对病毒清除和（或）灭活工艺效果产生影响；②未出现新的杂质峰，产品的杂质未超出已批准的限度；③原液质量未超出已批准的标准范围和限度	中等	向省级药品监督管理部门备案，基于风险开展现场核查等技术审评	备案资料签收后30日内完成备案（山东省）
		①不对病毒清除和（或）灭活工艺效果产生影响；②未出现新的杂质峰，产品的杂质未超出已批准的限度；③传代代次不变或传代代次在批准的限次范围内；④变更不影响纯化工艺；⑤原液质量未超出已批准的标准范围和限度；⑥变更不与生产中重复发生的偏差或稳定性担忧相关；⑦质量应不受到不良影响，更适合于商业化规模生产	微小	持有人年度报告	/
分离、纯化工艺	关键工艺变更	/	重大	以补充申请的形式报国家药品审评中心批准后实施，须进行技术审评	1～1.5年
	非关键工艺变更	①该变更不对病毒清除和（或）灭活工艺效果产生影响；②未出现新的杂质峰，产品的杂质未超出已批准的限度；③原液质量未超出已批准的标准范围和限度	中等	向省级药品监督管理部门备案，基于风险开展现场核查等技术审评	备案资料签收后30日内完成备案（山东省）
		①该变更不对病毒清除和（或）灭活工艺效果产生影响；②未出现新的杂质峰，产品的杂质未超出已批准的限度；③原液质量未超出已批准的标准范围和限度；④变更不与生产中重复发生的偏差或稳定性担忧相关；⑤质量应不受到不良影响，更适合于商业化规模生产	微小	持有人年度报告	/
其他工艺步骤	关键步骤变更	/	重大	以补充申请的形式报国家药品审评中心批准后实施，须进行技术审评	1～1.5年
	非关键步骤变更	①该变更不对病毒清除和（或）灭活工艺效果产生影响；②未出现新的杂质峰，产品的杂质未超出已批准的限度；③原液质量未超出已批准的标准范围和限度	中等	向省级药品监督管理部门备案，基于风险开展现场核查等技术审评	备案资料签收后30日内完成备案（山东省）

上从基础的土建开始，进行设备安装、设备调试、试车、投产等一系列操作[10]，建设全新的生产场地和生产线。当无胰岛素生产经验的企业开始生产胰岛素或有胰岛素生产经验的企业现有生产场地与生产线已达到最大产能，无法满足产量需求时，就可采取新建厂线实现扩产。依据已有厂线规模和扩产需求，该路径可分为新建厂线（规模相似）和新建厂线（规模扩大）两种，前者与已有厂线规模相似，故在厂线建设时可以借鉴已有经验；后者规模大于已有厂线规模，故已有建设经验不适用于新建厂线。

4.1 配套资源投入

新建厂线需要的配套资源投入包括大量资金、硬件设备与人员配备。建设生产场地和生产线需要投入大量资金成本以购买或租用场地，并投入大量劳动力推进土建工程；土建完成后需要购买并安装胰岛素生产所需的各种设施设备等硬件，例如无菌生产车间、制药用水系统、空调系统、发酵罐、离心机、超滤机、纯化色谱系统、分装机、灌装机、贴标机等。此外，新建生产场地和生产线需要聘用和配备大量经过专门岗前培训的生产操作人员和质量管理人员，以保证胰岛素生产能够按照建设规划安全有序地进行。

4.2 所需周期

在硬件设施建设方面，新建厂线（规模扩大）所需周期较长，为 4 ～ 6 年。根据国内某胰岛素上市公司公开年报披露的数据，该企业的门冬胰岛素生产基地从开始动工土建、设备安装、设备调试、试车，到最后正式投产大约花费 6 年时间（表 3）。新建厂线（规模相似）同样需要完成上述步骤，但由于可以参考借鉴已有经验，建设周期可缩短至 3 ～ 5 年。

此外，新建厂线过程中需要进行场地、生产等审评审批工作，但可与场地硬件建设同步开展。在审评审批方面，增加原料药或制剂的生产场地与生产线分为重大变更与中等变更两类情形，需按照不同的变更事项分别进行管理（表 4）。

