



中国药科大学
CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY



胰岛素产能保障 影响因素和扩产周期 评估研究报告

中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心
中国外商投资企业协会药品研制和开发行业委员会(RDPAC)

2021年8月

目录：

前言	1
一、研究背景	1
二、主要内容	2
(一) 我国胰岛素产品、市场和产业格局	2
(二) 胰岛素生产工艺与产能保障影响因素	2
(三) 集中带量采购背景下胰岛素扩产路径与周期	2
(四) 胰岛素带量采购实施建议	2
三、主要研究结论	2
第一章 我国胰岛素产品、市场和产业格局	4
一、胰岛素的发现、发展历史	4
(一) 胰岛素的发现和人工合成	4
(二) 胰岛素相关制剂的发展	5
(三) 胰岛素注射装置的发展	6
二、我国胰岛素上市与在研品种	7
(一) 国内已上市胰岛素品种	7
(二) 国内在研胰岛素品种	10
三、我国胰岛素市场格局	11
(一) 市场需求	12
(二) 厂家格局	15
(三) 品种格局	15
四、我国胰岛素产业格局	16
(一) 成熟企业	17
(二) 成长中企业	17
(三) 在研企业	18
五、小结	18

第二章 胰岛素生产工艺与产能保障影响因素19

一、胰岛素生产工艺19

- (一) 胰岛素原料药生产工艺19
- (二) 胰岛素制剂生产工艺24
- (三) 发酵量与制剂的对应关系24
- (四) 小结26

二、胰岛素产量与产能管理27

- (一) 产量管理27
- (二) 产能管理27
- (三) 产量与产能的关系28
- (四) 扩产案例分析28
- (五) 小结29

三、胰岛素产能保障影响因素分析29

- (一) 胰岛素生产工艺影响因素29
- (二) 胰岛素生产供应链影响因素32
- (三) 胰岛素生产场地与硬件影响因素39
- (四) 胰岛素生产中审批管理影响因素42
- (五) 胰岛素生产中人员与质量管理影响因素44
- (六) 小结51

第三章 集中带量采购背景下胰岛素扩产路径与周期53

一、集中带量采购中胰岛素扩产的可能性53

- (一) 我国胰岛素现有市场格局特点53
- (二) 集中带量采购对市场格局的影响53
- (三) 小结56

二、胰岛素产能保障中的常用扩产路径56

- (一) 增加生产批次57
- (二) 提高生产批量58
- (三) 改进工艺和提高成品率60
- (四) 新建厂线62
- (五) 小结64

三、不同类型企业扩产路径选择64

 (一) 约定采购量≤有效最大产能65

 (二) 约定采购量>有效最大产能66

 (三) 小结67

第四章 胰岛素集中带量采购实施中产能保障政策建议60

一、事前管理：建立胰岛素生产企业产能信息调查机制69

 (一) 面向企业开展充分详实的产能信息填报与收集69

 (二) 与工信、药监等部门进行产能信息共享71

 (三) 实施产能信息填报与信用评价衔接管理71

二、事中管理：设计与产能相匹配的胰岛素集采方案72

 (一) 在企业短期有效最大产能范围内确定中选品种约定采购量72

 (二) 采购合同执行准备期与扩产周期相匹配72

三、事后管理：建立胰岛素产能与供应保障监测、管理机制 72

 (一) 面向中选企业开展胰岛素产能信息定期上报管理72

 (二) 多部门联动对中选企业扩产进行严格的质量监管74

 (三) 建立胰岛素供应短缺的预警与应急管理体系74

表目录:

表 1-1 三代胰岛素比较	6
表 1-2 各类胰岛素注射装置情况	6
表 1-3 各类胰岛素作用时间特点	8
表 1-4 我国已上市胰岛素品种及供应企业	9
表 1-5 国内企业人胰岛素在研品种	10
表 1-6 国内企业胰岛素类似物在研品种	11
表 1-7 胰岛素常用治疗方案及用法用量	14
表 1-8 通化东宝、甘李药业、联邦制药胰岛素产业情况对比	17
表 1-9 成长企业胰岛素产业情况对比	18
表 2-1 胰岛素生产工艺概括	19
表 2-2 胰岛素生产工艺影响因素	30
表 2-3 胰岛素生产工艺因素影响程度	32
表 2-4 胰岛素生产供应链影响因素	32
表 2-5 胰岛素生产所需基础辅料供应调研情况	34
表 2-6 胰岛素生产所需高端辅料供应调研情况	34
表 2-7 胰岛素生产所需包材供应调研情况	35
表 2-8 国产 / 进口笔式胰岛素注射器注册情况	36
表 2-9 笔式注射器用硼硅玻璃套筒（卡式瓶）登记信息情况	38
表 2-10 胰岛素生产供应链因素影响程度	39
表 2-11 胰岛素生产场地与硬件因素影响程度	42
表 2-12 审批管理因素影响程度	42
表 2-13 胰岛素扩产主要涉及变更事项	43
表 2-14 胰岛素生产人员管理因素影响程度	45
表 2-15 某胰岛素生产企业生产人员培训内容	46
表 2-16 某胰岛素生产企业质量管理人员和质量检测人员培训内容	48
表 2-17 不同阶段质量管理体系关于人员与变更的管理概括	49
表 2-18 胰岛素生产质量管理因素影响程度	50
表 3-1 国内某三代胰岛素注射液集采中标及扩产预估	54
表 3-2 胰岛素产能保障中的常用扩产路径比较	57
表 3-3 生物制品生产规模变更管理要求	59
表 3-4 生物制品生产工艺变更管理要求	61
表 3-5 生物制品新建生产场地及生产线变更管理要求	63
表 3-6 不同胰岛素生产企业扩产路径选择总结	68
表 4-1 胰岛素生产企业产能和产量信息调查表	70
表 4-2 定期胰岛素产能信息报告表	72

图目录:

图 1-1 近五年胰岛素市场规模.....	11
图 1-2 2020 年中国糖尿病防治现状	12
图 1-3 II 型糖尿病高血糖治疗路径	13
图 1-4 2020 年胰岛素市场各企业占比	15
图 1-5 2019 年人胰岛素生产企业所占份额	15
图 1-6 2019 年赖脯胰岛素所占份额	16
图 2-1 动物胰岛素原料药生产工艺流程图	20
图 2-2 A、B 链分别表达的大肠杆菌重组人胰岛素原料药生产流程图	21
图 2-3 利用大肠杆菌发酵生产人胰岛素原料药工艺流程图	21
图 2-4 利用酵母菌发酵生产人胰岛素原料药工艺流程图	22
图 2-5 门冬胰岛素原料药生产工艺流程图	24
图 2-6 胰岛素制剂生产工艺流程图	24
图 2-7 某公司重组人胰岛素的原料药生产流程图	25
图 2-8 某公司重组人胰岛素的制剂生产流程图	26
图 2-9 某企业新建胰岛素灌装生产厂的产量提升情况	29
图 2-10 胰岛素生产所需基础辅料供应商数量情况	33
图 2-11 胰岛素生产基地建设流程与周期	39
图 3-1 不同类型胰岛素生产企业扩产路径选择	65

前言：

一、研究背景

我国十九届中央委员会第五次全体会议通过的《中共中央关于制定国民经济和社会发展第十四个五年规划和二〇三五年远景目标的建议》中指出，十四五期间，我国要坚持发展战略新兴产业、全面推进健康中国建设，实现产业体系优化升级，使得民生福祉达到新水平。在健康中国战略实施中，两病防治是重要组成部分。“两病”是指高血压和糖尿病两种慢性疾病。健康中国战略要求以预防为主，坚持防治结合、因病施策，起到有效防控各类重大疾病的作用。

其中，糖尿病防治工作刻不容缓。糖尿病是一种以高血糖为特征的慢性综合疾病，主要是由于人体内负责降低血糖的胰岛素缺乏或胰岛素作用障碍引起的。2020 年中国最新流调显示，中国成人糖尿病患者数高达 1.298 亿人，中国已经成为全球糖尿病患者最多的国家。糖尿病危害甚大，若长期患病易导致患者体内的组织损伤，特别是眼、肾、神经的慢性损害或功能障碍。故糖尿病患者需及时且合理用药，以防止病情恶化。因此，糖尿病防治及用药管理显得尤为重要。

根据发病机制不同，糖尿病可以分为 I 型，II 型，妊娠糖尿病以及其它类型。根据糖尿病防治指南，I 型糖尿病患者由于胰岛 β 细胞受损，必须靠持续注射胰岛素进行治疗；II 型糖尿病患者若经过二甲双胍一线治疗、二联 / 三联治疗后仍不达标，唯一的治疗方式便是注射胰岛素。在临床治疗方面，大部分糖尿病患者后期均需使用胰岛素进行治疗；在流行病学方面，我国糖尿病患者人数众多导致需求量大。由此可见，胰岛素是重要用药，理应保证其临床用药的可及。

然而，化药集中采购工作在落地实施的过程中，部分中选品种出现“双超量”的情形，即中标量大于历史产量的超量中标、实际采购量大于中标量的超量采购。这些品种在采购合同执行过程中的供应压力激增，对产能保障产生较大影响。

我国糖尿病患者数量居全球首位，患者的胰岛素使用比例也不断增加，使得胰岛素市场需求量日益增长，且目前胰岛素市场集中度较高，三家国外原研企业和四家国企占据主要的市场份额。若胰岛素纳入专项集采后，部分原市场份额较低的品种可能出现类似化药的“双超量”局面，面临巨大的产能保障压力；而原市场份额较高的企业可能伴随集采释放其它市场需求，也可能面临巨大的产能保障压力。

然而，糖尿病是一种长期慢性疾病，胰岛素治疗是控制高血糖的重要手段。I 型糖尿病患者需要依赖胰岛素维持生命，也必须使用胰岛素控制高血糖，并降低糖尿病并发症的发生风险。II 型糖尿病患者虽然不需要使用胰岛素来维持生命，但当口服降糖药效果不佳或存在口服药使用禁忌时，仍需使用胰岛素以控制高血糖，并减少糖尿病并发症的发生风险。在某些时候，尤其是病程较长时，胰岛素治疗可能是最主要的、甚至是必须的控制血糖的措施。胰岛素的临床特殊性决定其不能断供，也不应断供。

因此，有必要围绕胰岛素产能供应保障开展前瞻性研究，为胰岛素专项采集提供参考建议，在最大程度上避免出现类似化药采集的问题，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。

二、主要研究内容

本研究主要包括四部分内容：

（一）我国胰岛素产品、市场和产业格局

主要介绍胰岛素发现及发展历史、上市与在研品种，分析我国胰岛素市场需求、市场格局以及产业格局，系统梳理我国胰岛素产品市场情况。

（二）胰岛素生产工艺与产能保障影响因素

围绕胰岛素原料药及其制剂的生产工艺、胰岛素产能与产量管理、胰岛素产能保障影响因素展开研究，重点剖析胰岛素生产工艺、供应链、生产场地与硬件、审批管理、人员与质量管理五类因素对胰岛素产能的影响。

（三）集中带量采购背景下胰岛素扩产路径与周期

围绕集中带量采购中胰岛素扩产的可能性、常用扩产路径、不同类型企业路径选择三方面内容展开。在分析集采中胰岛素扩产可能性方面，采用化药集采规则和支架集采规则分别进行模拟，探析对胰岛素市场格局的影响；常用扩产路径中具体介绍增加生产批次、提高生产批量、改进工艺和提高成品率、新建厂线（规模相似）、新建厂线（规模扩大）等五种方式的配套资源投入、所需周期以及优劣势等相关内容；最后分析不同类型企业对扩展路径的选择情况。

（四）胰岛素带量采购实施建议

本部分针对确保胰岛素集中带量采购供应保障提出政策建议。围绕药品集中带量采购中供应保障的事前管理、事中管理、事后管理为胰岛素专项采集提供参考建议，包括建立胰岛素生产企业产能信息调查机制、设计与产能相匹配的胰岛素集采方案、建立胰岛素产能与供应保障监测及管理机制，从而助力胰岛素集采工作的顺利开展。

三、主要研究结论

我国胰岛素市场高度集中，原研企业如赛诺菲、诺和诺德、礼来占据国内市场的 70%。近年来，国内胰岛素生产企业也愈发重视自主研发及生产能力。甘李药业、通化东宝、江苏万邦和珠海联邦等企业的市场份额在逐渐增长，使我国胰岛素产业格局逐渐发生转变，但原研企业仍然占据主导地位。胰岛素集中采购实施后，必然会出现部分企业由于市场份额变化而导致的产量提升需求。以某胰岛素品种为例，如果按照化药采购方案进行，原市场份额较小的胰岛素生产企业的中标量会大于其现有产量，部分企业需在现有产量的基础上扩大 6.6 倍或 15 倍才能满足市场供应。

然而在结合文献研究和对赛诺菲、诺和诺德、甘李药业、珠海联邦、合肥天麦、中美华东、重庆富进、宜昌东阳光等企业的调研中发现，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对扩产具有直接影响。其中，供应链因素中的原料药供应和审批管理因素

的影响是最主要的，原料药在目前的生产管理制度下需要与制剂一体化生产且工业化规模生产具有较高的技术壁垒，对胰岛素制剂扩产的制约程度较大；胰岛素品种的上市审批周期、生产场地变更审批周期、改进生产工艺审批周期和变更原辅包供应商的审批周期均为 1-1.5 年，审批周期的长短也将直接影响企业胰岛素扩产的进程。

其次，场地与硬件因素以及供应链因素中的辅料包材供应对胰岛素扩产具有重要影响。目前国内企业新建胰岛素生产场地需要约 4-6 年的时间，生产设备与生产线的进口到货周期约 12-18 个月，由于新建厂线需要较长的建设周期使得胰岛素在短期内的扩产很难实现。而国内企业生产胰岛素使用的发酵罐与纯化层析填料等设备，鱼精蛋白、间甲酚等高端辅料及卡式瓶、胶塞、铝盖的供应依赖进口，国外供应商给中国的供应份额有限，均会对扩产有较大的影响。

最后，生产工艺因素和人员与质量管理因素对胰岛素扩产也有一定影响。生产工艺例如原料药发酵周期与体积将直接影响制剂生产，且制剂和灌装需要在无菌环境中进行，人员要求和成本较高，纯化环节的高压层析的流速与柱子直径影响工艺时间和工艺效率，这些都会在一定程度上影响扩产的难度；同时企业需要配备研发技术人员、生产人员与质量管理人员等，对其进行岗前和在岗培训，建立成熟的质量管理体系以保证产品质量，特别是扩产早期的质量风险较大，会影响后续的质量安全与扩产进度。

在胰岛素集采中，企业可以选择的扩产方式包括增加生产批次、提高生产批量（工艺不变）、提高生产批量（改进工艺）、新建厂线（规模相似）、新建厂线（规模扩大）五种，其难度和周期逐渐增加，资源投入、技术壁垒、变更管理要求逐渐提高。而要满足短期扩产供应保障的要求，只有增加生产批次、提高生产批量（工艺不变）是可取的，在人员配备充足且完成培训的前提下，前者的周期是 1-3 个月，后者的周期是 3-6 个月。

因此，建议在胰岛素集中采购实施中重点关注生产企业的有效最大产能，并以产能为基础对集采进行全方位的事前、事中和事后管理。在事前管理方面，建立胰岛素生产企业产能信息调查机制，面向企业开展充分详实的产能信息填报与收集，准确掌握企业的产品情况、生产线情况、产能与产量情况、生产周期、辅料包材情况等信息，为胰岛素集采中选与采购规则的制定提供参考依据；同时实现医保部门与工信、药监等部门的产能信息共享，基于互联网平台及现代信息技术建立数据共享平台，完善部门间的沟通交流机制；并将胰岛素产能信息填报与信用评价管理进行有效衔接，确保胰岛素集中带量采购工作的公正公开。在事中管理方面，设计与产能相匹配的胰岛素集采方案，建议将约定采购周期设定为 2 年，在企业短期有效最大产能范围内确定中选品种约定采购量；并设置与扩产周期相匹配的 6 个月的采购合同执行准备期以确保中选品种的供应。在事后管理方面，建立胰岛素产能与供应保障监测、管理机制，面向中选企业开展胰岛素产能信息定期上报管理；多部门联动对中选企业扩产进行严格的质量监管以防止中选品种出现质量问题；建立胰岛素供应短缺的预警与应急管理体系，对可能出现短缺情况的和已经出现短缺情况的胰岛素进行分级预警，并及时采取应急管理措施。

本研究尚存在一些不足之处。受研究周期限制和新冠疫情的影响，课题组主要采用线上会议和电话访谈形式进行了多轮调研，未能开展实地调研，调研专家数量也受局限。研究内容聚焦胰岛素产能保障问题，专业性与实践性较强，不同产品、不同工艺、不同生产企业的情况差异较大，课题组通过专家访谈获取大量资料，对部分影响因素的分析可能存在一定的主观局限性，有待后续进一步跟踪完善。

第一章：我国胰岛素产品、市场和产业格局

胰岛素的发现至今已有多年的历史，经历了从无到有，从动物胰岛素到人胰岛素，再到胰岛素类似物三个阶段，胰岛素规格也从最初单一的短效胰岛素发展为目前的速效、短效、中效、长效、超长效和预混胰岛素等多种剂型。胰岛素注射装置也经历了从普通注射器到胰岛素专用注射器，从胰岛素笔到胰岛素泵，再到目前最为先进的无针注射器的变化。

2020 年最新流调显示，中国已成为全球糖尿病患者数量最多的国家，近年来糖尿病患者对于胰岛素治疗的需求也随之不断增长。随着国外原研企业进军国内市场，国内企业不断研发跟进，国内胰岛素市场蓬勃发展。一直以来，我国胰岛素市场高度集中，总体来说呈现“3+4”的格局。诺和诺德、赛诺菲与礼来三家原研企业是主要供应商，国内厂家主要有甘李药业、通化东宝、江苏万邦和珠海联邦。本章主要介绍我国胰岛素产品上市与在研情况，分析我国胰岛素市场格局以及产业格局，从而全面了解我国胰岛素产品市场情况。

一、胰岛素的发现、发展历史

（一）胰岛素的发现和人工合成

1869 年，胰岛细胞被发现并于 1893 年被正式命名为“ilots de Langerhans”（胰岛）。1889 年，德国的敏柯夫斯基首次发现了胰脏和糖尿病的关联后，就不断有人研究胰脏的“神秘内分泌物质”。1890 年，学者发现胰腺分泌物中存在控制血糖的物质，1909 年被比利时医学家 Jean de Meye 命名为“Insulin”（胰岛素）。

1921 年，加拿大外科医师 Banting 和其学生 Best 结扎狗胰腺管，从萎缩的胰腺组织中提取出胰岛素，并注入去胰腺的糖尿病犬体内后，实验动物的血糖水平明显下降。其后，在生物化学家 Collip 的帮助下，他们改进了胰腺分泌物提取、提纯的方法，制备出在当时看来纯度最高的胰岛素。1922 年，胰岛素首次被用于治疗糖尿病患者。其后，一系列胰岛素相关产品相继问世。但由于当时的科技水平所限，早期的胰岛素均为从猪牛或羊的胰腺中提取的粗产品，临床应用中存在许多不良反应。

