集中带量采购背景下生物药产能保障影响因素研究

Research on Influencing Factors of Production Capacity Guarantee of Biological Drugs on the Background of Centralized Volume Procurement

杜 怿[1,2]，蒋 蓉[1,2]，章 玲[1,2]，邵 蓉[1,2]*

（1. 中国药科大学药品监管科学研究院，江苏南京 211198；2. 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）

DU Yi[1,2], JIANG Rong[1,2], ZHANG Ling[1,2], SHAO Rong[1,2]*

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

摘要：在生物药集中带量采购的制度设计与落地过程中，可能存在中选生产企业产能保障问题。文章采用文献研究、企业调研，以及对生物药生产企业和生产质量管理等领域的专家进行访谈调研，从天然因素、设施设备因素、产业供应因素、政策管理因素 4 个方面分析了生物药产能保障的影响因素。文章在明确企业产能信息收集标准、根据产能信息确定协议采购量以及设置充分的采购执行期 3 个层面，为生物药集中带量采购的规则设定提出了建议，具有一定的参考意义。

关键词：生物药；药品集中带量采购；产能；影响因素

中图分类号：R95 **文献标志码：**C **文章编号：**1001-8255(2023)12-1789-05

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.12.015

生物药是指采用 DNA 重组技术或其他创新生物技术生产的治疗药物。近年来，生物药在中国发展迅速，为恶性肿瘤、自身免疫性等疾病的治疗带来了突破性进展[1]。但生物药的价格普遍高昂，给患者和医保均带来较大的负担[2]。

在我国集中带量采购进入常态化、制度化的背景下，国家层面和地方试点城市均有将生物药纳入药品集中带量采购的尝试，为有效降低生物药价格、减少医保基金支出探寻路径[3]。继胰岛素专项国采后，2022 年 1 月 19 日，广东等 11 个省区联盟采购首次将 17 种生物制品纳入采购范围，包括利妥昔单抗、重组人凝血因子Ⅷ、重组人生长激素等[4]。其中，信达生物的“达伯华®”以低价获得“利妥昔单抗”拟中选资格。采购年度内，在完成协议采购量后，公立医疗机构（含未报量的公立医疗机构）优先采购拟中选产品，但是如果企业的产能供应不足时，医疗机构会选择其他未获得拟中选资格的备选企业采购。

在实际采购过程中，由于生物药生产的特殊性，可能会出现生产企业供应不足的情况。若进一步在全国范围内开展生物制品集中带量采购，则出现企业中标后产能供应不足的可能性更高、临床用药断供的风险更大。因此，在制定生物药集中带量采购政策时，需充分考虑到影响产能保障的相关因素，避免出现中标企业产能供应不足的现象。

本研究采用文献研究、企业调研和专家访谈法，从天然因素、设施设备因素、产业供应因素、政策管理因素 4 方面分析制约生物药产能保障的关键因素，并在此基础上提出优化生物药集中带量采购规则的政策参考建议。

1 资料与方法

1.1 文献研究法

在中国知网（https://www.cnki.net/）、万方数据（https://www.wanfangdata.com.cn/）、维普网（http://www.cqvip.com/）、PubMed（https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/）数据库，用“生物药产能管理”“生产质量”“产能保障”“集中带量采购”作为关键词，检

收稿日期：2023-06-21

作者简介：杜 怿(1999—)，女，硕士研究生，专业方向：医药政策与法规、药品监管。

通信作者：邵 蓉(1962—)，女，教授，博士生导师，从事医药政策与法规、药事管理和药品监管等研究。

E-mail：shaorong118@163.com

索相关文献研究；在国家医疗保障局、国家药品监督管理局、广东省药品交易中心官方网站，以“集中带量采购”“生物药”“生物制品”为关键词，检索相关政策文件。经过排除重复及不相关文献和政策，得到 5 篇研究文献及 2 篇相关政策，作为下文理论研究的基础（图 1）。