4.3 优势

新建厂线与其他扩产路径相比，其扩产能力较大，新增生产线理论上可增加一倍产量，可实现倍数级别的产量提升，且产量提升成功率较高，若新增的生产线与现有生产线相同，注册环节只需备案，可简化审批流程；生产企业可以选择最优的方式和最新的标准来建设新厂房、购置新设备，为后续提高生产效率及满足中国、欧盟、美国生产注册要求做准备；企业选择全新的生产线并配备先进的技术，可以降低生产成本。

表 3　某上市公司门冬胰岛素生产基地建设情况

Tab.3　Construction of a Listed Company's Insulin Aspart Production Base

年份	工程累计投入占预算比例/%	工程进度
2015年	17.13	17.13%
2016年	29.00	土建完工，设备安装
2017年	57.00	土建完工，设备安装完、毕调试中
2018年	98.49	试车阶段
2019年	103.67	试车阶段
2020年	110.31	试车、投产

4.4 风险与挑战

在新建厂线的过程中，通常面临着资金投入大、技术壁垒高、周期长等风险。新建生产场地和生产线需要购买或租用土地、设施设备等，与其他扩产路径相比，资金成本较高、投入较大。新建厂线对无胰岛素生产经验的企业来说是一个从无到有的过程，克服技术壁垒需要积累多年经验，部分企业缺乏建设、确认和验证等环节的质量管理和控制人才与经验，学习成本与失败率较高。土建、设备安装、调试、试车与投产各环节紧密衔接，无法同时进行，且注册时限固定，完成所有验证工作后还需 1 ～ 1.5 年才能完成审评审批，建设周期与变更审评时间较长。此外，工艺验证、设备确认以及厂房增加扩建、确认存在一定风险，对其稳定性有挑战；产品生产、验证、检验存在偏差，有产品质量风险且存在技术挑战。

5　思考与建议

增加生产批次、提高生产批量、改进工艺和提高成品率、新建厂线这 4 种企业可选择的扩产路径，其难度和周期逐渐增加，对资源投入、技术壁垒、变更管理要求也逐渐提高。胰岛素集采方案中要求企业填报产能数据，此处的产能从实际意义角度理

表 4 生物制品新建生产场地及生产线变更管理要求

Tab.4 Requirements for the Management of Changes in the New Production Site and Production Line of Biological Products

变更事项	变更内容	前提条件	变更类型	管理要求	审批周期
原料药生产场地	变更生产场地或生产线	/	重大	以补充申请的形式报国家药品审评中心批准后实施，须进行技术审评	1～1.5年
		①新生产场地或生产线为已批准的同类产品的原液生产场地；②生产线复制[不包括生产工艺和(或)过程控制的实质性变更]；③新生产场地或生产线与当前生产厂房受控于同一质量保证/质量控制体系	中等	向省级药品监督管理部门备案，基于风险开展现场核查等技术审评	备案资料签收后30日内完成备案（山东省）
制剂生产场地	变更生产场地或生产线(包括配制/灌装和直接接触药品的包装)	/	重大	以补充申请的形式报国家药品审评中心批准后实施，须进行技术审评	1～1.5年
		①新生产场地/厂房/生产线与变更前受控于同一质量保证/质量控制体系；②处方组成、生产工艺和制剂质量标准未发生变更；③ 包装材料和容器及贮存条件未发生变更；④变更前后执行相同的、已验证的生产工艺；⑤该场地采用此前已批准的标准用于生产相同类别产品，且采用相同原理的灌装工艺/设备生产同一系列的产品；⑥制剂无菌水平/微生物限度水平不受影响；若制剂工艺中存在病毒灭活和(或)去除工艺，不应影响病毒去除/灭活工艺	中等	向省级药品监督管理部门备案，基于风险开展现场核查等技术审评	备案资料签收后30日内完成备案（山东省）

解，应指胰岛素生产企业的有效最大产能，即企业在排除生产不利因素后实际生产能力所能达到的最大的、稳定的状态。因此，中选企业应基于现有产量、采购量与有效最大产能三者之间的关系决定是否需要扩产并选择合适的扩产路径；监管部门应及时关注中选企业的扩产与产能变化情况并对产品质量进行严格监管，以确保胰岛素集采顺利落地实施，保障临床供应。