1926 年，美国生物化学专家 Abel 首次制得胰岛素结晶；1936 年，Scott 利用重结晶法在锌离子的存在下得到了纯化的胰岛素晶体——精蛋白锌胰岛素；1946 年，低精蛋白胰岛素问世；1955 年，英国生物化学专家 Frederick Sanger 将胰岛素的氨基酸序列完整地定序出来并推导出完整的胰岛素结构，完成了世界上第一个蛋白质（胰岛素）的一级结构测定，揭示了胰岛素的化学结构，并因此荣获 1958 年的诺贝尔化学奖。1960 年，色谱技术的出现使高纯度单一胰岛素分子的制备成为可能，胰岛素的纯化取得历史性突破。1965 年，中国科学家首次成功实现了结晶牛胰岛素的人工合成，这是当时人工合成的具有生物活力的最大的天然有机化合物，也使中国成为世界上第一个人工合成蛋白质的国家。1969 年，英国科学家 Doroth Hodgkins 利用 X 射线衍射测定了胰岛素的三维立体结构而再一次获得了诺贝尔化学奖。

（二）胰岛素相关制剂的发展

20 世纪 70 年代以后，随着人类对胰岛素结构认识的不断深入及生物学工程技术的飞速发展，胰岛素相关制剂的研究取得了飞速发展。

1、第一阶段：20 世纪 70 年代—20 世纪 80 年代

1974 年，高纯度动物胰岛素研制成功并广泛应用于临床，由于猪胰岛素结构与人最为相似，所以当时动物胰岛素主要来源于猪胰岛素。由于动物胰岛素存在一定免疫原性，在人体内可产生抗体，部分患者在注射后出现皮肤过敏等不良反应，科学家开始致力于研究一种更接近人胰岛素生物活性的胰岛素制剂。

2、第二阶段：20 世纪 80 年代—20 世纪 90 年代

20 世纪 80 年代，重组基因工程生物合成技术问世，开启了胰岛素发展的第二个时代。1982 年，美国礼来公司首先利用重组 DNA 技术合成人胰岛素并获得成功，克服动物胰岛素免疫原性高、过敏反应严重、注射部位脂肪萎缩等不良反应，标志着生物工程药物时代的开始。高纯度的重组人胰岛素逐渐取代动物胰岛素应用于临床，动物胰岛素的时代宣告结束。1998 年，中国通化东宝公司成功研制出了中国第一支基因重组人胰岛素制剂“甘舒霖”，结束了中国重组人胰岛素长期依赖进口的历史，使中国成为继美国和丹麦之后第 3 个能自主生产重组人胰岛素的国家。重组人胰岛素的研制成功，曾一度鼓舞了医学科学家根治糖尿病的热情，但其后的临床应用发现，重组人胰岛素虽然结构与人胰岛素完全相同，但容易造成血糖波动，低血糖发生率较高，严重影响临床治疗效果。

3、第三阶段：20 世纪 90 年代末—至今

20 世纪 90 年代末，科学家利用基因工程技术对人胰岛素的氨基酸序列和结构进行局部调整，研制出人胰岛素类似物，胰岛素发展的第三个时代到来。与人胰岛素相比，它具有更精细有效的模拟胰岛素生理分泌的特点。1996 年，礼来公司利用基因工程技术对人胰岛素的氨基酸序列及结构进行局部修饰，进而研发出较重组人胰岛素更符合人体需要的速效重组人胰岛素类似物赖脯胰岛素。1999 年，诺和诺德利用重组 DNA 技术将人胰岛素 β 28 位的脯氨酸用门冬氨酸取代得到超短效胰岛素类似物门冬胰岛素。2000 年，赛诺菲上市首个长效胰岛素类似物甘精胰岛素。2004 年，诺和诺德研制出可溶性、长效基础人胰岛素类似物地特胰岛素。2015 年，诺和诺德上市首个超长效胰岛素类似物德谷胰岛素。2020 年赛诺菲的超长效胰岛素甘精胰岛素 U300 也在我国获批上市。随着研发技术逐渐成熟，一系列可以发挥不同时效的胰岛素类似物相继问世（表 1-1）

表 1-1 三代胰岛素比较

按来源分类	动物胰岛素	人胰岛素	人胰岛素类似物
出现时间	第一代	第二代	第三代
生产时间	1923 年	1982 年	21 世纪初
制备技术	从动物胰腺中提取	基因工程技术	基因工程技术
优点	使糖尿病患者有药可治； 价格低廉	分子结构与人胰岛素相同， 不会引起过敏反应， 安全性与有效性较高	更符合人体生理性胰岛素分泌曲线，相比二代胰岛素安全性与有效性更高，降低了低血糖风险； 注射时间灵活
缺点	副作用较大； 存在异源性过敏反应	无法完全模拟人体胰岛素分泌代谢曲线，难以精准调整血糖， 有低血糖风险； 注射时间要求严格	合成工艺相对复杂， 价格较高
代表产品	中性胰岛素注射液 精蛋白锌胰岛素注射液	精蛋白锌重组人胰岛素注射液、 重组人胰岛素注射液	甘精胰岛素 门冬胰岛素

(三) 胰岛素注射装置的发展

自 1921 年胰岛素应用于临床开始，使用注射器分次注射几乎是唯一的胰岛素给药方式，注射用胰岛素需要皮下反复注射。为了最大程度减少患者的痛苦，医学科学家对胰岛素的注射方式进行了不断的改进，从普通注射器到胰岛素专用注射器，从胰岛素笔到胰岛素泵，再到目前最为先进的无针注射器，胰岛素的注射方式也发生了巨大的变化（表 1-2）。

表 1-2 各类胰岛素注射装置情况

	普通注射器	胰岛素专用注射器	胰岛素笔	胰岛素泵	无针胰岛素注射器
优点	价格便宜； 用完即弃，方便	价格便宜；使用方便，注射器内塞推压到位即可，无需皮下停留	携带方便； 疼痛感小； 注射过程更简单、隐蔽	能模拟生理胰岛素基础分泌，使血糖平稳、正常； 无需每天多次注射	安全无痛、杜绝感染；使用方便简单；起效时间快，吸收效率高
缺点	针头过长导致胰岛素快速大量吸收，出现急性低血糖； 使用不便；针头较粗，造成疼痛，依从性降低	每次注射前都需抽取胰岛素，剂量准确性难以保证； 携带和注射不便	需要在皮下停留； 需使用专门的胰岛素笔芯	价格昂贵； 对使用者要求较高，需要 24 小时佩戴	价格昂贵；体积较大；注射前需要抽取胰岛素药液；患者需要进行严谨的使用培训
价格	1.00 元 / 支	1.56 元 / 支	227.90 元 / 支	43266.67 元 / 个	4254.75 元 / 支

20 世纪 60 年代初期，美国科学家提出了连续胰岛素输注法的概念。20 世纪 70 年代后期，英国医学科学家进一步提出了更符合正常人体胰岛素分泌特点的胰岛素理想输注的概念。其后，皮下生理性胰岛素输注装置研制成功，可连续注射胰岛素的装置——胰岛素泵应运而生。早期的胰岛素泵做工粗糙、携带不便，无法在临床广泛应用。1978 年，伦敦 Guys 医院的 Harry Keen 和 Join Pickup 提出便携式胰岛素泵的概念并致力于其相关产品的研发，其后 30 年来，美国美敦力、瑞士迪斯科尼等医疗公司相继研发出一系列更符合人体生理特点的便携式胰岛素泵。便携式胰岛素泵虽然解决了传统胰岛素给药方式反复注射、操作繁琐、用量无法精确控制的缺点，但仍然是一种“被动”的胰岛素给药系统，无法实现根据血糖水平实时调整胰岛素用量的智能化给药。

人工胰腺是目前处于研究阶段较为先进的胰岛素给药系统，该系统可以精确模拟人的生理调节，真正符合了生理性胰岛素分泌特点。理想的人工胰腺由动态血糖监测系统、胰岛素泵和血糖控制器三部分组成，敏感的血糖感受器用来实时监测患者血糖水平并反馈至控制系统，控制系统根据血糖信息精确计算胰岛素注射量并指令胰岛素泵输注。2016 年 9 月，美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）通过了 MiniMed 670G 人工胰腺的上市前审批，这是首个能够自动动态监测血糖并按需给予适量胰岛素注射的人工胰腺装置。目前，国内人工胰腺报道较少，只有翁建平教授团队在从事相关研究。

传统有针胰岛素笔是目前临床普遍应用胰岛素皮下注射给药方式，但这种给药方式往往使患者疼痛、恐惧而不愿接受胰岛素的治疗，导致患者胰岛素治疗时机延误，影响患者治疗效果和生活质量，此外，胰岛素注射会引发相关并发症，包括皮下脂肪增生、脂肪萎缩以及出血和淤血等。因此，近年来各研究机构开始致力于无针注射胰岛素的相关研究并取得一些进展。

无针注射是采用压力射流原理，即通过无针注射器内部的压力装置产生的压力，使药液瞬间穿透人体表皮到达皮下，药液在皮下呈弥散状，起效迅速，缩短体内胰岛素水平达峰时间，更接近正常人的胰岛素分泌模式。无针注射到皮下的深度一般为 4-6mm，进入皮肤的只有药液，对皮下组织几乎没有损伤，并且可以有效降低针头引发的风险，也被中国糖尿病注射指南推荐为临床常用的胰岛素装置之一。使用无针注射器作为胰岛素的给药装置也为解决传统有针注射引起的不良反应提供了一种新途径。2020 年 5 月，《胰岛素无针注射操作指引》在《中华护理杂志》第五期刊发，是我国首部规范无针临床实践操作的指导性文件。该指引从临床实践内容出发，就无针注射胰岛素操作流程、常见注意事项、质量控制与管理、健康教育等需要临床实际面临的问题给予了规定和指导。

目前，无针注射的临床获益在很多研究中均得到证实，无针注射作为一种新型胰岛素给药方式，能缓解患者对针头恐惧的心理障碍、减少局部注射相关并发症的发生、降低胰岛素用量、更好地控制血糖，提高患者应用胰岛素治疗的依从性及其生活质量。

二、我国胰岛素上市与在研品种

（一）国内已上市胰岛素品种

1、总体情况

我国胰岛素市场品种供应齐全，目前国内上市各类胰岛素共 28 种。其中，动物胰岛素 4 种，人胰岛素 12 种，胰岛素类似物 12 种。动物胰岛素尽管价格便宜，但长期使用容易使患者产生

胰岛素抵抗，逐渐被市场淘汰。所以，现在患者主要使用的是人胰岛素和胰岛素类似物。两类胰岛素的具体品种虽然在上市数量上相近，但在胰岛素供应企业方面，差别较大。

《中国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版）》根据各种胰岛素的起效时间、峰值时间和作用持续时间，将临床使用的胰岛素制剂分为超短效胰岛素类似物、常规（短效）胰岛素、中效胰岛素、长效胰岛素、长效胰岛素类似物、预混胰岛素、预混胰岛素类似物以及双胰岛素类似物。另外，德谷胰岛素和甘精胰岛素 U300（300U/ml）是两种新的超长效胰岛素类似物，是作用持续时间最长的胰岛素（表 1-3）。与长效胰岛素相比，超长效胰岛素作用时间可达 30 小时以上，起效时间更短，无峰值，更适合于基础胰岛素治疗，不易发生夜间低血糖，体重增加的不良反应亦较少。

表 1-3 各类胰岛素作用时间特点

胰岛素类别	起效时间	峰值时间	作用持续时间
短效胰岛素类似物	0.17-0.25 小时	1-2 小时	4-6 小时
短效人胰岛素	0.25-1 小时	2-4 小时	5-8 小时
中效人胰岛素	2.5-3 小时	5-7 小时	13-16 小时
长效胰岛素	3-4 小时	8-10 小时	20 小时
长效胰岛素类似物	2-4 小时	3-14 小时或无峰	24-30 小时
预混胰岛素	0.5 小时	2-12 小时	10-24 小时
预混胰岛素类似物	0.17-0.33 小时	0.50-1.17 小时或 1-4 小时	14-24 小时
双胰岛素类似物	0.17-0.25 小时	1.2 小时	超过 24 小时
超长效胰岛素	1 小时或 2-3 小时	无峰	超过 36 小时

2、厂家分布

人胰岛素和胰岛素类似物两类胰岛素共计 24 种。从供应企业性质角度分析，有 5 种胰岛素由国内企业供应，主要是通化东宝、甘李药业、珠海联邦、合肥天麦四家，且市场集中度较高（表 1-4）；10 种胰岛素仅由国外企业供应且一般为原研企业；从供应企业数量角度分析，少数胰岛素的供应企业数量可达到 5-6 家，而大部分胰岛素的供应企业为 1-2 家，同胰岛素品种间的企业供应数量差距悬殊。

从供应企业角度可以发现国内胰岛素生产企业可以覆盖国内已上市品种中近 61% 的胰岛素品种，胰岛素生产技术有所提升，但仍有部分胰岛素类似物和人胰岛素只能依靠国外原研企业供应。

表 1-4 我国已上市胰岛素品种及供应企业

来源	分类	通用名	国内生产	进口
动物胰岛素 (4)	/	胰岛素注射液	北京赛升、江苏万邦、通化惠康、康普药业、安徽宏业、南京新百、酒泉大得利、吉林辉南、卫材制药、上海上药第一生化、杭州国光	/
	中效	低精蛋白锌胰岛素注射液	江苏万邦	/
	长效	精蛋白锌胰岛素注射液	江苏万邦、酒泉大得利、上海上药第一生化	/
	预混	精蛋白锌胰岛素注射液 (30R)	江苏万邦	/
人胰岛素 (12)	中效	精蛋白锌重组人胰岛素注射液	礼来苏州	礼来
		精蛋白重组人胰岛素注射液	通化东宝、江苏万邦、珠海联邦、合肥天麦	诺和诺德、拜通联合
		重组人胰岛素注射液	宜昌东阳光、合肥天麦、诺和诺德（中国）、通化东宝、珠海联邦、江苏万邦、礼来苏州	诺和诺德、拜通联合、礼来
	预混	精蛋白锌重组人胰岛素混合注射液	礼来苏州	礼来
		30/70 混合重组人胰岛素注射液	通化东宝	/
		50/50 混合重组人胰岛素注射液	通化东宝	/
		精蛋白重组人胰岛素混合注射液 (40/60)	通化东宝	/
		精蛋白重组人胰岛素混合注射液 (50/50)	珠海联邦	/
		精蛋白重组人胰岛素混合注射液 (30/70)	珠海联邦、江苏万邦	/
		精蛋白重组人胰岛素注射液 (预混 30/70)	合肥天麦	拜通联合
		精蛋白重组人胰岛素混合注射液 (30R)	/	诺和诺德
		精蛋白重组人胰岛素混合注射液 (50R)	/	诺和诺德
胰岛素类似物 (12)	速效	门冬胰岛素注射液	甘李药业、珠海联邦、诺和诺德（中国）	诺和诺德
		赖脯胰岛素注射液	甘李药业、礼来苏州	礼来
	短效	谷赖胰岛素注射液	/	赛诺菲
		地特胰岛素注射液	诺和诺德（中国）	诺和诺德
	长效	甘精胰岛素注射液 U100	赛诺菲（北京）、通化东宝、珠海联邦、甘李药业	赛诺菲
		德谷胰岛素注射液	/	诺和诺德
	超长效	甘精胰岛素注射液 U300	/	赛诺菲
		德谷门冬双胰岛素注射液	/	诺和诺德
		精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液 (25R)	甘李药业、礼来苏州	礼来
		精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液 (50R)	礼来苏州	礼来
		门冬胰岛素 50 注射液	/	诺和诺德
		门冬胰岛素 30 注射液	甘李药业、珠海联邦、诺和诺德（中国）	诺和诺德

数据来源：药监局、药智网

（二）国内在研胰岛素品种

1、人胰岛素在研情况

从品种数量和申请时间方面看，由于动物胰岛素长期使用容易使患者产生胰岛素抵抗，逐渐被市场淘汰，因此目前国内正处于审批状态胰岛素主要是人胰岛素和胰岛素类似物两大类且主要集中在近五年。胰岛素在研品种主要处于三个阶段，即临床试验申请阶段、临床试验阶段和上市申请阶段。

截至 2021 年 8 月，国内在研的人胰岛素品种中，有 7 个品种处于临床试验申请阶段，2 个品种处于临床试验阶段，1 个品种处于上市申请阶段。在研企业当中，吉林惠升所涉及的品种最多，有 4 个品种的人胰岛素药物；其次为辽宁博鳌和宜昌东阳光，均有 2 个品种的人胰岛素药物（表 1-5）。

表 1-5 国内企业人胰岛素在研品种

药品名称	在研企业	在研阶段
重组人胰岛素注射液	甘李药业	上市许可申请
	吉林惠升、辽宁博鳌	临床试验申请
精蛋白重组人胰岛素注射液（预混 30R）	宜昌东阳光	临床试验阶段
精蛋白重组人胰岛素注射液	宜昌东阳光	临床试验阶段
	吉林惠升	临床试验申请
人胰岛素注射液	宁波鲲鹏	临床试验申请
精蛋白重组人胰岛素混合注射液（30R）	吉林惠升	临床试验申请
精蛋白重组人胰岛素混合注射液（50R）	吉林惠升	临床试验申请
精蛋白锌重组人胰岛素混合注射液（30R）	辽宁博鳌	临床试验申请

数据来源：药监局、药智网

2、胰岛素类似物在研情况

截至 2021 年 8 月，国内在研的胰岛素类似物品种中，16 个处于临床试验申请阶段，24 个处于临床试验阶段，11 个处于上市申请阶段，1 个上市申请已受理。从上市企业方面看，有 11 家企业的胰岛素新药临床试验申请正在审评审批中，其中品种数量位列前三的分别是吉林惠升（5 种）、辽宁博鳌（4 种）、北京双鹭（3 种）；有 10 家企业的胰岛素新药临床试验申请已发件，其中品种数量位列前三的分别是通化东宝（6 种）、吉林惠升（4 种）、浙江海正（4 种）；宜昌东阳光的门冬胰岛素 30 注射液新药上市申请已受理；有 8 家企业的胰岛素新药上市申请正在审评审批中，其中品种数量位列前三的分别是宜昌东阳光（2 种）、珠海联邦（2 种）、江苏万邦（2 种）（表 1-6）。