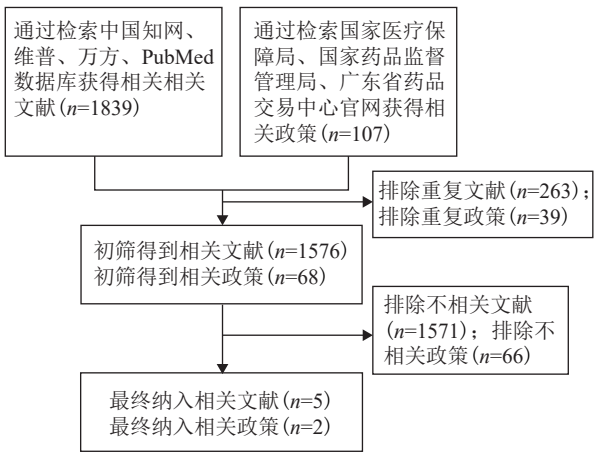


图 1　文献及政策检索过程

Fig.1　Retrieving Process of Literature and Policy

1.2　企业调研法

分别对 2 家跨国制药企业和 1 家国内生物药生产企业的质量管理负责人、生产负责人、供应链管理负责人进行线上访谈，共计 8 人参与访谈调研。其中，第 1 家企业参与访谈调研的人员为 1 位质量管理负责人和 1 位生产负责人，分别负责产品质控和单抗生产工作；第 2 家企业参与访谈调研的人员为 4 位生产负责人和 1 位供应链管理负责人，分别负责生物药生产的细胞培养、分离纯化、制剂包装和产品供应不同环节。国内生物药生产企业参与访谈调研的人员为 1 位生产负责人，负责单抗产品生产工作。通过访谈调研，了解生物药生产、生产线安排、产能保障供应、扩产建设等相关情况，获取企业生产过程中影响产能供应的关键问题及影响因素。

1.3　专家访谈法

分别对 2 位生物药领域专家进行线上访谈，其中 1 位是主要研究生产质量管理、生物类似药制剂技术的教授，另 1 位是研究生物药产业发展、生物药产品供应领域的执行总监。通过访谈调研，了解生物药生产过程中质量管理的关键因素，探讨集中带量采购背景下生物药产能供应保障可能面临的问题和难点等。

2　集中带量采购背景下影响生物药产能的关键因素

基于文献分析、企业调研和专家访谈，得出生物药企业在集中带量采购生产准备过程中，其产能保障和生产进程可能会受到天然因素、设施设备因素、产业供应因素、政策管理因素 4 个方面的影响（表 1），具体分析如下。

2.1　天然因素：生产工艺和周期

生物药是大分子药物，生产工艺复杂、生产周期长。生物药的生产流程一般包括上游细胞培养和下游分离纯化阶段。以单抗药物生产工艺为例，单抗药物生产一般包括发酵培养、分离纯化、无菌制剂 3 个环节。根据企业调研，单抗药物生产全过程为 4 ～ 6 个月（图 2）。生物药制备工艺在研发过程中需进行端对端设计，任意环节的改变均可能引起质量的变化，因此生物药的生产周期相对固定，生

表 1　集中带量采购中影响生物药产能的关键因素

Tab.1　The Key Factors Affecting Production Capacity Guarantee of Biological Drugs

因素类型	影响因素	影响程度描述
天然因素	生产工艺和周期[1),2)]	影响实际产能和生产周期
设施设备因素	发酵罐体积[2)]	直接影响批产量
	生产线数量[2)]	直接影响批次
产业供应因素	供应链的数量和货源稳定[2),3)]	影响产能，制约生产进程
	订货周期[2),3)]	制约生产进程
政策管理因素	生产工艺变更[1),3)]	制约生产进程
	供应链变更[1),3)]	制约生产进程

注：[1)] 结论来自文献调研；[2)] 结论来自企业调研；[3)] 结论来自专家访谈。

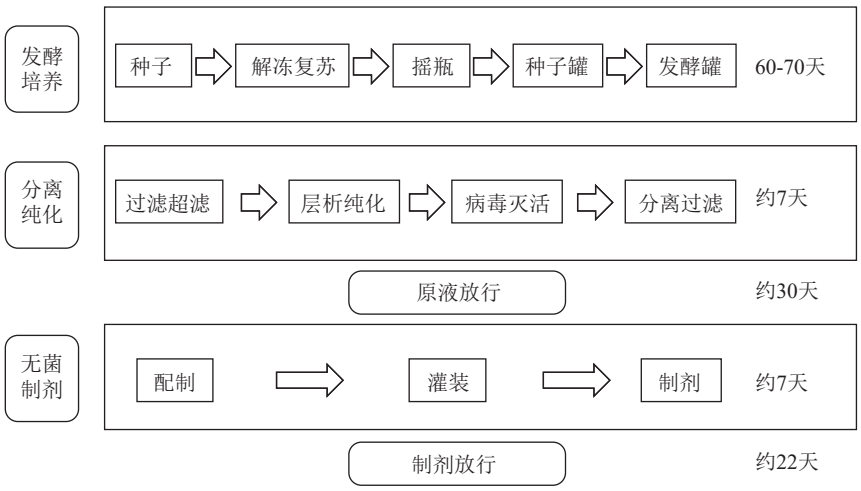


图 2 单克隆抗体生产工艺流程图

Fig.2 Flow Diagram of Monoclonal Antibody Production Process

产流程难以改变。

生产工艺是制约产能的关键因素。根据企业调研，总产能约等于实际批产量和批次的乘积。实际批产量直接影响产能，实际批产量是理论批产量减去损耗的产能，理论上由单抗的浓度决定，单抗的浓度越高，批产量越大[5]。根据企业调研，分离纯化阶段直接影响单抗生产的收率，生产过程中的损耗会影响实际产能。无菌制剂环节对产能的影响相对较小。