5.1 中选企业基于实际情况制定合理的扩产路径与计划

由于集采规则中明确规定申报企业需填报其最大产能，在企业如实申报产能数据的前提下，约定采购量一定尚未达到企业的有效最大产能。在这一情形下建议企业采用增加生产批次、提高生产批量或者增加生产批次与提高生产批量并行的方式扩大产量。这几种扩产路径的难度相对较小，所需周期较短，为 1 ～ 6 个月，是企业在胰岛素集采执行过程中实现短期产量提升的最佳路径。

此外，在集采落地执行的过程中，若出现医疗机构超量采购，即实际采购量超过约定采购量，且最终采购量有较为明显的趋势可能会超过中选企业的有效最大产能时，建议企业采取新建厂线的方式来扩大产量。由于新建厂线所需的资源投入较多且周期较长，但可实现产量的倍数级别提升，因此企业若需新建厂线应结合未来的发展战略提前做好布局与规划，以满足医疗机构的采购需求。

5.2 监管部门及时关注企业扩产情况并做好产能监测工作

在胰岛素集采落地过程中，建议监管部门及时持续地关注中选企业的扩产情况，动态更新中选企业填报的产能数据，并根据相应的扩产周期、可实现的扩产程度、医疗机构实际采购量等因素合理评估中选企业的胰岛素供应保障能力，同时与中选企业建立良好的风险沟通、反馈与交流机制，必要时为其提供扩产指导建议。

此外，建议监管部门根据胰岛素特性，在化药集采中选品种管理的基础上，做好胰岛素产能与供应保障管理工作，针对胰岛素具体品种重点关注生产场地与生产线、产量和产能情况，尤其是扩产后的原料药、制剂产能和库存数量变动情况，以及生产管理过程中与扩产相关的变更情况；加强扩产涉及变更事项的审评审批管理，在保证产品质量的前提下提高扩产变更的审评审批效率。

5.3 多部门联动对中选企业扩产进行严格的质量监管

胰岛素的生产必须严格保证产品质量，而不同的扩产路径均会对胰岛素产品造成一定的质量风险。因此，建议医保局、药监局、工信部等监管部门间建立良好的联动机制，加强扩产过程中的产品生产、流通、使用全过程质量监管，完善中选品种质量问题的处置机制，督促企业落实主体责任。

针对中选品种扩产过程中可能的“常态化”变更，建议药监部门及时关注生产企业质量管理体系的完善情况及变更行为对药品质量的影响，对变更管理情况、纠正措施和预防措施体系等进行跟踪和专项监管，并形成药品质量风险专项监管报告，反馈给中选企业和医保部门。同时，中选企业自身应严格按照相关规定进行扩产，保证胰岛素生产全过程持续符合安全、有效、质量可控的要求，确保既不出现产品断供的情况，又不出现因扩产而导致产品质量存在风险的情况。

参考文献：

[1] 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)[2021-12-28]. http://www.yyzbsw.sh.cn/gjsdcg/2021/11/30/10435.shtml.

[2] 胰岛素集采正式结果公布：平均降48%，预计每年节约90亿元[EB/OL]. (2021-11-30)[2021-12-28]. https://baijiahao.baidu.com/s?id=1717854890048628277&wfr=spider&for=pc.

[3] 张晓昕. 胰岛素全国集采中选结果公布[N]. 中国医药报, 2021-12-15(002).

[4] 国家药品监督管理局药品审评中心.《关于发布<已上市生物制品药学变更研究技术指导原则(试行)>的通告》[EB/OL]. (2021-06-25)[2021-12-28]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfo Common/7ef3a0d630aea8a49186f49f31a6fd3c.

[5] 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)[2021-12-28]. http://mpa.shandong.gov.cn/art/2021/5/25/art_194818_10297775.html.

[6] 程速远, 赛文博, 魏开坤, 等. 胰岛素类产品药学研究基本技术要求的考虑[J]. 中国新药杂志, 2020, **29**(21): 2470-2475.

[7] 孔　毅, 乔德水. 重组人胰岛素生产工艺监控方法研究进展[J]. 药物生物技术, 2003, (2): 121-124.

[8] 章星异. 胰岛素灌装生产含磷废水处理工程设计及应用[J]. 化工管理, 2018, (17): 181-182.

[9] 郭新昆. 赖脯胰岛素生产工艺的研究[D]. 上海: 上海医药工业研究院硕士学位论文, 2017.

[10] 王福龙, 马洪艳. 新建制药厂房项目执行策略[J]. 科技展望, 2016, **26**(3): 35.