表 1-6 国内企业胰岛素类似物在研品种

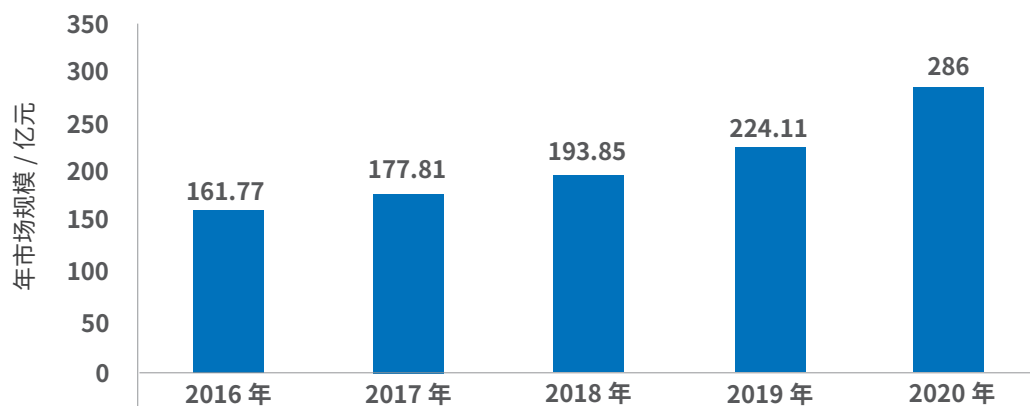
药品名称	在研企业	在研阶段
甘精胰岛素注射液	宜昌东阳光、辽宁博鳌	上市许可申请
	浙江海正	临床试验阶段
门冬胰岛素注射液	宜昌东阳光、浙江海正、通化东宝	上市许可申请
	吉林津升	临床试验阶段
	正大天晴、江苏万邦、北京双鹭、辽宁博鳌	临床试验申请
门冬胰岛素 30 注射液	宜昌东阳光	上市许可申请
	吉林津升、通化东宝	临床试验阶段
	江苏万邦、北京双鹭、辽宁博鳌	临床试验申请
重组甘精胰岛素注射液	山东新时代、江苏万邦	上市许可申请
	合肥天麦、浙江海正	临床试验阶段
重组赖脯胰岛素注射液	江苏万邦	上市许可申请
	通化东宝	临床试验阶段
重组赖精胰岛素注射液	合肥天麦	临床试验阶段
重组门冬胰岛素注射液	浙江海正	临床试验阶段
精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液 (25R)	通化东宝、江苏万邦	临床试验阶段
精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液 (40R)	甘李药业	临床试验阶段
精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液 (50R)	通化东宝、江苏万邦、甘李药业	临床试验阶段
德谷胰岛素注射液	吉林津升、浙江海正	临床试验阶段
	宜昌东阳光、重庆宸安、正大天晴、珠海联邦	临床试验申请
赖脯胰岛素注射液	通化东宝	临床试验申请
德谷门冬双胰岛素注射液	吉林惠升	临床试验申请

数据来源：药监局、药智网

三、我国胰岛素市场格局

2020 年，我国胰岛素市场总规模为 286 亿元，动物胰岛素逐渐淘汰，第二代、第三代胰岛素成为胰岛素市场的主力军。从数据中可以看到，近五年来我国的胰岛素市场规模稳步提升的同时，增长率也有所提升（图 1-1）。

图 1-1 近五年胰岛素市场规模



数据来源：米内网

（一）市场需求

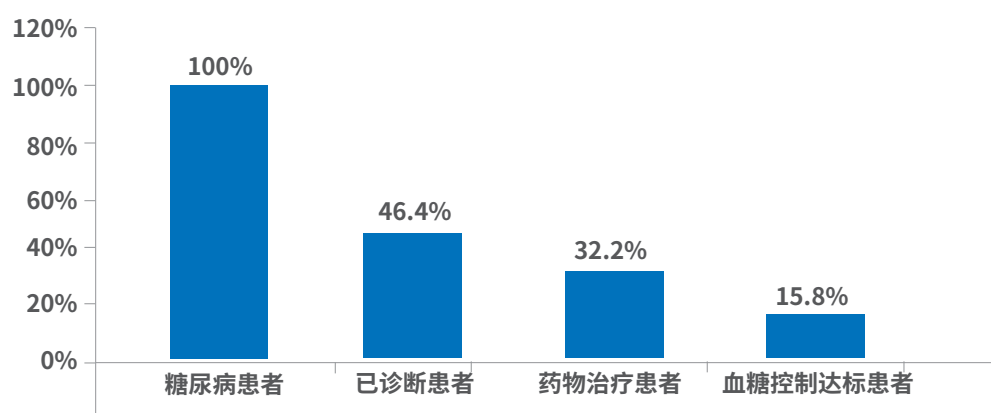
1、糖尿病发病与治疗情况

糖尿病（Diabetes Mellitus）是指由遗传因素、内分泌功能紊乱或膳食不平衡等各种致病因子作用，导致胰岛功能减退、胰岛素抵抗等而引发的糖、蛋白质、脂肪、水和电解质等一系列代谢紊乱综合征。根据世界卫生组织的糖尿病病因学分型体系，糖尿病可分为四大类：I型糖尿病、II型糖尿病、特殊类型糖尿病和妊娠期糖尿病，其中II型糖尿病患者约占90%。糖尿病是心、脑血管疾患的独立危险因素，已成为我国乃至全球重大公共健康问题，严重影响人民健康和生活质量，因此对糖尿病的防治至关重要。

国际糖尿病联盟（The International Diabetes Federation, IDF）的全球糖尿病地图数据显示，近年来中国糖尿病患病率逐年上升，从2000年的2.7%上升到2019年的10.9%；2020年中国最新流调显示，中国成人糖尿病患病率达12.8%，患者数高达1.298亿人，已经成为全球糖尿病患者最多的国家。总体上看，我国糖尿病患者基数大，但患者知晓率、治疗率、治疗控制率仍有较大提升空间。

2020年我国所有糖尿病患者（1.298亿）中仅有约46.4%的患者（5985万）被诊断出来患有糖尿病，约32.2%的患者接受药物治疗（4254万），其中使用胰岛素比例为49.7%（胰岛素联合口服药为24.9%，单用胰岛素24.8%），胰岛素治疗人数大约2100万人左右。而最终血糖控制达标的仅有15.8%（2038万），血糖控制情况不容乐观（图1-2）。

图 1-2 2020 年中国糖尿病防治现状



数据来源：国际糖尿病联盟

2、胰岛素用药需求

(1) 治疗路径

目前，糖尿病治疗药物多种多样，主要包括胰岛素和各类口服降糖药。胰岛素主要采用皮下注射的方式给药，其通过促进糖原、蛋白质、脂肪的合成来降低血糖，市面上以二代和三代为主流；口服降糖药根据作用机理上的差异，又可分为双胍类、磺脲类、格列奈类等多种类型药物。根据糖尿病防治指南，各类型的糖尿病患者应适用不同的治疗方法，I型糖尿病患者由于胰岛β细胞受损，必须依赖持续注射胰岛素进行治疗；早期II型糖尿病导致的血糖浓度异常可以通过生活方式干预或口服降血糖药等方式进行控制，但对于采用其他方式无法控制的中晚期糖尿病患者，注射胰岛素是唯一的治疗方式。

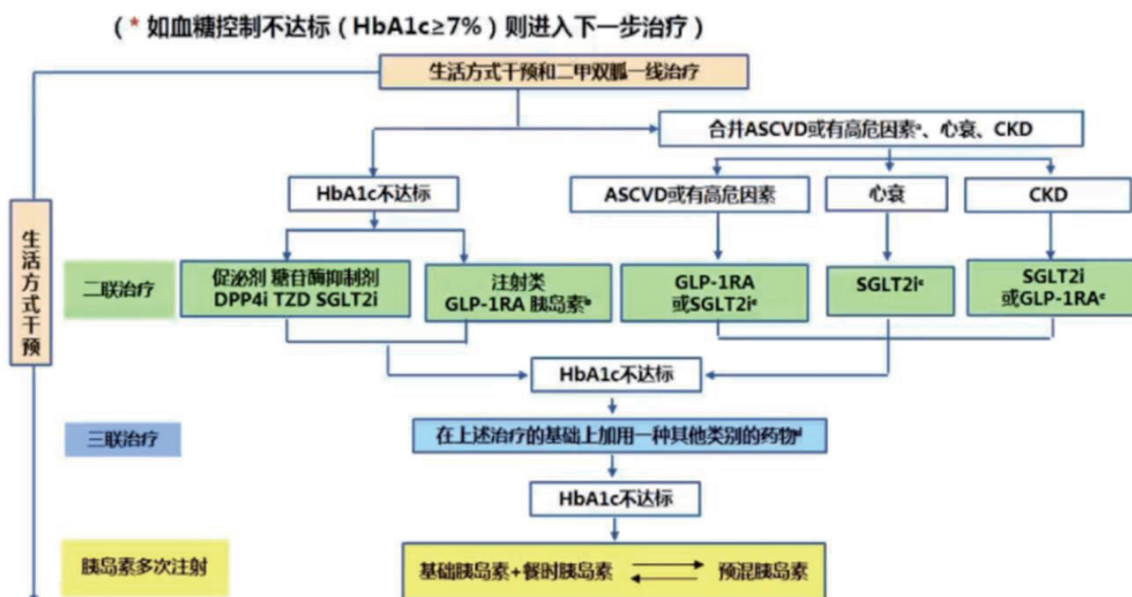
在我国，II型糖尿病患者相对来说占的比重较大，在《中国2型糖尿病防治指南2020年版》中也明确提出II型糖尿病患者的治疗路径（图1-3）。

对于II型糖尿病患者来说，在经过生活方式干预和二甲双胍一线治疗后：

①若糖化血红蛋白（HbA1c）不达标，可以进行二联治疗，加用促泌剂、糖苷酶抑制剂、二肽基肽酶4（DPP-4）抑制剂、噻唑烷二酮类（TZD）或钠-葡萄糖协同转运蛋白2（SGLT2）抑制剂，药物排名不分先后，根据个体化原则选择治疗药物；也可使用注射类药物胰高糖素样肽-1（GLP-1）受体激动剂或胰岛素治疗，其中胰岛素推荐基础胰岛素。

②若合并动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）或有高危因素、心衰、慢性肾脏病（CKD），则对于ASCVD或有高危因素者可加用GLP-1受体激动剂或SGLT2抑制剂；对于心衰患者可加用SGLT2抑制剂；对于CKD患者可加用SGLT2抑制剂或GLP-1受体激动剂。若经过二联治疗后，HbA1c仍不达标，在上述治疗的基础上可加用一种其他类别的药物，但需注意心衰患者不能用TZD。如果经过上述治疗HbA1c仍然不达标，可以采用胰岛素多次注射，选择基础胰岛素+餐时胰岛素方案或者预混胰岛素方案，并且两种方案之间可以互换。

图 1-3 II 型糖尿病高血糖治疗路径



注：a 高危因素指年龄 ≥ 55 岁伴以下至少一项：冠状动脉或劲动脉或下肢动脉狭窄 $\geq 50\%$ ，左心室肥厚；b 通常选用基础胰岛素；c 加用具有 ASCVD、心衰或 CKD 获益证据的 GLP-1RA 或 SGLT2i；d 有心衰者不用 TZD

从糖尿病的治疗路径来看，在各类降糖药物中胰岛素降低 HbA1c 的能力最强，且无论是 I 型糖尿病还是 II 型糖尿病，随着病情的进展，胰岛 β 细胞功能下降到一定程度后只能通过胰岛素进行降糖治疗。因此，胰岛素将成为糖尿病患者的未来治疗的终极选择，需求刚性较强，市场容量较大。

(2) 需求量

目前临床上针对 I 型和 II 型糖尿病患者的胰岛素治疗以二代和三代胰岛素为主。其中二代胰岛素治疗方案主要是应用预混人胰岛素；三代胰岛素治疗方案主要包括基础 + 速效胰岛素以及预混速效胰岛素类似物两种（表 1-7）。

表 1-7 胰岛素常用治疗方案及用法用量

类别	治疗方案	用量	用法	年用药量
人胰岛素 (二代)	预混人胰岛素	通常按 0.5u/kg/d 计算用量，每天注射胰岛素总量在 30-40u 左右，但实际需根据个患者病情进行个体化治疗方案设计	早晚餐前各注射一次 (各 50%)	3 支 / 月 *12 个月 =36 支 / 年
胰岛素类似物 (三代)	基础（长效）胰岛素 + 速效胰岛素		其中基础 40%（晚睡前注射），速效 60%（三餐前注射）	14 支基础 / 年 + 22 支速效 / 年 =36 支 / 年
	预混速效胰岛素类似物		早晚餐前各注射一次 (各 50%)	36 支 / 年

数据来源：中国 1 型糖尿病胰岛素治疗指南，国信证券经济研究所整理

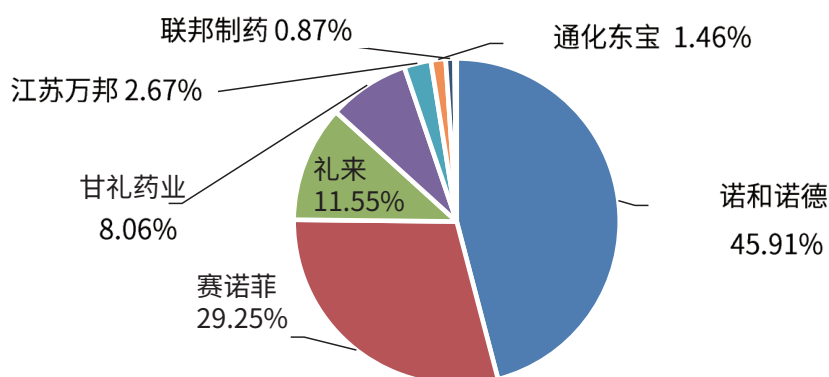
假设每位使用胰岛素治疗的糖尿病患者的年用药量均为 36 支 / 人 / 年，2020 年我国使用胰岛素治疗人数大约为 2100 万人，则胰岛素制剂的年需求总量为 2100 万人 *36 支 / 人 / 年 =7.56 亿支 / 年。根据国际糖尿病联盟 2019 年公布的全球糖尿病地图数据预测，2030 年我国糖尿病患者人数将达到 1.4 亿，若未来患者的药物治疗率达到 50%（对标美国当前的治疗率水平），其中使用胰岛素比例假设为 60%，则 2030 年使用胰岛素治疗人数大约为 4200 万人，胰岛素制剂的年需求总量为 4200 万人 *36 支 / 人 / 年 =15.1 亿支 / 年。

根据上述预测可以看出，我国未来随着糖尿病患者人数的增加和胰岛素治疗比例的上升，胰岛素市场需求量将呈现倍数级别的增长。因此，为了满足临床用药的需求，必须保障胰岛素的市场供应。

（二）厂家格局

2020 年，在胰岛素生产企业 Top11 中，原研企业占了 4 个，总销售额高达 215 亿元，其中诺和诺德占据 45%-48% 的胰岛素市场，赛诺菲占据 25%-29% 的胰岛素市场，礼来占据 11%-15% 的胰岛素市场；而近年来国内的甘李药业、通化东宝、江苏万邦和珠海联邦等企业的市场份额也逐渐增长（图 1-4）。

图 1-4 2020 年胰岛素市场各企业占比



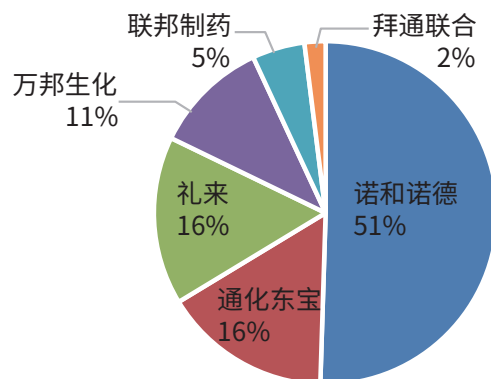
数据来源：米内网

（三）品种格局

1、人胰岛素品种格局

2019 年人胰岛素产品销售额达 4.29 亿元。诺和诺德占据人胰岛素市场 51% 的份额，通化东宝和礼来占据 16% 的市场份额，万邦生物占据 11% 的市场份额，联邦制药占据 5% 的市场份额，拜通联合占据 2% 的市场份额（图 1-5）。

图 1-5 2019 年人胰岛素生产企业所占份额



数据来源：PDB，中信建投

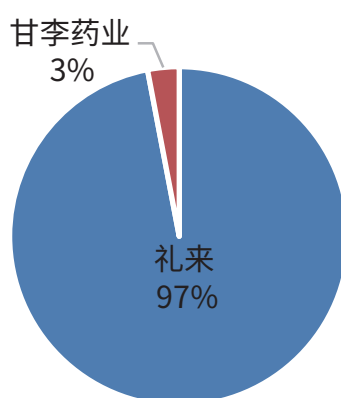
2、胰岛素类似物品种格局

2019 年三代胰岛素销售额达 22.2 亿元，总销售额达 160 亿元，占胰岛素总市场份额超 6 成。

（1）赖脯胰岛素

2019 年赖脯胰岛素销售额为 2.58 亿元。礼来占据赖脯胰岛素市场 97% 的份额，甘李药业占据赖脯胰岛素市场 3% 的份额（图 1-6）。

图 1-6 2019 年赖脯胰岛素所占份额



数据来源：PDB，中信建投

（2）甘精胰岛素

米内网数据显示，2019 年甘精胰岛素样本医院销售额 33.30 亿元，按 3 倍计算全市场销售额接近 100 亿元。其中赛诺菲的市场份额最大，超 6 成，甘李药业的产品长秀霖实现收入 25 亿元，市场份额近 3 成。

（3）谷赖胰岛素

2019 年赛诺菲的谷赖胰岛素销售额为 0.15 亿元。

（4）地特胰岛素

2019 年诺和诺德的地特胰岛素销售额为 2.31 亿元。

（5）门冬胰岛素

诺和诺德占据我国门冬胰岛素市场的主导地位，米内网数据显示，2019 年中国公立医疗机构终端门冬胰岛素销售额为 68.03 亿元，同比上年增长 8.74%，主要品种是诺和诺德的诺和锐、诺和锐 30 和诺和锐 50 笔芯。中康 CMH 系统显示，2019 年我国的门冬胰岛素在零售终端的销售额为 3.37 亿元，同比增长 28.1%。

四、我国胰岛素产业格局

就国内企业而言，目前我国从事胰岛素研发与生产的企业大致可以分为三类：第一类是胰岛素生产工艺和市场培育相对成熟的企业，包括甘李药业、通化东宝、珠海联邦，是除三家原

研企业外占据目前国内胰岛素市场主导地位的企业；第二类是有胰岛素生产经验但历史产量较小的成长中企业，包括江苏万邦、宜昌东阳光、合肥天麦等；第三类是胰岛素在研企业，包括吉林惠升、北京双鹭等。目前吉林惠升、吉林津升、正大天晴等有胰岛素产品正处于临床试验阶段；吉林惠升、浙江海正、山东新时代有胰岛素产品正处于上市申请阶段。

（一）成熟企业

通化东宝、甘李药业和珠海联邦是国内从事胰岛素生产较早且发展较快的三家企业。目前，三家企业占据全国胰岛素市场份额小于 30%。甘李药业与通化东宝以胰岛素药物为核心产品，不同之处在于甘李药业以三代胰岛素为主，主要产品有长秀霖（甘精胰岛素注射液）、速秀霖（赖脯胰岛素注射液）、速秀霖 25（精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液（25R））；通化东宝胰岛素品种更丰富，在二代胰岛素上更有优势，主要产品有甘舒霖（甘精胰岛素注射液）、甘舒霖 N（精蛋白重组人胰岛素注射液）、甘舒霖 R（重组人胰岛素注射液）。联邦制药虽然不以胰岛素药物为主要产品，但其胰岛素产品优思灵 R、优思灵 N、优思灵 30R 等占据市场规模也较大（表 1-8）。