2.2 设施设备因素：发酵罐和生产线

在设施设备方面，发酵罐体积和生产线数量是影响产能的关键因素。一方面，发酵罐体积越大，批产量越高；另一方面，生产线数量越多，生产规模越大，因为生产线数量直接决定批次，是影响商业化生产规模的关键因素。

2.2.1 发酵罐体积

发酵罐可分为一次性生物反应器和不锈钢生物反应器。一般而言，发酵罐体积越大，批产量越高，可实现的产能就越大。前者占地面积小，一般不超过 2 000 L，可免去清洗、灭菌和相关的验证工作，但成本较高，难以实现大规模生产。后者相对体积较大、单批次产量大、工艺稳定、可重复使用，适合大规模生产，且自动化和信息化程度较高，能有效节约人员和管理成本[6]。

2.2.2 生产线数量

生产线数量决定生产批次，直接影响生产规模。生物药企业会根据市场需求或产量计划，设计相匹配的生产线规模。值得关注的是，生物药的生产一般是多产品共线生产，在生产过程中会根据实际需求调整批次。企业调研结果显示，在实际生产过程中，实际供应情况比理论分析更为复杂，因此企业一般达不到最大理论产量。

2.3 产业供应因素：培养基供应能力

生物药生产所需的原材料包括培养基、辅料、包材等，通过专家访谈调研得知，原辅包材料供应链的稳定性可制约生产进程，从而影响产能供应保障。其中，培养基对生物药的生产影响较大，一方面，不同供应商之间难以相互替代；另一方面，培养基大多依赖进口，需要较长的订货周期，一定程度上制约生产进程。而辅料和包材由于供应商较多，货源较为稳定，对产能影响较小。

2.3.1 供应链的数量和货源稳定性

培养基的作用是供给微生物、植物或动物（或组织）生长繁殖，由不同营养物质配制而成的基质，可分为含血清培养基、低血清培养基、无血清培养基、无蛋白培养基和化学成分明确的培养基，其中无血清培养基在生物药领域应用较为广泛[7—8]。根据企业调研，无血清培养基的供应商主要是赛默

飞世尔（ThermoFisher）、默克（Merck）和思拓凡（Cytiva），均为外企，占据了全球大部分的市场份额，形成垄断地位。

培养基供应商的生产能力稳定，扩产可能性较低。国内生物药生产企业由于产量较小，未能与其形成大规模合作，在采购中易处于被动地位。

2.3.2 订货周期

根据企业调研，生物药生产企业与培养基供应商的订货周期较长，一般长达 1 年，且培养基的有效期导致供应商不会有较大库存。

培养基的成分复杂且不公开，且不同供应商成分不一致，当企业扩产面临培养基供应链短缺时，替换的可能性较低。因为不同的培养基对蛋白表达的影响较大，变更培养基需开展大量验证研究和变更管理，周期较长。

2.4 政策管理因素：变更管理

生物药一般是具有生物活性的大分子药物，稳定性较低，易受生产工艺、环境、设备、原辅料等影响。一旦相关事项发生变化，则需进行变更管理。通过专家访谈调研得知，变更管理一定程度上会影响生产进程，进而影响实际产能、供应保障。

根据《药品注册管理办法》[9]、《药品生产监督管理办法》[10]、《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》[11] 等要求，生产工艺和供应链变更需进行变更管理，对变更产生的影响和风险进行评估验证，并分类进行报告、备案或审批管理。

生物药生产涉及到的变更主要有生产工艺变更和供应链变更，具体如下。

2.4.1 生产工艺变更

生物药的关键生产工艺变更属于重大变更，而非关键工艺变更，根据传代次数和对分离纯化的影响程度可分为中等变更和微小变更。重大变更实行审批类变更管理，审批时限为 60 日；中等变更实行备案类变更，审批时限为 30 日；微小变更仅需进行年度报告。

工艺变更所需的时间，同时受研究结果的影响。重大变更和中等变更均需提交工艺、质量和稳定性可比性研究等结果，企业可能因未达到预期研究结果，花费较长时间完成工艺变更，影响生产进程。

2.4.2 供应链变更

培养基的成分变更和供应商变更是扩产中较为关键的因素，影响产品关键质量属性的培养基成分或供应商变更均属于重大变更；不影响产品关键质量属性且为关键成分变更属于中等变更；非关键成分变更属于微小变更。