表 1-8 通化东宝、甘李药业、联邦制药胰岛素产业情况对比

企业	类型	持有品种	生产基地 / 生产线名称	原料药理论设计产能	制剂理论设计产能
通化东宝	二代	重组人胰岛素注射液、精蛋白重组人胰岛素注射液、30/70 混合重组人胰岛素注射液、50/50 混合重组人胰岛素注射液、精蛋白重组人胰岛素混合注射液（40/60） ¹	重组人胰岛素原料药生产基地、甘精胰岛素生产线（2020 年完成试车及工艺验证）、门冬胰岛素生产线（2020 年完成试车及工艺验证） ³	3 吨 ⁴	二代：1.2 亿支 ⁵
	三代	甘精胰岛素注射液 ²			
甘李药业	三代	甘精胰岛素注射液、赖脯胰岛素注射液、门冬胰岛素注射液、门冬胰岛素 30 注射液、精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液（25R） ⁶	胰岛素原料生产线、小容量注射液分装线（2 条）、江苏甘李药业（小分子药物生产基地）、秀霖笔生产基地、重组人胰岛素生产基地 ^{7、8}	3.5 吨 ⁹	9000 万支 + 在建 4500 万支 ¹⁰
联邦制药	二代	重组人胰岛素注射液、精蛋白重组人胰岛素注射液、精蛋白重组人胰岛素混合注射液（30/70） ¹¹	重组人胰岛素原料药生产线、甘精胰岛素原料药生产线、门冬胰岛素原料药生产线，胰岛素类制剂生产线（3 条） ¹³	3 吨 ¹⁴	3 亿支 ¹⁵
	三代	门冬胰岛素注射液、门冬胰岛素 30 注射液、甘精胰岛素注射液 ¹²			

数据来源：1、2 通化东宝官网；3、4、5 通化东宝年报；6、8 甘李药业官网；7、9、10 甘李药业招股书；11、12、13、14、15 联邦制药官网

（二）成长中企业

成长中企业均有胰岛素药品生产，但规模不大，或者其主营业务不以胰岛素药物为核心产品（表 1-9）。

表 1-9 成长企业胰岛素产业情况对比

企业	类型	持有品种	生产基地 / 生产线数量	原料药理论设计产能	制剂理论设计产能
江苏万邦	一代	胰岛素注射液、 低精蛋白锌胰岛素注射液、 精蛋白锌胰岛素注射液 (30R)、 精蛋白锌胰岛素注射液 ¹	9 个生产基地 + 10 条生产线 ³	/	/
	二代	重组人胰岛素注射液、 精蛋白重组人胰岛素混合 注射液 (30/70)、 精蛋白重组人胰岛素注射液 ²			
合肥天麦	二代	重组人胰岛素注射液、 精蛋白重组人胰岛素注射液 (预混 30/70)、 精蛋白重组人胰岛素注射液 ⁴	3 个车间 ⁵	原料车间 I 重组人胰岛素： 可达到吨级 ⁶	制剂车间 I：/ 制剂车间 II：6000 万支 / 年 ⁷
宜昌东阳光	二代	重组人胰岛素注射液 ⁸	/	/	/

数据来源：1、2、4、8 药监局；³ 江苏万邦官网；⁵、⁶、⁷ 合肥天麦官网

注：“/”表示公开数据未披露

（三）在研企业

目前国内胰岛素在研企业分主要为两类，一类是尚未开始生产胰岛素但有生物药生产经验的企业，包括重庆富进、山东新时代、北京双鹭、华润昂德等。各企业生物药背景也有不同，如北京双鹭的生物药主要集中在抗肿瘤及免疫调节方面，华润昂德的生物药主要集中在免疫疾病。

另一类是既未生产胰岛素，又无生物药生产经验的企业，包括杭州中美华东、吉林津升、正大天晴等。其中部分企业无胰岛素药品在临床阶段或审评阶段，如中美华东；部分企业有胰岛素药品在审评审批阶段或临床阶段，如正大天晴。

与没有生物药生产经验的企业相比，有生物药生产经验的企业在胰岛素研发生产领域所需要的成本投入更低，包括人才经验、场地建设等方面。

五、小结

胰岛素从动物胰岛素到人胰岛素，再到胰岛素类似物，种类逐渐增多；胰岛素规格从速效、短效到中效、长效，再到预混胰岛素，剂型也在逐渐增多。中国是糖尿病患病大国，胰岛素作为后期治疗的必选药物，近年来国内市场蓬勃发展，处于上升期。国内胰岛素品种逐渐增加，现有各类胰岛素 28 种上市，国内本土企业也在努力研发新品，研发以第三代胰岛素为主。赛诺菲、诺和诺德、礼来仍占据国内市场的 70%，仍是我国人胰岛素、胰岛素类似物的主要供应商。但诺和诺德、礼来市场份额在逐渐下降，甘李药业市场份额在 2020 年成功突破 10%，通化东宝、江苏万邦和珠海联邦等企业的市场份额也逐渐增长。国内三种从事胰岛素研发与生产的企业中，胰岛素主要供应的成熟企业有 3 家，有胰岛素生产经验但历史产量较小的成长中企业有 5 家，没有胰岛素上市的在研企业有 7 家。国内企业逐渐加入胰岛素研制、生产环节，我国胰岛素产业发展呈现上升趋势。

第二章 胰岛素生产工艺与产能保障影响因素

胰岛素自 1921 年首次成功提取以来，已走过百年发展历程，其产品不断推陈出新，离不开生产工艺的改进和创新。不同代次的胰岛素生产工艺有所不同，同代次胰岛素的制备方法也可能不止一种，这就使得不同胰岛素生产工艺形成的产能间存在差异，这些差异对胰岛素批量生产、产能保障具有重要影响。此外，胰岛素生产供应链、生产场地与硬件建设、审批管理、人员及质量管理等因素也均会对胰岛素产能保障产生不同程度的影响。

一、胰岛素生产工艺

胰岛素分为动物胰岛素、人胰岛素和胰岛素类似物三种类型，不同类型胰岛素的生产工艺有所不同，其主要表现在原料药生产工艺方面，动物胰岛素原料药的生产工艺相对低端传统，产出率较低；人胰岛素原料药和胰岛素类似物原料药的生产均应用多种先进技术与设备，产出率有所提升。三类胰岛素的制剂生产工艺大致相同（表 2-1）。

表 2-1 胰岛素生产工艺概括

工艺分类	内容	动物胰岛素	人胰岛素			胰岛素类似物	
原料药 生产工艺	原材料 / 发酵菌种	动物胰脏	大肠杆菌		酵母菌	大肠杆菌	酵母菌
	工艺步骤	胰脏液中提取胰岛素、 去除杂质、盐析、结晶	分别生成 A 链、B 链，体 外二硫键连接	发酵、提取、 纯化、复性、 酶切、纯化	发酵、提取、 纯化、酶切、 纯化	发酵、提取、 纯化、复性、 酶切、修饰、 纯化	发酵、提取、 纯化、酶切、 修饰、纯化
制剂生产工艺		溶解、过滤、灌封、灯检、包装					

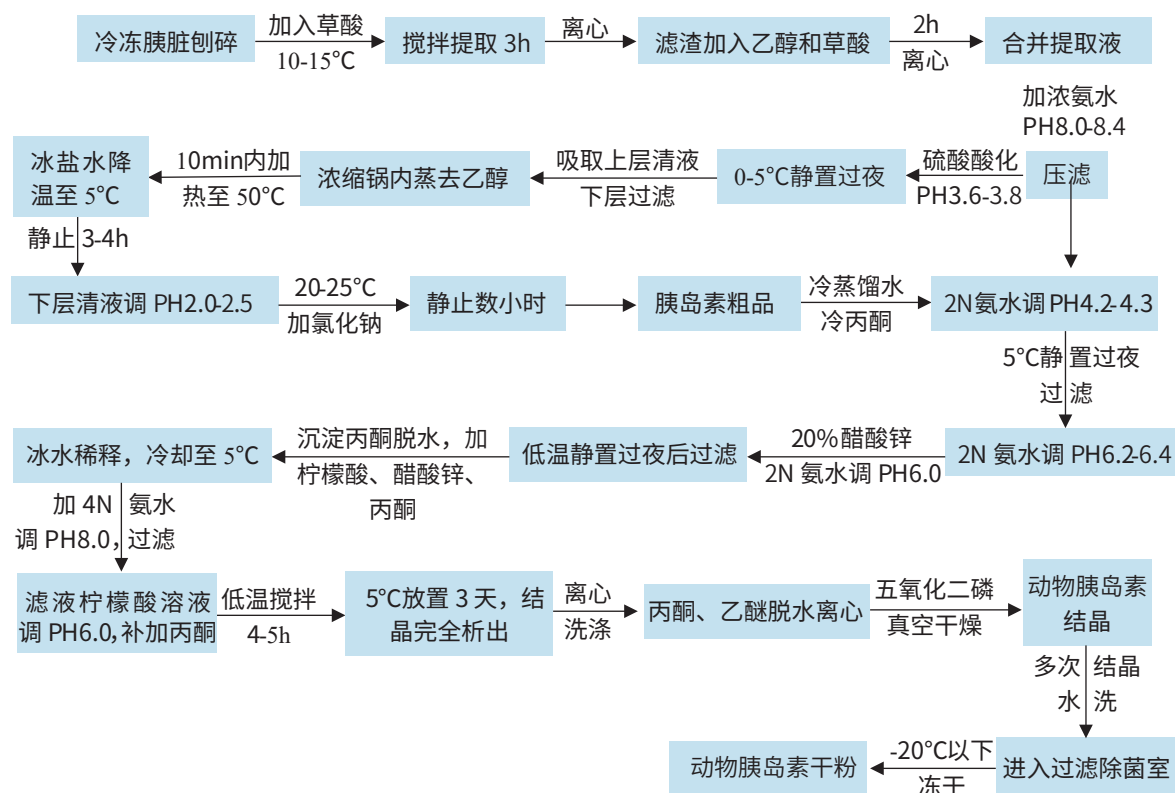
（一）胰岛素原料药生产工艺

1、动物胰岛素原料药生产工艺

动物胰岛素原料药生产工艺流程大致为用酸性乙醇从动物胰脏液中提取出含有杂质的胰岛素，调节不同等电点除去杂蛋白，提取液经低温蒸去乙醇、分去油脂，用氯化钠盐析得胰岛素粗品。粗品在丙酮溶液中调节等电点，进一步除去杂蛋白，在柠檬酸缓冲液中加入锌盐，重结晶后即得精品（图 2-1）。

由于动物胰岛素一般是直接利用动物的胰腺组织进行提取获得的胰岛素，与人体自身产生的胰岛素在结构上有所差异，故使用后人体会产生免疫反应，造成作用下降。因此尽管动物胰岛素价格便宜，但仍已被市场淘汰。

图 2-1 动物胰岛素原料药生产工艺流程图



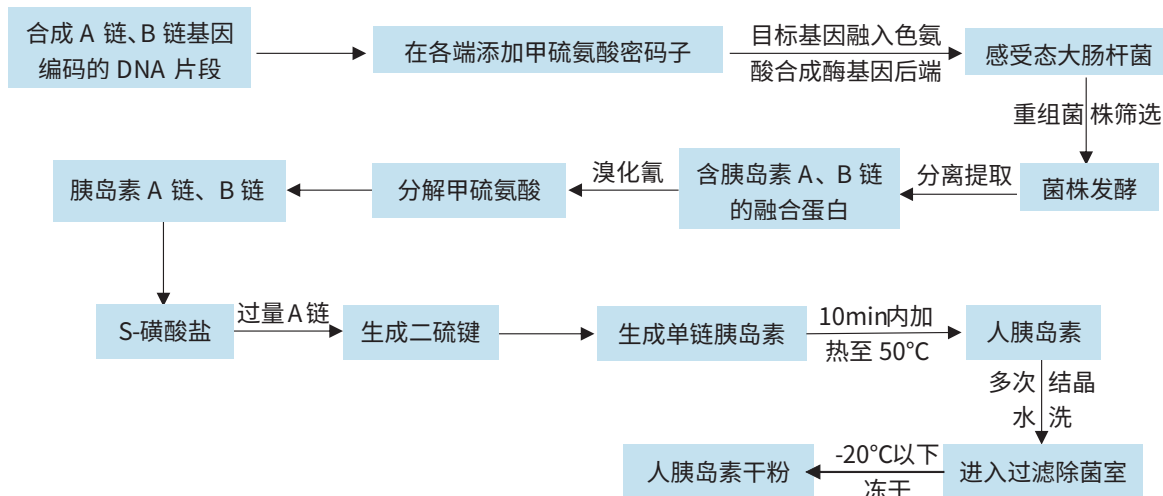
2、人胰岛素原料药生产工艺

人胰岛素原料药生产工艺有 3 种，分别是基于 A、B 链分别表达的大肠杆菌重组生产工艺，利用大肠杆菌发酵生产工艺，利用酵母菌发酵生产工艺。这 3 种工艺技术均运用 DNA 重组技术，将人胰岛素表达基因插入质粒，并导入宿主细胞中，从而使宿主细胞能够表达出人胰岛素相关产物。表达产物经过酶切、复性等过程后，最终形成具有天然构象的人胰岛素，大大降低了免疫原性，其局部和全身过敏反应及其他不良反应也明显较少。

(1) 基于 A、B 链分别表达的大肠杆菌重组生产工艺

此种工艺先分别构建胰岛素 A 链、B 链大肠杆菌表达系统，利用大肠杆菌分别生成胰岛素 A、B 肽链，由人工在体外通过二硫键使 A、B 肽链连接成有活性的人胰岛素（图 2-2）。此种工艺生产过程复杂，且 A 链、B 链在体外连接的效率较低，因此目前基本上不再使用。

图 2-2 A、B 链分别表达的大肠杆菌重组人胰岛素原料药生产流程图

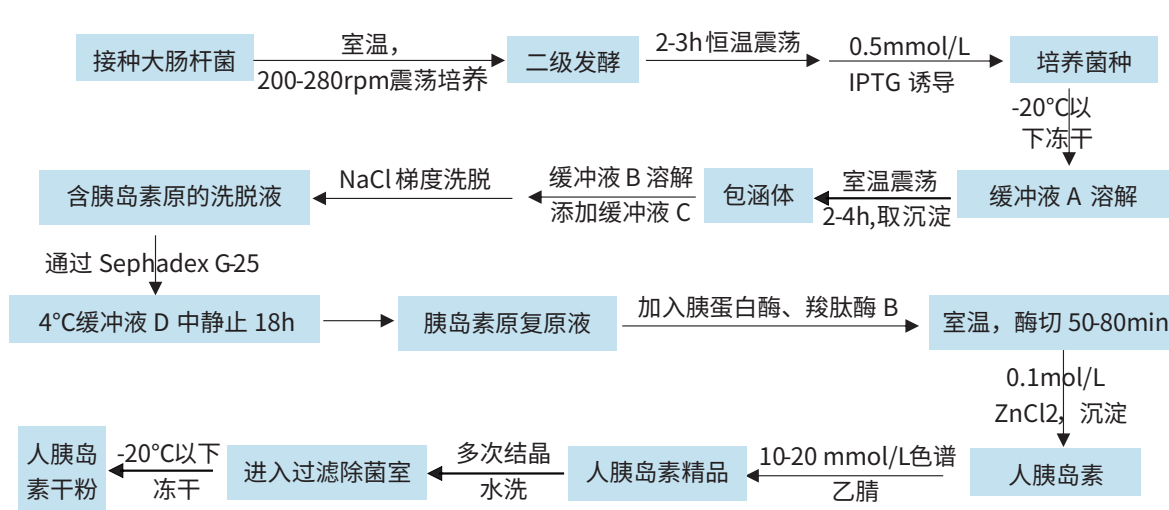


(2) 利用大肠杆菌发酵生产工艺

此种工艺利用大肠杆菌表达出胰岛素原包涵体，并对包涵体复性，形成正确折叠的胰岛素原，对胰岛素原进行酶切与分离纯化，最终得到胰岛素¹（图 2-3）。整个工艺流程大约耗时 2-3 周，其中复性耗时较长，且每一生产步骤中均需用到工业用水或注射用水，需要足够的时间让物料、原材料经过特殊材质管道流通。

大肠杆菌表达的胰岛素原包裹在包涵体内，且包涵体无法分泌出体外，需要经过破菌、溶解包涵体才能收集到胰岛素原，这就需要经过多次分离。在分离过程中容易掺入较多杂质，因此需要多次纯化，对纯化技术要求很高，并且大肠杆菌表达的胰岛素原没有活性，还需要体外加工复性。

图 2-3 利用大肠杆菌发酵生产人胰岛素原料药工艺流程图



¹ 刘海峰. 重组胰岛素前体转化成人胰岛素和地特胰岛素的工艺研究 [D]. 华东理工大学, 2014.

(3) 利用酵母菌发酵生产工艺

酵母分泌表达系统有酿酒酵母与毕赤酵母两类。酿酒酵母分泌表达的胰岛素前体，在胰蛋白酶和过量苏氨酸酯存在的情况下，利用酶转肽法生成人胰岛素酯后，利用三氟乙酸脱酯与纯化，最终得到重组胰岛素。在毕赤酵母菌种构建中，将 cDNA 分子中的 B 链第 30 位 Thr 去除，连接 A 链和 B 链的 C 肽会变短，然后与前导肽因子相连，可有效提高单链胰岛素发酵表达量，然后经酶转肽和反相纯化，最终得到重组人胰岛素²。

利用酵母菌发酵生产人胰岛素原料药的工艺流程可概括为 2 步，即发酵产生人胰岛素前体和人胰岛素前体的纯化与后加工（图 2-4）。整个工艺流程耗时大约为 1 周，其中发酵、纯化环节的耗时较多。

与大肠杆菌发酵所具有的操作方便、价格低廉、表达量高等优点相比，酵母菌发酵虽然在表达胰岛素前体时易被酶解，但由于其胰岛素复性过程在酵母菌发酵培养环节中就已经完成，澄清后酶切即可，无需复杂的变复性技术，因此工艺更加简单。同时，由于胰岛素前体可直接分泌至体外而无需破菌，因此带入的杂质更少。此外，酿酒酵母可实现连续工艺生产，培养一批每天可以收获三分之一到四分之一体积的发酵液，从而直接进入下一工艺，生产一旦开始可持续两到三个月，这是利用大肠杆菌发酵生产工艺所不具备的优点。

图 2-4 利用酵母菌发酵生产人胰岛素原料药工艺流程图

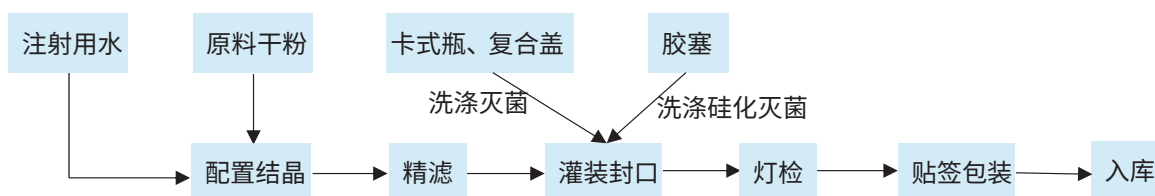


² 雍彬. 重组人胰岛素原在大肠杆菌中的可溶性表达及分离纯化研究 [D]. 四川师范大学, 2007

（二）胰岛素制剂生产工艺

不同品种的胰岛素制剂生产工艺大致相同，制剂时间大约为 2 天，主要分为溶解、过滤、灌装、灯检、包装这几个步骤（图 2-6），每一步都会有不合格产品产生，从而造成产能损失。

图 2-6 胰岛素制剂生产工艺流程图

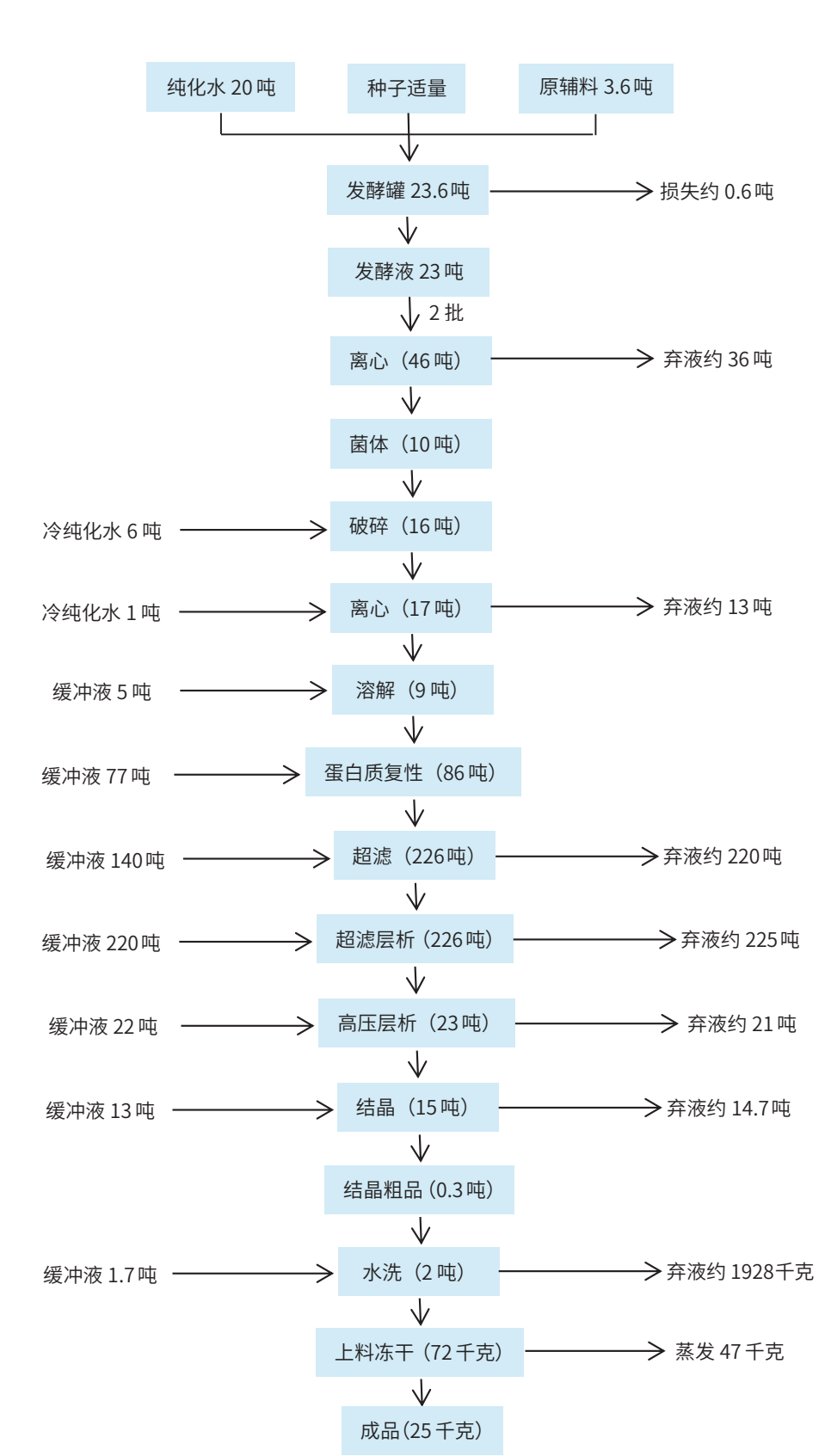


（三）发酵量与制剂的对应关系

胰岛素原料药在经过发酵、分离与纯化环节后才能进入制剂生产阶段，即菌种发酵培养后进行分离、纯化、冻干后获得成品的原料药干粉，原料药干粉配制成注射液后进行灌装与包装，在此过程中几乎每一环节都会有物料的损失。

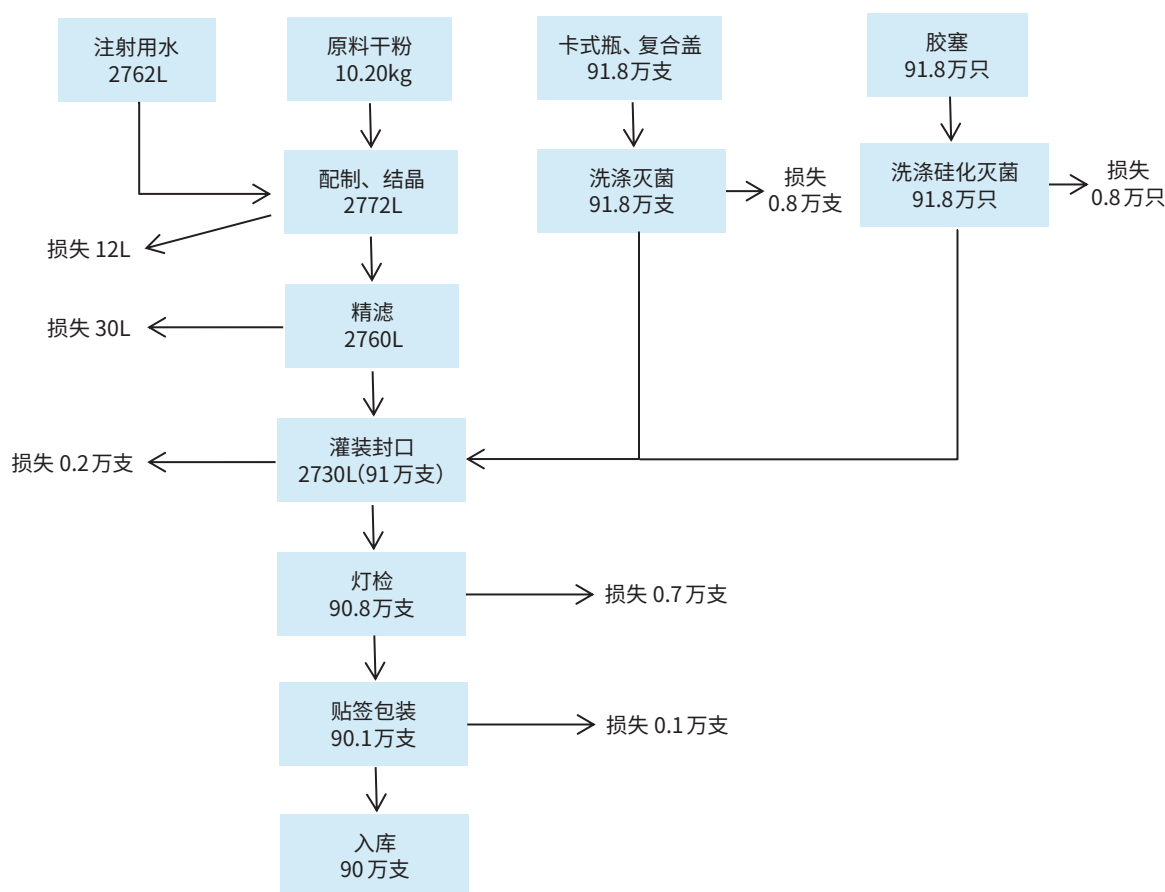
以某公司生产的重组人胰岛素为例，根据其上市公司公告显示，其发酵工段发酵液的批产量为 23 吨，纯化工段按照两批发酵液合并计算（46 吨），经过离心、超滤、层析、结晶、冻干后仅能得到 25 千克的成品原料药干粉（图 2-7）；在制剂阶段若每次投料按照 10.2 千克原料药干粉计算，经过配制、结晶、精滤后进行灌装、灯检、包装到最终入库可得到 90 万支规格为 3ml/ 支的重组人胰岛素制剂（图 2-8）。因此，折算下来 1 千克的原料药干粉可以制备约 8.8 万支规格为 3ml:300IU 的胰岛素制剂。

图 2-7 某公司重组人胰岛素的原料药生产流程图



数据来源：《重组人胰岛素生产基地异地建设项目可行性研究报告》

图 2-8 某公司重组人胰岛素的制剂生产流程图



数据来源：《重组人胰岛素生产基地异地建设项目可行性研究报告》

（四）小结

动物胰岛素由于使用后不良反应较大，生产无法满足市场需求，且成本高，已被市场淘汰，因此，动物胰岛素原料药生产工艺也基本不再应用。目前，主流胰岛素原料药生产工艺是利用大肠杆菌发酵生产工艺和利用酵母菌发酵生产工艺，这两种生产工艺的差别主要由发酵菌种的不同引起。相比大肠杆菌，酵母菌为真核生物，表达产物无需再进行体外复性，生产工艺相对简单，但两者的制剂生产工艺基本相同，不因原料药生产工艺不同而有所差异。

在生产周期方面，顺利状态下大肠杆菌可在两周内完成胰岛素原液的发酵生产，酵母菌则能压缩至一周，耗时更短，这主要是因为酵母菌可将胰岛素前体直接分泌至体外，一定程度上缩短了纯化时间，同时利用酵母菌发酵生产无需体外复性，省略了这一步骤。胰岛素原料药生产完毕后进行冻干，形成干粉后需要进行全检才可用于制剂生产，因此不同企业在全检阶段会有不同的时间周期，一般为1-2个月。胰岛素干粉全检结束后，先进行入库管理，当有制剂生产需要时，再进行出库管理。同理，胰岛素制剂生产完成后也要进行全检，检验合格后才可放行。因此，在不同企业的管理体系下，从胰岛素原料药生产开始到制剂最终放行的时间周期有所不同。例如，调研中某生产企业表示从启动一批胰岛素生产至产品放行所需周期一般是6-8个月。

二、胰岛素产量与产能管理

产量和产能管理是药品生产过程中的重要组成要素，也是衡量药品生产工艺与质量管理水平的指标。通常而言，药品生产企业在新建厂房、生产线时，会根据产量需求或产量计划设计相匹配的生产工艺和产能规模，并通过人员管理和质量体系管理进行全面配套管理。

（一）产量管理

产量指一段时间内实际生产产品的数量，通常包括批产量和年产量。

1、批产量管理

（1）批产量确定

批产量是指在一定时期内，一次出产的、在质量和特性上均一的产品的总量。批产量是影响企业产能的主要指标之一。生产工艺中的批产量需在上市许可审评阶段由药监部门进行审评审批，企业只能按照经批准的生产工艺所对应的批产量进行生产。

（2）批产量提高

在实际生产过程中，由于市场等各种原因，企业会有提高批产量的需要。根据《已上市生物制品药学变更指导原则》规定，批产量提高涉及生产规模和生产工艺的变更一般属于重大变更，满足特定条件则属于中等变更。进行生产规模和生产工艺变更属于重大变更的，一般申报周期约为 12 个月，通常需要核查和检验；若满足特定条件的中等变更需要进行备案。根据《药品注册管理办法》第 77 条，药品上市后变更的持有人应当按照相关规定，参照相关技术指导原则，全面评估、验证变更事项对药品安全性、有效性和质量可控性的影响，进行相应的研究工作。因此，批产量提高过程会涉及企业外部的变更审批或备案管理以及企业内部的变更事项研究与验证工作。

2、年产量

年产量是指胰岛素生产企业一年内实际生产出来的胰岛素制剂数量，可以通过一年内的生产批次和平均批产量的乘积得到，即：

$$\text{年产量} = \text{年生产批次} * \text{平均批产量}$$

（二）产能管理

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达到的产品数量的能力，生产能力之所以重要，是因为企业随时需要知道企业的生产能力能否与市场需求相适应。

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，硬件设备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、维保，（再）验证等工作，

无菌生产还需要进行无菌培养基模拟灌装等工作。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，因此在现实中理论设计产能一般不作为衡量企业产能的参考依据。

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的、稳定的状态。以灌装工序为例，有的企业有效最大产能仅为理论设计产能的三分之一左右，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。

（三）产量与产能的关系

产量指实际产出的产品数量，需要以过去生产数据作为依据；产能是指一段时间内的产出数，是理论值。产量有可能接近有效最大产能。年产量、有效最大产能、理论最大产能的关系为：

年产量 ≤ 有效最大产能 < 理论最大产能

企业从新建场地开始，通常会有产量逐渐提升的过程，并不能立即达到有效最大产能，这对没有该产品生产经验的企业来说尤其如此。因此一般情况下，新建厂线的实际产量是小于有效最大产能的。而扩产过程中需要进行运营管理体系、质量管理体系、设备、人员等全面的磨合，同时要结合市场需求来匹配产量。

（四）扩产案例分析

以某企业新建灌装生产厂为例，其扩产过程主要分为三个阶段。

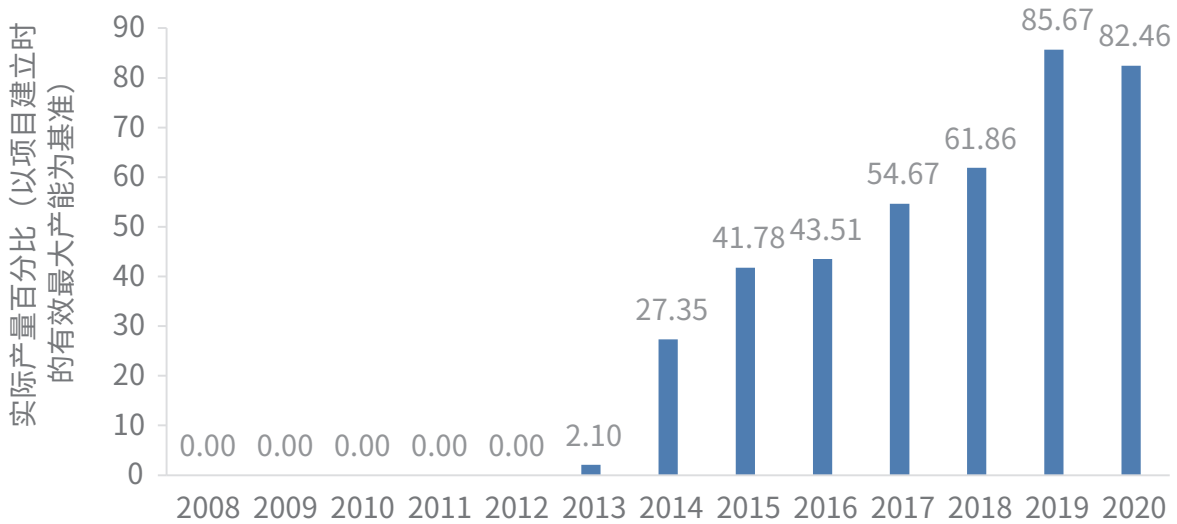
第一阶段（2008 年 -2013 年）进行厂房建设、技术审评批准和验证工作，2008 年第四季度开始土建，至 2010 年第四季度厂房建成，历时两年，随后进入约 1 年的设施设备确认阶段，2013 年第三季度获得首条生产线的首张 GMP 证书并开始为中国市场生产，因此最初四年的产量为 0，而 2013 年的实际产量百分比仅为有效最大产能的 2.1%。

第二阶段（2014 年 -2015 年）企业设备磨合以逐步达到工艺稳定与质量管理成熟状态，并继续进行相应的生产与管理人员培训，期间产量提升显著，平均增长率约 20%，实际产量为有效最大产能的 40%-55%。

第三阶段（2016 年 -2020 年）由于整个工艺设备已经达到较稳定的生产状态，企业又通过提高批量和增加生产线来提高产量，平均增长率约 8%。2016 年第二条生产线获得首张中国 GMP 证书，2017 年实现某品种的批量提升，在 2019 年的实际产量百分比达到最大值，实际产量占有效最大产能的 85.67%，2020 年略有下降，但幅度较小。新建生产厂的产量提升历程与灌装生产厂都大体相似，但建厂及审批时间相对较长，约 5 年（图 2-9）。

胰岛素生产企业的产量是一个循序渐进的过程，在完成注册审批的同时需要考虑扩产速度与质量风险的平衡。只有在场地与硬件、工艺验证、设备磨合、人员与质量管理体系全部到位且最优的情况下，才能够实现生产的稳定状态，从而达到有效最大产能。但实际生产中由于厂房设施设备需要维修维护，批次间清洁清场等原因往往达不到理论最大产能。因此在衡量国内企业当前和未来短期内的胰岛素可实现产量时不能忽视产量逐步提升、有效最大产能与理论最大产能间存在差距等重要因素。

图 2-9 某企业新建胰岛素灌装生产厂的产量提升情况



(五) 小结

胰岛素的产能保障离不开产能管理与产量管理，产能管理以产量管理为基础。企业在一段时间的总产量与批量、生产批次数量相关，故企业主要可以通过增加批量或生产批次数量提升总产量，当批量与生产批次均达到可能的最大值时，便形成有效最大产能。由于生产过程中设施设备需要定期维修维护等原因，有效最大产能往往低于理论最大产能，以灌装生产厂为例，有效最大产能一般仅为理论最大产能的三分之一左右，个别胰岛素生产经验极其丰富的企业可达一半左右。

三、胰岛素产能保障影响因素分析

胰岛素生产过程中为满足生产和市场需求，其产量需要逐渐提升，而在产量扩大过程中，受到了多种因素的影响，主要包括生产工艺、供应链、场地与硬件、审评管理、人员与质量管理五方面。

本部分基于专家访谈调研的结果，就上述五大类因素对胰岛素产能保障的影响程度分别进行打分并计算平均值（很大：5分、大：4分、一般：3分、较小：2分、无影响：1分），从而较为直观地比较各影响因素的影响程度。

(一) 胰岛素生产工艺影响因素

胰岛素作为生物制品，工艺复杂且技术壁垒较高，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。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保障（表 2-2）。

表 2-2 胰岛素生产工艺影响因素

生产环节	项目	具体内容
发酵	原料药发酵周期与体积	大肠杆菌 2-3 周，酵母菌 1 周；生产周期过长会导致杂质增加；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
	复性与酶切效率	部分企业复性效率、工具酶自产效率较低
分离纯化	反相纯化时下游高压层析的流速与柱子直径	国外原研企业 12 个柱长体积 / 小时，国内 1-3 个柱长体积 / 小时，影响工艺时间和工艺效率；流速与压力达不到工艺要求会限制规模扩大
	工艺优化频率	主要集中在发酵培养和下游纯化阶段；原料药变更频率很低，大于 10 年；制剂为产能而进行的变更，主要是批量变更，频率很低
制剂	制剂和灌装的无菌生产	无菌生产要求和成本高，需要相应的人员培训
	制剂配制体积与灌装速度	配制体积制约产品批量；灌装速度制约生产效率
	制剂投料准确性	自动化程序控制；双人复核和现场监督

1、发酵环节

原料药的发酵是胰岛素生产过程中最为核心的环节，目前市场上应用的人胰岛素和胰岛素类似物的生产通过大肠杆菌发酵（礼来、赛诺菲、通化东宝、甘李药业等企业）和酵母菌发酵（诺和诺德、珠海联邦、中美华东等企业）两种方法。