3 集中带量采购下保障生物药稳定供应的建议

生物药企业在生产准备过程中，可能受到生产周期、设施设备、供应链等制约因素的影响，因此在生物药集中带量采购规则制定过程中，应充分考虑以上关键因素，给企业预留足够的准备时间，避免因政策设置不合理导致生物药供应保障不足，影响临床用药。

3.1 执行准备期的设置

生物药生产周期长、过程复杂，且不会有较多库存，因此应考虑设置相匹配的执行准备期，给生产企业预留足够生产准备时间。

在设置采购合同执行准备期时，应充分权衡生产周期和生物药的有效期。首先，在现有产能供应的基础上进行扩产，需要更长的时间，应根据具体品种制定不同的执行准备期。其次，执行准备期的设置应当考虑生物药的有效期。值得注意的是，同一品种的药物有效期也存在较大差异。如对于曲妥珠单抗，原研药“赫赛汀®”有效期为 48 个月，而仿制药“汉曲优®”有效期为 12 个月。因此，较长的执行准备期可能导致部分生物药在供应时有效期不足，与医疗机构近效期药品管理制度相悖，产生采购障碍。

3.2 关注企业实际产能

协议采购量应通过合理评估企业最大产能和实际产能后确定。国家医保局在胰岛素专项集采规则中提出，协议采购量不超过企业最大产能的 50%，但生物药的理论最大产能和实际产能之间差异较大，应关注企业的实际产能。

企业统计产能一般仅统计整体产能，难以具体至单个品种。国家医保局提出通过摸底调查充分掌

握企业产能信息，但因统计时口径、标准不明确，各企业上报的产能与实际产能之间存在差异，因此难以准确估算单个品种的实际供应情况。因此，建议明确、细化产能信息收集的标准，具体至单个品种的生产情况。

此外，由于影响实际产能的关键因素较多，建议收集多方面的产能信息，例如产品生产周期、生产线数量及规模、库存情况、原辅包供应情况、生产人员配备情况等，通过大数据构建信息收集分析系统，对实际的产能保障和潜在产能提升能力进行合理评估。

3.3 持续监测企业生产储备

在开展生物药集中带量采购过程中应对企业生产储备进行持续监测，预防集采中选药品断供的突发情况。当发现中选企业出现中选品种不能及时足量供应的情况时，可在省内协调各部门启动备选企业供应流程，保障用药。另外，应对企业虚报产能、未按要求供货等情况给予警告，并建立相应的惩罚、退出和备选机制。

参考文献：

[1] 徐子悦, 韩 晟, 管晓东, 等. 生物类似药临床用药互换的思考与建议[J]. 中国新药杂志, 2021, **30**(17): 1554-1558.

[2] 陈 烨, 丁锦希, 郝 丽, 等. 集中带量，还是挂网议价采购——生物类似物采购模式研究[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(4): 539-544.

[3] 蒋昌松, 祁 鹏, 郭 丹. 我国药品集中采购制度历史变迁及改革发展趋势[J]. 中国医疗保险, 2022, (4): 5-11.

[4] 广东省药品交易中心. 广东联盟294个药品集采平均降幅43%，凸显三大特色，实现三大突破[EB/OL]. (2022-03-31)[2022-12-18]. https://www.gdmede.com.cn/news/center/detail?id=1507186915860811776.

[5] 周 朋, 彭 玲, 王斯斯, 等. 表达人源化抗血管内皮生长因子单克隆抗体的重组CHO细胞传代稳定性评价[J]. 中国生物制品学杂志, 2020, **33**(2): 144-148.

[6] KELLEY B. Very large scale monoclonal antibody purification: the case for conventional unit operations [J]. *Biotechnol Prog*, 2007, **23**(5): 995-1008.

[7] 赵永强. 基于中国仓鼠卵巢细胞表达的Fc融合蛋白的制备及表征[D]. 北京: 中国科学院大学(中国科学院过程工程研究所)硕士毕业论文, 2018.

[8] 翁志兵, 邵春花, 胡 辉. 无血清培养基干粉的生产工艺优化[J]. 生物加工过程, 2015, **13**(5): 57-60.

[9] 国家市场监督管理总局. 《药品注册管理办法》[EB/OL]. (2020-01-22)[2022-12-18]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-04/01/content_5498012.htm.

[10] 国家市场监督管理总局. 《药品生产监督管理办法》[EB/OL]. (2020-01-22)[2022-12-18]. http://wzmsa.wenzhou.gov.cn/art/2020/3/31/art_1264156_42436383.html.

[11] 国家药监局药审中心. 国家药监局药审中心关于发布《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)[2022-12-18]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/7ef3a0d630aea8a49186f49f31a6fd3c.