（1）原料药发酵周期与体积

胰岛素生产利用大肠杆菌发酵周期约 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，因此需严格控制发酵时间；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。

目前国外原研企业标准配置发酵罐工作体积为 80 吨，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液，直接进入下一工艺，一旦开始持续两到三个月期间；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）复性与酶切效率

大肠杆菌发酵表达出胰岛素原包涵体后，包涵体需要经过复性才能形成正确折叠的胰岛素原；而酵母菌分泌表达系统生产胰岛素及其类似物的工艺相对简单，无需复杂的变复性技术。

此外，胰岛素的发酵在菌体内形成的是单链，需要在体外利用工具酶进行酶切后再形成二硫键变成双链，有的胰岛素还需要再继续用酶加上某些氨基酸侧链等。现在国内部分企业大肠杆菌的复性效率比较低，且工具酶国内基本上都是自产，而自产效率也比较低。在访谈调研中，有企业提到复性与酶切效率也是重要因素，对胰岛素产能的影响较大。

2、分离纯化环节

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层析。反相纯化时为了达到良好的效果，层析液流速理论上是非常低的，但考虑到工艺时间与工艺效率，国外原研企业在做下游高压纯化时的层析流速基本上在 12 个柱长体积 / 小时以上，而国内企业实际上可能是 1-3 个柱长体积 / 小时，也有企业通过增大层析柱的直径来提高单次层析效率。

理论上层析柱的直径越大，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；层析柱直径越大，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，访谈调研中有专家提到反相纯化时下游高压层析的流速与柱子直径对胰岛素产能的影响大。

此外，工艺优化主要集中在发酵培养和下游纯化阶段。目前企业的原料药变更频率很低，周期大于 10 年；制剂为产能而进行的变更主要是批量变更，其频率也很低，因此对胰岛素产能的影响较小。

3、制剂环节

胰岛素制剂需根据制剂配制处方，计算并准确称量所需的胰岛素原料及各种辅料，将胰岛素干粉按工艺处方配制成母液，再加入各种辅料母液配制成胰岛素溶液，再在无菌条件下进行灌装和包装，才能上市销售。

（1）制剂和灌装的无菌生产

胰岛素作为无菌制剂，制剂环节主要分为配制、准备、灌装，胰岛素制剂配制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 洁净环境并进行日常监控等。在访谈调研中有企业提到胰岛素制剂和灌装的无菌生产技术转移壁垒是成本高，且变更时间较长、质量管理的成本较高，对胰岛素产能的影响大。

（2）制剂配制体积与灌装速度

在访谈调研中有企业提到在胰岛素制剂生产工艺中，制约胰岛素生产效率或产量提高的主要关键工艺有配制体积、灌装速度等。胰岛素制剂的配制体积会制约产品的批量；而胰岛素的制剂灌装速度会制约生产的效率，但总体上来说两者对胰岛素产能的影响程度一般。

（3）制剂投料准确性

在访谈调研中有企业提到投料的准确性是胰岛素制剂生产工艺的一大风险点。目前企业通常采用自动化程序控制投料，涉及人员操作部分进行双人复核和现场监督来保证制剂投料的准确性，因此对胰岛素产能的影响程度较小。

4、不同环节影响因素的程度排序

根据访谈调研结果分析，发现生产工艺因素中原料药发酵周期与体积、制剂和灌装的无菌生产的影响程度最大；反相纯化时下游高压层析的流速与柱子直径的影响程度大；复性与酶切效率的影响程度较大；制剂配制体积与灌装速度的影响程度一般；工艺优化频率和制剂投料准确性的影响程度较小（表 2-3）。

表 2-3 胰岛素生产工艺因素影响程度

排序	项目	具体内容
1	原料药发酵周期与体积	大肠杆菌 2-3 周，酵母菌 1 周；生产周期过长会导致杂质增加；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
2	制剂和灌装的无菌生产	无菌生产要求和成本高，需要相应的人员培训
3	反相纯化时下游高压层析的流速与柱子直径	国外原研企业 12 个柱长体积 / 小时，国内 1-3 个柱长体积 / 小时，影响工艺时间和工艺效率；流速与压力达不到工艺要求会限制规模扩大
4	复性与酶切效率	部分企业复性效率、工具酶自产效率较低
5	制剂配制体积与灌装速度	配制体积制约产品批量；灌装速度制约生产效率
6	工艺优化频率	主要集中在发酵培养和下游纯化阶段；原料药变更频率很低，大于 10 年；制剂为产能而进行的变更，主要是批量变更，频率很低
7	制剂投料准确性	自动化程序控制；双人复核和现场监督

（二）胰岛素生产供应链影响因素

原料药、辅料及包装材料等上游供应链是影响胰岛素扩产的重要因素。胰岛素原料药生产工艺复杂，且我国胰岛素原料药与制剂暂未放开分段生产，胰岛素扩产需要同时扩大原料药及制剂生产线，周期大约为 4-6 年，时间跨度较长，因此扩大胰岛素产量必须充分考虑原料药产能制约的影响。胰岛素生产所需的高端辅料及卡式瓶、胶塞、铝盖等包材大多依赖进口，国内供应产业链条尚未形成，短缺风险较大，因此制剂扩产的同时需考虑辅料、包材供应商的供应能力。此外，供应商的相互合作需要协调，也有语言障碍需要克服。总体来说，胰岛素生产所需的原料药、辅料、包材等供应链因素会在一定程度上制约和影响胰岛素短期内的产量的提升（表 2-4）。

表 2-4 胰岛素生产供应链影响因素

项目	具体内容
原料药	生产工艺复杂，扩产周期长、资本投入大；暂未放开分段生产
辅料	高端辅料依赖进口，且国外供应商给中国的供应份额有限
包材	胰岛素注射笔需与胰岛素产品配套使用；卡式瓶、胶塞、铝盖等包材大多依赖进口，国外供应商给中国的供应份额有限

1、原料药

如前文所述，原料药产能对制剂生产规模至关重要。在原料药供应中，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，使得扩产周期长，胰岛素制剂产量一定程度上受制于原料药生产能力，因此制剂产能保障的前提是确保原料药的供应。

理论上原料药扩产途径有两种，一是更换容积更大的发酵罐，二是增加发酵罐数量。发酵罐的数量和容积在生产场地建设与产能设计阶段被确定，若通过更换容积更大的发酵罐来扩大产能，必然涉及相关设备设施的更换及调整，实施难度较大，且会造成大量成本费用的浪费。此外，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。基于上述原因，生产企业基本不会采取更换发酵罐的方式来扩大胰岛素产能。

增加发酵罐数量也是提升原料药产量的路径之一。但若企业在建车间时没有预留产能，后期在原有的生产场地上增加发酵罐数量基本不可能实现，只能通过新建生产场地来实现原料药产量扩大的目的。胰岛素产量倍数级别扩大需同时扩大原料药及制剂生产线，固定资产投资成本较大，且新建生产线及厂房的要求较高。对于胰岛素主要供应企业及有胰岛素生产经验但历史产量较小的企业来说，单线原料药生产从项目启动到正式投产需要 4-6 年。

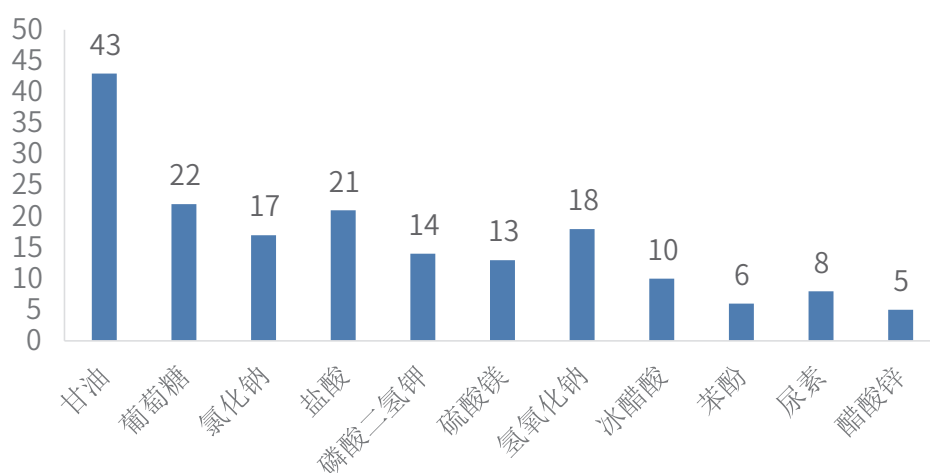
目前主要胰岛素供应企业通常在设计生产线时会考虑产品未来的市场前景，设计了一定的原料药产能，为未来产量的持续增长留出成长空间，但很多生产车间及生产线目前处于在建状态。总体来看，原料药生产车间从启动建设到通过药监局验收周期较长，若不能提前进行新增产能的规划和建设，原料药产能不足将成为公司未来胰岛素制剂扩产的一大瓶颈。

2、辅料

(1) 基础辅料

胰岛素发酵生产中所使用的菌种或细胞系均由各制药企业自身研发培养；上游主要涉及酵母粉、葡萄糖、有机化合物、无机盐等原辅材料，据访谈调研了解上述基础辅料基本为标准工业产品，国内生产厂家众多、市场竞争充分、货源较为稳定（图 2-10），不存在对某一供应商有重大依赖的情形，即使需要短期迅速扩大胰岛素产能，基础辅料的供应基本无影响（表 2-5）。

图 2-10 胰岛素生产所需基础辅料供应商数量情况



数据来源：国家药品监督管理局药品审评中心原辅包登记信息库

表 2-5 胰岛素生产所需基础辅料供应调研情况

基础辅料	采购方式	企业所需辅料的供应商数量	是否出现过短缺
菌种	自产	供应充足	否
酵母粉	外购	国产，供应充足（2-3 个）	否
葡萄糖	外购	国产，供应充足（2-3 个）	否
有机化合物	外购	国产，供应充足（2-3 个）	否
无机盐	外购	国产，供应充足（2-3 个）	否

（2）高端辅料

高端辅料主要有树脂、鱼精蛋白、间甲酚等，高端辅料与基础辅料不同，其供应依赖进口，虽然国内供应商可以生产部分高端辅料，但考虑到国产辅料的产品质量和稳定性与进口产品存在一定差距，因此大部分胰岛素生产企业的高端辅料向境外企业采购（表 2-6）。例如甘李药业 2019 年生产胰岛素所用的树脂是向 Nouryon Pulp and Performance Chemicals AB. 公司采购；间甲酚 -4 是由 Aug.Hedinger GmbH & Co.KG 公司供应。在访谈调研中，有企业提到高端辅料货源相对不稳定，且国外供应商向中国胰岛素生产企业的高端辅料供应份额有限。以鱼精蛋白为例，目前的生产供应商主要有 Spectrum、Alps Pharmaceutical Ind. Co., Ltd.，供应商数量较少，且均为全球供应，因此可能会出现供应短缺问题。所以高端辅料供应对所有胰岛素生产企业在短期迅速扩产的影响是较大的。

表 2-6 胰岛素生产所需高端辅料供应调研情况

辅料种类	采购方式	供应商数量	是否出现过短缺
鱼精蛋白	外购	进口，供应有限	是
树脂	外购	进口，供应有限	否
间甲酚	外购	进口，供应有限	否

（3）酶及填料

胰岛素生产过程中的酶切环节需要通过酶实现，不同生产工艺所需的酶不同，利用大肠杆菌生产原料药需要胰蛋白酶和羧肽酶 B，利用酵母菌生产原料药的工艺中需要赖氨酸内肽酶。胰岛素生产工艺对酶的要求较高，需要先进的规模化生产技术（酵母重组表达）、纯度高、活性高，还需达到公斤级的批产量，因此，酶也成为制约胰岛素生产效率或产量提升的影响因素。部分胰岛素生产企业所需的酶通过自制保障产量；也有企业选择外购，通过供应商审计程序确保酶的质量。目前，上述酶的主要供应商包括上海上药第一生化药业有限公司、重庆富进生物医药有限公司、上海宝曼生物科技有限公司、上海韵泰信息科技有限公司等，其中部分供应商已实现大工业化规模生产，且固定化酶可重复使用，效率高，成本较低。

填料是胰岛素生产过程中的分离纯化环节所需的辅料，包括低压 sepharose 填料、中压 Source 聚合物填料、高压反相填料等，填料供应商主要有 YMC、GE、Cytiva、Silicycle、

Solarbio、博格隆（上海）生物技术有限公司、苏州纳微科技股份有限公司、长沙华学生物科技有限公司、大连依利特分析仪器有限公司等。目前中低压填料可以实现国产化替代，但高压反相填料仍较依赖进口。制备填料的使用寿命较短，虽然国内供应商可以生产，但在杂质控制水平方面与进口略有差异。此外，填料价格逐年上涨，目前进口高压反相填料采购 1 公斤需 3 万多元人民币，而国产的不到 2 万元。因此，填料国产化和成本控制是胰岛素在产量提升过程中关注的问题。

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。大部分笔式胰岛素注射器并不是通用的，企业通常自产或定制与其胰岛素产品相配套的注射笔；而卡式瓶、胶塞、铝盖的供应大多依赖于进口，目前尚未形成国内的供应产业链条（表 2-7）。

表 2-7 胰岛素生产所需包材供应调研情况

包材种类	采购方式	供应商数量	是否出现过短缺
注射笔	自产 / 定制	国产 / 进口，供应有限	否
卡式瓶	外购	进口，供应有限	否
胶塞	外购	进口，供应有限	否
铝盖	外购	进口，供应有限	否

(1) 胰岛素注射笔

胰岛素种类较多，且为多剂量注射药品，需要有专门配套的胰岛素注射笔配用，否则容易导致胰岛素用量不精确，使血糖控制不稳定。通常同一品牌的胰岛素注射笔只能与同一品牌的胰岛素搭配使用，从而更好控制胰岛素产品使用的均一性及准确性。

目前，胰岛素生产企业通常自产或定制与其胰岛素产品配套的注射笔（表 2-8）。如甘李公司外购秀霖笔的相关配件，然后通过自己的笔组装线完成注射笔的生产；郑州万辉医疗设备有限公司生产的笔式胰岛素注射器专门与通化东宝生产的笔芯胰岛素和注射针配套；诺和笔需使用诺和诺德公司生产的各种剂型的笔芯；优伴笔仅适合与礼来公司的优泌林或优泌乐 3mL 胰岛素笔芯 (100IU/ml) 配合使用；得时笔只能使用赛诺菲安万特公司生产的长效基础胰岛素—来得时。

表 2-8 国产 / 进口笔式胰岛素注射器注册情况

注册证编号	注册人名称	型号规格	适用范围 / 预期用途
豫械注准 20182140650	郑州万辉医疗设备 有限公司	WH-503	与通化东宝的笔芯胰岛素和注射针或标准 注射针配套，供胰岛素皮下注射用
豫械注准 20212140025	郑州瑞宇科技 有限公司	PH500	与诺和诺德、礼来、赛诺菲生产的 3ml (100IU/ml) 胰岛素笔芯和标准的注射针 配合使用，供胰岛素皮下注射用
苏械注准 20162140228	辉美医疗器械（苏州） 有限公司	深蓝色、米黄色、 橙色、红色、淡蓝 色、紫罗兰色	与 3ml 胰岛素笔芯和合适的注射针配套， 供胰岛素皮下注射用
苏械注准 20182141578	甘甘医疗科技江苏 有限公司	XLB01E、XLB01A	与注射针头及甘李药业股份有限公司生产 的 3ml 卡式瓶胰岛素注射液配合使用，供 胰岛素皮下注射用
苏械注准 20162140494	江苏德尔福医疗器械 有限公司	BZ- I A、BZ- I B、BZ- II A、 BZ- II B、BZ- III A、BZ- III B	与特定的胰岛素和注射针或标准注射针配 套，供胰岛素皮下注射用
粤械注准 20192140496	中山汇丰医用包装科技 有限公司	HFZSQ-I、HFZSQ- I-A、HFZSQ-II	适用于医疗部门或家庭对糖尿病患者胰岛 素注射，每次可进行 1-60 单位的注射
津械注准 20192140088	诺和诺德（中国）制药 有限公司	NovoPen 4	与 3 毫升诺和笔芯和诺和针配合使用，用 于成人糖尿病患者注射胰岛素
吉械注准 20172150172	通化东宝药业 股份有限公司	3ML:300IU/ 舒霖 笔 (SULIN PEN)	适用于糖尿病患者自我注射胰岛素笔芯
国械注进 20162142148	赛诺菲安万特德国 公司 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	AllStar	与胰岛素笔芯和针头联用，专用于皮下注 射赛诺菲胰岛素治疗 1 型、2 型糖尿病
国械注进 20182152235	美国礼来制药公司药 物给药系统工厂 Eli Lilly and Company Pharmaceutical Delivery Systems	Ergoll	仅适合与优泌林或优泌乐 3mL 胰岛素 笔芯（100IU/ml）配合使用
国械注进 20172156758	Eli Lilly and Company Pharmaceutical Delivery Systems	Luxura	仅适合与优泌林或优泌乐 3mL 胰岛素 笔芯（100IU/ML）配合使用
国械注进 20182150133	Eli Lilly and Company, Pharmaceutical Delivery Systems	HumaPen Savvio	与礼来公司的 3mL（100IU/mL）胰岛素笔 芯及 BD 公司注射笔用针头配合使用，以完 成胰岛素的皮下注射
国械注进 20142145882	哥白尼有限责任公司 Copernicus Sp. z o.o.	GensuPen 60-1; Gensupen 2 type 60-1	用于 BIOTON S.A. 生产，产品规格 3ml:300 IU（笔芯），商品名重和林®R、 重和林®N、重和林®M30 人胰岛素制剂多 剂量皮下注射

数据来源：药监局

（2）卡式瓶

卡式瓶系统包括一个玻璃容器、一个推杆和一个密封盖（铝盖 + 内衬橡胶）或一个西林瓶卷边（铝盖 + 橡胶塞）。根据应用和灌装工艺不同，塞子和盖子的尺寸、配方和设计都会有所不同。对于像卡式瓶这样的容器，与笔式注射器、胶塞、铝盖等匹配使用是至关重要的，通常卡式瓶供应企业会同时生产与其卡式瓶相配套的胶塞和铝盖，保证胰岛素注射使用的准确性，而胰岛素生产企业在购进卡式瓶时通常使用同一专业厂家提供的卡式瓶、胶塞和铝盖。如甘李公司药品生产使用的卡式瓶、铝盖、卡式瓶胶塞等内包装材料均向德国 LUCKFURT INDUSTRIE HANDELS GMBH 公司采购。在访谈调研中，大部分企业提到卡式瓶制作技术难度高，大多依赖进口，而国内供应产业链条尚未形成，供应短缺风险大。

目前卡式瓶的境外供应商有 Stevanato Group、SCHOTT、Luckfurt industrie handels GMBH、Vetter、Lyophilization Technology, Inc. 等公司。为顺应国际医药包材发展趋势，打破国外垄断，满足医药产业发展需要，我国药用包材生产企业也在积极探索并致力于卡式瓶的工业化生产，包括山东省药用玻璃股份有限公司、泰安友力包装制品有限公司、宁波正力药品包装有限公司、山东威高普瑞医药包装有限公司等（表 2-9）。

表 2-9 笔式注射器用硼硅玻璃套筒（卡式瓶）登记信息情况

登记号	企业名称	产品来源	与制剂共同审评审批结果	备注
B20190008337	山东省药用玻璃股份有限公司	国产	已批准在上市制剂使用的原料 / 辅料 / 包材	国药包字 20130828
B20190007442	肖特玻璃科技（苏州）有限公司	国产	已批准在上市制剂使用的原料 / 辅料 / 包材	国药包字 20160906
B20190007351	宁波正力药品包装有限公司	国产	已批准在上市制剂使用的原料 / 辅料 / 包材	国药包字 20161200
B20190005259	双峰格雷斯海姆医药玻璃（丹阳）有限公司	国产	已批准在上市制剂使用的原料 / 辅料 / 包材	国药包字 20140688
B20190005104	欧璧医药包装科技（中国）有限公司	国产	已批准在上市制剂使用的原料 / 辅料 / 包材	国药包字 20140924
B20190005095	山东威高普瑞医药包装有限公司	国产	已批准在上市制剂使用的原料 / 辅料 / 包材	国药包字 20140938
B20180003341	肖特墨西哥公司	进口	已批准在上市制剂使用的原料 / 辅料 / 包材	/
B20180003342	肖特巴西工厂	进口	已批准在上市制剂使用的原料 / 辅料 / 包材	/
B20180000833	Gerresheimer Bünde GmbH	进口	已批准在上市制剂使用的原料 / 辅料 / 包材	/
B20180000630	肖特瑞士公司	进口	已批准在上市制剂使用的原料 / 辅料 / 包材	/
B20170000130	肖特玻璃科技（苏州）有限公司	国产	已批准在上市制剂使用的原料 / 辅料 / 包材	/
B20180000577	山东省药用玻璃股份有限公司	国产	已批准在上市制剂使用的原料 / 辅料 / 包材	/
B20180000301	欧璧医药包装科技（中国）有限公司	国产	已批准在上市制剂使用的原料 / 辅料 / 包材	/
B20190000952	肖特印度公司	进口	尚未通过与制剂共同审评审批的原料 / 辅料 / 包材	/
B20190000951	肖特印度公司	进口	尚未通过与制剂共同审评审批的原料 / 辅料 / 包材	/
B20180000999	宁波正力药品包装有限公司	国产	尚未通过与制剂共同审评审批的原料 / 辅料 / 包材	/
B20190000137	Nipro PharmaPackaging International	进口	尚未通过与制剂共同审评审批的原料 / 辅料 / 包材	/
B20180002026	肖特匈牙利公司	进口	尚未通过与制剂共同审评审批的原料 / 辅料 / 包材	/
B20180002037	双峰格雷斯海姆医药玻璃（丹阳）有限公司	国产	尚未通过与制剂共同审评审批的原料 / 辅料 / 包材	/

数据来源：国家药品监督管理局药品审评中心原辅包登记信息库

胰岛素扩大产能需要同时提高配套包材生产能力，因此需考察包材供应商的扩产能力。此外，原辅包关联审评审批促使制剂企业更为慎重选择质量、供应长期稳定的包材企业。在访谈和调研中大部分胰岛素生产厂家提到，胰岛素注射笔、卡式瓶等包材的供应对所有胰岛素生产企业短期迅速扩产的影响较大。

4、供应链影响因素比较

根据访谈调研结果打分情况，发现供应链因素中原料药产能 / 产量的影响程度最大，达到 3.81；辅料 / 包材供应情况的影响程度位居第二，为 3.63，原因在于所调研企业为胰岛素主要供应企业，该类企业在设计生产线时往往预留了一定的原料药产能，因此企业认为原料药产能影响一般；影响较低的供应链因素还包括原料药生产周期、原料药供应结构以及销售情况（表 2-10）。

表 2-10 胰岛素生产供应链因素影响程度

排序	项目	得分 / 备注
1	原料药产能 / 产量	3.81
2	辅料 / 包材供应情况	3.63
3	原料药生产周期	3.25
4	原料药供应结构	3.06
5	销售情况	2.00

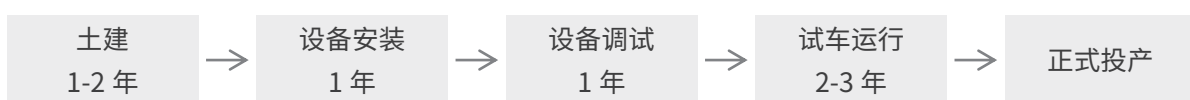
（三）胰岛素生产场地与硬件影响因素

生产场地与硬件是影响胰岛素扩产的重要因素，通过新建生产场地这一路径来扩大胰岛素产能势必要先申请土地来建设生产场地，从土建到正式投产约 4-6 年；绝大部分的生产线在正式投产之后的实际产能无法立即达到工程项目建设时设计的理论最大产能，而是存在一个逐步提升的过程，这一过程也需要一定的周期。因此，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，在很大程度上制约和影响胰岛素短期内的扩产。

1、胰岛素生产场地建设

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、试车到正式投产大约需要经历 4-6 年的时间，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有一个逐步提升的过程（图 2-11）。

图 2-11 胰岛素生产基地建设流程与周期



数据来源：各阶段时间根据某胰岛素生产企业年报公开数据获得

(1) 土建

胰岛素生产基地建设项目启动后即按照规划进行土建，必须根据新版药品生产质量管理规范（Good Manufacture Practice of Medical Products, GMP）的标准建设胰岛素原料及制剂生产车间，同时需严格执行环境影响评价制度。国内企业完成土建大约需要 1-2 年，且访谈调研的企业普遍认为生产基地的数量和建设周期对于胰岛素扩产的影响大。此外，有企业提到，基于中国目前胰岛素市场行情，生产企业在异地投资建厂可能会有地方政策补贴，如税收政策、配套土地、配套资本等，因此企业会基于这些方面的考虑选择新建生产基地。同时，生产企业在新建生产场地时还需考虑环境保护与污染排放问题，做好提前布局。

(2) 设备安装

多数国内企业为了保证胰岛素产品均一性以及配套器材计量准确，其制剂线工艺及系统通常引入国际先进品牌，到货期需要 12-18 个月，假设产能需要扩大 2.4 倍以上，设备系统制剂线对一类企业胰岛素产能扩大的影响大。在土建完成之后需要进行设备入场与安装，国内企业例如通化东宝、甘李药业与合肥天麦等安装设备花费约 1 年时间，且两者应该是先后进行的。在访谈调研中企业认为设备安装周期对于胰岛素产能影响较大。

(3) 设备调试

多数企业的生产设备调试的周期在 1 年左右，如果前期的调试工作做得不够全面和完善，在正式生产过程中可能会出现诸多问题，导致整条生产线无法正常工作，还需要进行偏差纠正，从而在一定程度上影响胰岛素产量。在访谈调研中企业认为设备出现偏差后的停产调查会涉及到一系列质量管理等因素和法规层面的要求，对胰岛素产能的影响较大。

(4) 试车运行

在设备安装调试完工之后，都必须经过设备单机试车、装置联动试车、装置投料试车才能检验所建工程项目是否能生产预期产品，达到设计能力，实现投资目标。为了确保后续生产的正常开展，胰岛素生产的试车周期较长，访谈调研中的部分企业试车花费约 1 年的时间，甚至也有企业试车阶段长达 2-3 年。

(5) 正式投产

胰岛素生产初期的设备、工艺与人员之间需要逐步磨合以适应实际生产情况。因此，胰岛素正式生产后的实际产量有一个逐步提升的过程（一般至少两年），无法立即达到有效最大产能。在访谈调研中，企业认为工艺磨合周期和扩产周期对于扩产的影响一般。有企业提到，胰岛素生产是在实践过程中逐渐提高产量的，扩产过程取决于企业对产品工艺设计的成熟程度与公司整体的管理体系。如果刚开始的工艺不太成熟稳定，人员素质水平较低，那扩产的幅度可能就会比较小。因此，胰岛素产量提升高度依赖于原来的工艺水平以及质量源于设计的这一根源。

2、胰岛素生产硬件设备

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专业化的生产设备和系统。在访谈调研中，企业认为影响胰岛素产能的设备主要包括发酵罐和纯化层析柱，两者对产能的影响程度大；设备总体效率对胰岛素扩产的影响较大。此外，无菌生产车间建立与维护、制药用水系统、空调系统确认与维护对产能也有一定的影响，但程度较小。

（1）发酵罐

原料药的发酵是胰岛素生产的核心环节，目前二代和三代胰岛素的生产通过大肠杆菌发酵和酵母菌发酵两种方法，原料药的发酵主要在发酵罐中进行。在企业访谈中提到目前某国外原研企业的标准配置发酵罐工作总体积为 80 吨，而国内企业以前大肠杆菌发酵罐工作总体积是 10 吨，现在后续也有建 30 吨的发酵罐。发酵罐的工作体积直接影响胰岛素原料药的一次发酵量，且国内与国外原研企业差距较大，总体上来说对胰岛素产能影响程度大。

（2）纯化层析柱

胰岛素的纯化环节比较复杂，需要进一步反复多次纯化得到符合各项质量控制标准的胰岛素，并最终经过结晶干燥后得到胰岛素干粉才能进入制剂环节。主要生产设备有离子交换层析系统等。层析系统需要一定的纯化填料，目前用于胰岛素生产的层析纯化填料生产企业数量较少而且产量不大，因此绝大部分原研企业与国内企业的纯化填料依赖进口程度较大，而且填料的价格比较昂贵，因此在胰岛素的生产过程中，层析柱的填料跟其他辅料与包材一样可能存在供应短缺的问题，对于胰岛素产能的影响较大。

3、场地与硬件影响因素的程度排序

根据访谈调研结果情况分析，可以发现场地与硬件因素中生产场地的建设周期与数量对胰岛素产能保障的影响程度最大；其次是设备与生产线配置和发酵罐的工作体积，两者的影响程度大；而纯化层析柱填料、设备安装投产周期、设备总体效率、停产调查周期的影响程度较大且依次减小；工艺磨合周期与扩产周期的影响程度一般；其他硬件设施如无菌生产车间的建立与维护、制药用水系统、空调系统确认与维护的影响程度较小（表 2-11）。

表 2-11 胰岛素生产场地与硬件因素影响程度

排序	项目	得分 / 备注
1	生产基地建设周期	4.13 (约 4-6 年)
2	生产基地数量	4.10
2	设备与生产线配置	国外进口居多，到货周期至少 12 个月，甚至 18 个月
4	发酵罐工作体积	4.00 (国内与原研企业差距较大)
4	纯化层析柱填料	4.00 (多数依赖进口，价格昂贵)
6	设备安装投产周期	3.88
7	设备总体效率	3.63
8	停产调查周期	3.50
9	工艺磨合周期	3.38
9	产量提升周期	3.38
11	无菌生产车间的建立与维护	3.00
11	制药用水系统、空调系统确认与维护	3.00

(四) 胰岛素生产中审批管理影响因素

胰岛素生产中的审批管理能够影响甚至决定扩产进程，只有获得相关许可，才能进行场地建设、生产产品上市、优化工艺等行为，从而达到扩产的目的。根据访谈调研结果，在审批管理的具体因素中，品种上市审批周期的影响最大，生产事项变更管理审批周期对扩产综合影响大，生产场地申建审批周期的影响较大，进口通关审批周期的影响一般（表 2-12）。

表 2-12 审批管理因素影响程度

排序	项目	排序	内容	得分 / 备注
1	品种上市审批周期	/	/	4.50
2	生产事项变更管理审批周期	1	生产场地变更审批周期	4.63
		2	生产工艺变更审批周期	4.25
		3	批量变更审批周期	4.00
		4	变更原辅包供应商审批周期	3.38
3	生产场地申建审批周期	/	/	4.00
4	进口通关审批周期	/	/	3.29

1、品种上市审批周期

品种上市审批周期对胰岛素扩产影响最大，主要是因为产品必须获批，取得相关许可后，才能进行生产和上市销售，从而实现产量逐步提升。在访谈调研中，有企业提到，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爬坡具有重要影响。

2、生产事项变更管理审批周期

生产事项变更管理审批周期对胰岛素扩产的综合影响大，主要是因为该项下包括生产场地变更审批周期、生产工艺变更审批周期、批量变更审批周期和变更原辅包供应商审批周期，其中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。

在访谈中，有企业提到生产场地变更审批周期、生产工艺变更审批周期和变更原辅包供应商审批周期均为 1-1.5 年，多数变更情形为重大变更，须经过批准后才能实施，但生产场地变更未批准时，企业只能被动的等待审批结果，无法开展后续行动，故对扩产影响大；而生产工艺变更可在审批的同时继续进行工艺验证研究，为扩产做准备，故对产能影响较大；企业进行原辅包供应商变更时，可提前计划原辅包的供应安排，故对扩产影响一般。

此外，提高生产批量作为生产变更事项之一，也是实现扩产的有效方式，其周期对扩产影响较大。提高生产批量的变更审批周期事关后续工作进程，尤其是属于重大变更的批量提升，必须经过批准后才能实施，审批时间长达 1.5 年左右（表 2-13）。获批后，企业仍需进行系列验证研究工作，以保证批量提升后的产品质量。并且在审批期间，企业需要听候药监部门的调派，随时准备配合检查，无法自由安排验证研究工作，该时期的扩产效率较低。

表 2-13 胰岛素扩产主要涉及变更事项

变更内容	变更类型	审批 / 变更管理周期	内部验证管理时间
生产场地变更	重大变更	1-1.5 年	6-10 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（中等变更条件、不影响产品质量、不与偏差相关等）	年度报告	
变更原辅包供应商	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（辅料：中等变更条件，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）	

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扩产的影响较大，主要是因为增加生产场地作为提升胰岛素产量的有效方式，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延长整个扩产周期。若后期企业通过缩短土建、设备安装等环节的时间，或多环节并行开展追赶预期进度，可能会带来极大的风险隐患或质量缺陷，从长远角度看，无法保障扩产如期实现。

4、进口通关审批周期

进口通关审批周期对胰岛素扩产的影响一般，主要是因为进口通关审批周期较短，报关流程时间仅需数天，且时间相对固定，企业可提前灵活安排计划，进行应变。

（五）胰岛素生产中人员与质量管理影响因素

人员管理与质量管理作为保障胰岛素顺利生产的基石，贯穿于胰岛素扩产全过程。人员素质事关产品质量，并且严格的质量管理要靠体系和人员共同来实现。在访谈调研中，有的企业认为相比质量管理，人员管理对胰岛素扩产的影响很大。

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决定性影响，只有生产人员素质过硬，才能生产出合格产品，保证扩产的顺利实现，对扩产影响最大；而质量检测人员负责对产品质量进行检测，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，这两类人员对扩产的影响一般。此外，在访谈中，有专家认为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，对胰岛素扩产影响也很大（表 2-14）。

表 2-14 胰岛素生产人员管理因素影响程度

排序	项目	排序	内容	得分 / 备注
1	生产人员	1	员工变动情况（人员流动率）	4.00
		1	在岗培训	4.00
		3	岗前培训	3.79
		4	平均每条生产线员工配备量	3.57
		5	生产人员学历分布	3.14
1	研发技术人员	/	技术能力与工艺改进优化周期、产量提升程度密切相关	影响很大
3	质量检测人员	1	在岗培训	4.00
		2	岗前培训	3.86
		3	员工数量	3.57
		3	员工配备模式 (QC 人数占总生产人数比例)	3.57
		5	QC 管理人员学历分布	3.21
4	质量管理人员	1	在岗培训	3.93
		2	员工配备模式 (QA 人数占总生产人数比例)	3.57
		2	员工数量	3.57
		2	岗前培训	3.57
		5	QA 管理人员学历分布	3.29

(1) 生产人员的配备数量和培训

在生产人员方面，员工变动情况（人员流动率）、在岗培训对扩产影响最大，岗前培训和平均每条生产线员工配备量影响较大，主要是因为人员变动会对产品稳定生产造成影响，可能出现偏差、人为差错等。访谈中，有企业提到该企业月入职率 3.3%，月离职率 2.6%，但由于员工基数较大，整体人员流动数量较多，在扩产过程中，不利于人员供应保障，加剧了原有人才的流失。

生产岗位的一线员工必须接受岗前培训，且培训合格后才能上岗，上岗后也需要定期接受在岗培训，以保证定期更新生产知识，提高生产技能。例如访谈中，某企业提到其一线生产人员岗前培训可达 12 个月，岗前培训内容包括通用培训内容和各岗位培训内容，且上岗后还需定期开展在岗培训，以保障产品质量，在岗培训内容依据各岗位特点设置（表 2-15）。只有每条生产线员工配备数量合适，员工才既不会超负荷劳动，也无法相互推脱质量责任，才能保证员工在生产过程中顾及到产品质量的各个方面。

生产人员学历分布对扩产影响较小，主要是因为基于胰岛素生产的高技术要求，企业在招聘时就对生产人员作了一定的专业、学历限制，作为保障胰岛素生产的基础，而且生产人员在上岗前还需要接受全面、较长时间的岗前培训，考核通过后才能上岗，在岗期间也要接受在岗培训，不断强化提高专业素质。在这样的培训体系下，生产人员的能力素质基本保持在统一水准，使得学历的影响相对较小。

表 2-15 某胰岛素生产企业生产人员培训内容

岗位		岗前通用培训	岗前培训		在岗培训	
			时长	内容	频率	内容
胰岛素制剂生产（以关键区域无菌灌装为例）	一线生产人员	药品供应和管理规范，生产记录填写，洁净车间着装要求，废弃物的处理，物料入库管理要求，成品留样，质量文件，员工行为规范，安全培训	12 个月	配方生产区域、绿区的基本干预操作，换批，异常问题处理，无菌灌装区域的更衣资质，绿区的样品监控，报警的处理和消除，无菌工艺模拟灌装前的烟雾测试培训，无菌工艺模拟，灌装验证	4-6 个月 1 次	在岗熟练操作生产中的干预活动，环境检测的取样活动，换批停机，拆线，清洁，清场，物料准备，装线，调试等工作，报警的正确干预处理和消除，现场异常问题正确处理等
	生产直接支持人员/技术专家		12/36 个月	无菌生产、产品特性、环境监控相关知识，产品工艺，无菌培养基模拟灌装，生产降级、升级相关操作，设备功能及特性，设备及工艺验证相关知识要求，原料特性，产品初级包材特性及生产关键消耗品特性及控制，胰岛素产品的温度控制和追溯，变更管理，偏差处理等		
一次性预填充胰岛素注射笔组装生产	一线生产人员		6-12 个月	生产车间规定，物料管理，温度控制，状态标识填写，笔芯线缺陷类型，各个设备操作教室培训，各个设备换批教室培训，各个系统操作教室培训，异常问题处理、教室培训，中控教室培训等	1 年 1 次	各个设备操作、各个设备换批、多个系统操作、异常问题处理、关键报警处理、中控等在岗培训
	生产直接支持人员/技术专家		9-12 个月	医疗器械以及药品生产质量管理规范相关知识，产品特性相关知识，设备及工艺验证相关知识要求，生产区域的环境温度要求，生产线热源研究，变更控制管理，质量问题和偏差处理，预防性及纠正性维修，生产系统管理知识等		
胰岛素成品包装生产	一线生产人员		6-12 个月	生产车间的规定，物料管理，温度控制，状态标识填写，测光仪的使用，笔芯线缺陷类型，中国药品电子监管码相关要求等	1 年 1 次	生产操作培训，重引，贴签操作，泡罩操作，贴签泡罩清场，装盒动态秤操作，尾线操作，装盒动态秤测试，贴签泡罩和尾线测试，笔芯线清洁，装盒尾线清场，中控培训，中国药品电子监管码相关要求，碎裂检查等
	生产直接支持人员/技术专家		9-12 个月/36 个月	药品包装相关知识，中国药品电子监管码相关要求，药品包装材料特性要求，运输测试相关知识要求，设备及工艺验证相关知识要求，生产区域的环境温度要求，胰岛素产品的温度控制和追溯系统，包装生产线关于热的研究，变更的控制管理，偏差处理，培训和辅导技能，设备维修，产品转移，项目管理，预防性及纠正性维修，生产系统管理知识等		

（2）研发技术人员

研发技术人员作为胰岛素生产工艺的开发者与改进者，在胰岛素扩产中扮演重要角色，尤其是涉及工艺改进的扩产方式，研发人员的技术能否应对工艺改进挑战、实现扩产后产品稳定生产、保障产品质量，均会对扩产周期产生不同程度的影响，甚至直接决定扩产周期。此外，尽可能地在不增加生产质量风险的前提下实现扩产，也是对研发人员技术的考验。

例如在访谈中有专家提到，目前我国大多数企业的发酵罐单体容量为 0.5-1 吨，若企业通过扩大发酵容量实现扩产，那么研发技术人员能否研发出该种扩大工艺、需要多长时间研发、研发出的扩大工艺会带来多大的质量风险等，将直接影响扩产周期，且这些均由研发技术人员决定。若研发人员的技术水平高，则企业能够在短时间内顺利研发出该工艺，并不引入新的质量风险或对质量风险影响小，实现扩产；若研发人员的技术水平较低，则可能需要较长时间才能研发出该工艺，甚至无法研发出该工艺，企业无法实现扩产。由此可见，研发技术人员的专业水平对扩产的顺利实现有着比较大的影响。

（3）质量检测人员和质量管理人员的配备数量和培训

在质量检测人员和质量管理方面，合格的在岗人员配备不到位对产量的扩增影响较大，足够数量的质量人员配备是扩产的基本保障和潜在限速因素之一，缺乏质量人员的配备可能使合格产品难以及时地放行到市场上。

首先，合格的质量人员需要依据工作时间、工作经验以及以往工作质量等条件结合岗位特点进行筛选。例如，某企业质量管理放行人员的筛选条件为相关质量管理岗位工作时间 3-5 年、熟悉操作流程、能够很好的理解和执行质量管理业务等。其次，需要对质量管理人员进行岗前培训和在岗培训，通过充分的培训学习并理解流程要求，强化质量风险管理意识，及时识别并解决质量检测和质量管理中发现的各种问题，保障生产顺利进行和产量逐步提升。质量人员能力和意识的欠缺将导致无法识别质量问题，潜在增加产品的质量缺陷风险。质量管理人员的岗前培训内容依据具体岗位设置，在岗培训内容包括 GMP、文件流程更新等。质量检测人员的岗前培训内容包括法律法规、包材检验、设施设备维护等，在岗培训内容包括文件流程更新、数据复核等（表 2-16）。

合格质量人员的学历分布对扩产影响较小。目前，对质量检测人员和质量管理人员的学历要求较高，在招聘时就已经进行了学历限制。访谈中，某企业提到该企业的检测人员和质量管理人员学历均为本科及以上。

表 2-16 某胰岛素生产企业质量管理人员和质量检测人员培训内容

岗位		筛选条件	岗前培训		在岗培训	
			时长	内容	频率	内容
质量管理人员	放行	至少在企业相关质量管理岗位上工作 3-5 年，操作流程比较熟悉，对质量管理业务有很好的理解和执行，对变更申请，偏差纠正有丰富的处理经验，日常稳定的交付出较高的合规水平，质量水平业务产出	1-6 个月	进行放行资质培训，包括必要的生产工艺知识，检验流程等	1 年 1 次	药品生产质量管理规范培训，文件流程更新类培训，药品供应和管理规范培训，环境健康安全类培训等
	批记录审核	/		生产工艺流程以及生产线的 shop floor 培训，基本了解变更申请、偏差纠正，按照培训需求进行 4P 培训		
	验证	至少 3-5 年药厂生产或质量工作经验，对企业质量管理体系和标准的充分的了解和经验，操作流程比较熟悉，对质量管理业务有很好的理解和执行，日常稳定的交付出较高的合规水平，质量水平业务产出		分业务区域进行验证资质的培训，包括验证理论知识，案例练习，相应区域的上岗督导演练等		
质量检测人员		/	9-12 个月	法律法规，药品生产质量管理规范，微生物实验类培训，化学实验类培训，器械组件实验类培训，包材检验培训，验证类培训，设备设施管理维护类，健康安全类培训	1 年 1 次	法律法规相关的新品实验类培训，文件流程更新类培训，数据复核类培训，健康安全类培训等

2、质量管理

(1) 质量体系成熟度

药品质量源于设计而非检验，对于生物制品尤其如此。因此，生物制品的质量在很大程度上依赖质量管理体系的完善，终产品检验仅能识别可见质量部分。质量管理体系的完善程度将直接或间接影响到胰岛素快速扩产后产品质量的保障程度。

人用药物注册技术要求国际协调理事会（International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH）发布的各质量指南的理念和实施在我国还是起步阶段，比如 ICH Q8 质量源于设计（Quality by Design, QbD），ICH Q9 质量风险管理（Quality Risk Management Q9, ICH Q9）和 ICH Q10 全生命周期的质量管理体系（Pharmaceutical Quality System Q10, ICH Q10）。根据药物质量体系 Q10 要求，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。在访谈中，有企业认为根据质量管理体系建立及完善程度，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。比如在人员培训方面，企业质量管理体系的成熟度越高，对员工的培训越全面系统、严格（表 2-17）。

表 2-17 不同阶段质量管理体系关于人员与变更的管理概括

质量管理体系建立阶段	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变更后。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

(2) 质量活动对扩产时间的影响

在访谈调研中，将胰岛素生产质量管理因素分为验证周期、检验检测周期和风险控制，其中，验证周期对产量扩增的影响最大，检验检测周期影响较大，风险控制影响一般（表 2-18）。

表 2-18 胰岛素生产质量管理因素影响程度

排序	项目	排序	内容	得分 / 备注
1	验证周期	1	工艺验证周期	3.43
		2	设备验证周期	3.29
2	检验检测周期	1	检验放行批量及周期	3.14
		2	原料药入库前检测周期	2.86
3	风险控制	1	存在的质量风险点	3.33
		2	偏差纠正措施与周期	2.71

① 验证周期

验证周期对扩产的影响最大，是因为验证周期包括工艺验证周期和设备验证周期，而工艺验证和设备验证需要停产进行。在访谈中，有企业提到每年需花费 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 个月停产，而这些停产时间阻碍了扩产进程，尤其是在扩产早期阶段。

② 检验检测周期

检验检测周期包括检验放行批量及周期和原料药入库前检测周期，无须停产进行。访谈中有企业提到待包品检验项目中最长为无菌检验 14 天，产品放行批量一般都在几十万支，原料药入库前进口检验 1-1.5 个月。企业想在扩产中实现连续生产，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。

③ 风险控制

质量风险管理是在产品生命周期内对药物产品质量风险进行评估、控制、沟通和审查的系统流程。在识别和评估质量风险后，需采取相应措施对风险进行有效控制，而风险控制是影响企业扩产的主要环节。风险控制包括存在的质量风险点和偏差纠正措施与周期。在胰岛素扩产早期，会暴露出较多的质量风险点，需要花费大量时间用于偏差的调查与纠正，但稳定后，质量风险点已被控制，纠偏也几乎不占用生产时间。

ICH Q13 原料药与制剂的连续生产（Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products Q13, ICH Q13）指南中指出，连续生产的过程控制应根据对产品和过程的理解、系统设计和总体控制策略，通过过程分析技术持续地监测工艺性能保证输出产品的质量。若生产过程控制到位，则产品便可通过过程参数放行。参数放行对生产过程的关键参数进

行严格控制，遵循将风险管理运用到质量管理体系中的准则，将药品质量控制的重心从传统的“事后检验”转为“前期预防”和“期中控制”，使药品质量控制的重心放在生产全过程的管理和控制上，而这需要基于企业良好的 GMP 管理水平和质量管理体系。连续生产可以大幅提高胰岛素生产效率，降低生产成本，连续生产的其中一道工序出现故障，将导致整个流程的停产，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。

（六）小结

综合影响因素勾选打分情况与不同专家访谈中提到的其他关键点的重要程度，对上述影响因素对胰岛素产能扩大的影响程度进行比较排序，初步得到如下结论：原料药 > 审批管理 > 场地与硬件 > 辅料 / 包材 > 生产工艺 > 人员与质量管理。

在供应链影响因素中，访谈专家普遍认为原料药产量是保障胰岛素制剂生产的关键要素。目前的生产管理制度下，原料药需要由企业自行生产，胰岛素原料药工业化规模生产具有较高的技术壁垒，目前真正实现吨量级胰岛素原料药生产的企业较少；其次，辅料与包材供应的稳定性也较为重要，鱼精蛋白、间甲酚等高端辅料及卡式瓶、胶塞、铝盖的供应依赖进口，国外供应商给中国的供应份额有限，短缺风险较大。葡萄糖、无机盐等基础辅料国内生产厂家众多、市场竞争充分、货源较为稳定。另外，胰岛素注射笔需与胰岛素产品配套使用，因此注射笔的供应稳定性也在一定程度上影响胰岛素产能保障。

在审批管理影响具体因素中，访谈专家认为品种上市审批周期和生产场地变更审批周期均为 1-1.5 年，对胰岛素扩产尤为重要。对于未生产过胰岛素的企业，其必须获得生产许可才能上市销售产品；对于具备胰岛素生产经验的企业，其通过增加场地扩大产能也必须经过批准或备案后才能实施，因此，审批周期直接关系到扩产进程，且获批后还要进行一系列的扩产研究工作，才能实现真正意义上的扩产。增加场地首先需要进行场地申建，只有场地申建成功后，才能开始厂线建设等系列扩产准备工作，故场地申建审批周期对扩产影响较大。改进生产工艺作为提高产能的方式之一，其变更审批周期一般为 1-1.5 年，多数需经批准后才能实施。变更原辅包供应商审批周期为 1-1.5 年，企业可提前计划原辅包的供应安排，进口通关审批周期时间相对较短，报关流程时间仅需数天，因此，这两个审批周期对扩产的影响较小。

在场地与硬件影响因素中，访谈专家普遍认为生产场地的建设周期与数量是影响胰岛素产能保障的关键因素。目前国内企业新建胰岛素生产场地从土建、设备安装、设备调试、试车到正式投产大约需要 4-6 年的时间，期间同步进行注册审评审批。其次，胰岛素生产设备与生产线国外进口居多且到货周期较长（约 12-18 个月），发酵罐工作体积直接影响原料药的一次发酵量，纯化层析柱填料依赖进口程度较大且价格比较昂贵，这三个因素也对胰岛素产能保障产生较为重要的影响。此外，设备安装投产周期、设备总体效率、停产调查周期、工艺磨合周期与扩产周期等因素因企业的实际生产情况和工艺稳定性不同而有所差异，对产能保障影响一般，而其他设施设备如无菌生产车间、制药用水系统、空调系统等影响较小。

在生产工艺影响因素中，访谈专家普遍认为发酵和制剂环节对胰岛素产能保障有着至关重要的影响。胰岛素原料药的发酵周期与体积将直接影响制剂生产，且国内企业的原料药发酵相对来说周期较长、体积较小；胰岛素制剂和灌装需要在无菌环境中进行，人员要求和成本较高。其次，纯化环节的高压层析的流速与柱子直径影响工艺时间和工艺效率；国内企业利用大肠杆菌生产时复性效率较低，且工具酶大多数是自产，而自产效率也较低，这两个因素对产能的影响较大。此外，胰岛素配制体积制约产品批量、灌装速度制约生产效率，也会在一定程度上影响产能；而企业的工艺优化频率一般较低，制剂投料主要依赖自动化程序控制，对产能影响较小。

在人员与质量管理影响因素中，访谈专家认为人员配置和培训对胰岛素扩产的影响很重要。对于生产人员的培训对产品质量有着重要的影响，一般岗前培训（6-12个月）和在岗培训（定期开展）。生产人员流动性影响产品生产的稳定性，人员流动频繁容易造成偏差及人为差错。质量检测和质量管理人员保障合格产品快速放行出厂，不合格产品被识别和处理。企业的质量管理体系的完善程度和质量活动的时间需要直接影响到扩产速度，质量管理体系的成熟度的影响在提升早期尤其明显，其直接或间接影响到胰岛素扩产后产品质量的保障程度，需防范提升早期质量风险逐渐累积，引发重大质量安全问题。

由此可见，供应链、审批管理、场地与硬件、生产工艺、人员与质量管理均是胰岛素扩产的制约因素，企业在进行扩产时需充分考虑不同因素的影响程度及相应的优化周期。

第三章 集中带量采购背景下胰岛素扩产路径与周期

随着药品集中带量采购工作常态化制度化开展，我国已将生物制品和中成药的集中采购工作提上日程。2021年3月，国家医保局组织召开药品集中采购工作会议，提出国家将开展专项带量采购，胰岛素为第一批试点品种。因此，可以说胰岛素的专项带量采购箭在弦上，并将成为未来国家集采工作持续关注的重点。胰岛素纳入专项集采后会使市场重构，原市场份额较低的企业胰岛素采购量可能激增，而原市场份额较高的企业也可能伴随集采释放市场需求，因此在集采背景下，胰岛素生产企业是否面临产品供应保障压力，如何选择扩产路径，不同路径下实现扩产需要多长周期等问题是亟待探讨与分析的。

一、集中带量采购中胰岛素扩产的可能性

（一）我国胰岛素现有市场格局特点

目前，我国治疗糖尿病的胰岛素主要是二代人胰岛素和三代胰岛素类似物，市场整体规模大，但由于行业技术壁垒较高、本土与原研企业研发与产能水平差距较大等原因，导致我国的胰岛素市场高度集中，总体来说呈现“3+4”的格局，具体而言主要表现为部分品种独家以及部分品种市场格局不均两方面。

1、部分品种独家供应

国内外的胰岛素市场基本上被诺和诺德、赛诺菲、礼来三大巨头占据，不管是在胰岛素原研和仿制领域都具有强大的竞争力，其中诺和诺德位居榜首，赛诺菲和礼来紧随其后。目前国内市场的二代胰岛素和部分三代胰岛素例如甘精胰岛素、赖脯胰岛素基本上由国内外企业共同供应，但部分三代胰岛素品种仍由国外原研企业独家供应，例如诺和诺德的地特胰岛素、赛诺菲的谷赖胰岛素等。虽然国内已有多家企业也正在研发这些独家供应的胰岛素品种，但多数尚处于临床试验阶段，距离批准上市到正式生产还有较长的一段时间。

2、部分品种市场格局不均

相比国外，国内胰岛素生产发展起步较晚，但我国一直重视自主生产能力，在创新研制方面紧跟国际步伐。近年来国内胰岛素生产企业的已上市品种也在逐步抢占市场份额，主要以通化东宝药业、珠海联邦制药、甘李药业、江苏万邦四家企业为主。然而，国内由多家企业供应的部分胰岛素品种仍然存在市场格局不均的问题，且国外原研企业占据较大份额。例如国内的甘精胰岛素市场目前主要由赛诺菲和甘李药业供应，而珠海联邦和通化东宝加起来的市场份额仅占5%不到。

（二）集中带量采购对市场格局的影响

目前，我国已开展五批化药集中带量采购和首批耗材冠脉支架的集中带量采购。而在化药集采工作的推进落地过程中，部分中选品种出现“双超量”的情形，使得企业供应压力激增。因此有必要模拟胰岛素按照化药集中采购规则进行采购后，其生产企业产能保障情况如何，市场格局有何变化。另外，有专家表示，从胰岛素非临床的替代风险以及患者依从性等角度出发，

冠脉支架的集采方案更适用于胰岛素类产品。因此本部分依据化药和耗材的采购规则对胰岛素集采分别进行定量和定性的模拟，分析不同规则下胰岛素集采对市场格局及产能保障的影响。

1、按照化药集中采购规则下的影响

本部分以某三代胰岛素品种为例，采用化药集采规则对胰岛素集采后的产能保障情景进行模拟，分析集采对该品种市场格局的影响。该品种是一种新型的胰岛素类似物，具有长效、血药浓度无峰值、平稳地降低患者血糖的作用。A企业是其原研生产厂家，2004年在中国上市。国内企业B、C和D的该品种胰岛素，分别于2005年、2017年和2019年获批上市。

2020年，A、B、C以及D四家企业的该品种注射液市场销售份额分别占64.32%、31.15%、3.16%、1.37%，其销量分别为5046.1万支、2443.9万支、248.3万支、107.16万支，共计L（L=7845.5）万支。其中，公立医疗机构约占该品种市场总量的90%，共计L*90%万支。

假设未来胰岛素专项集采按照化药的集采规则，那么根据入围企业确定准则，目前该品种符合“申报品种资格”的实际申报企业数为4家，则最多入围企业数为3家。另外，根据约定采购量确定规则，全国实际中选企业数为3家的，为首年约定采购量计算基数的70%，则该品种三家中选企业总约定采购量为L*90%*70%万支。

在供应地区选择方面，按照化药规则，第一顺位企业优先在供应地区中选择1个地区，优先选择完毕后，从第一顺位企业开始，所有拟中选企业按顺位依次交替确认剩余地区，每个拟中选企业每次选择1个地区，重复上述过程，直至所有地区选择确认完毕。由于目前尚不能准确预估每个地区的实际采购量，因此此次情景模拟按照3家中选企业均分的情况划分采购量，那么中选的三家企业每家的预计中标量为：

$$Y=L*90\%*70\%*33\%$$

假设生产企业该品种产量为X万支，若 $X \geq Y$ ，则无需扩产；若 $X < Y$ ，则需要提升相应倍数的产量来满足其预计中标量（表3-1）。

表 3-1 国内某三代胰岛素注射液集采中标及扩产预估

企业名称	2020年产量(万支,X)	2020年总市场销量(万支)	2020年总市场销售总量(万支,L)	2020年公立医疗机构市场总量(万支,L*90%)	预计总约定采购量(万支,L*90%*70%)	每家预计中标量(万支,Y=L*90%*70%*33%)	预计扩产情况(X与Y比较)
A	5050.0 ¹	5046.1 ²	7845.5	7060.9	4942.6	1647.5	X>Y 无需扩产
B	2500.0 ³	2443.9 ⁴					X>Y 无需扩产
C	250.0 ⁵	248.3 ⁶					X<Y 需提升 6.6 倍的产量
D	110.0 ⁷	107.2 ⁸					X<Y 需提升 15 倍的产量

数据来源：1，3，5，7 根据产销平衡原则估算；2 根据市场份额占比估算；4B 企业年报；6C 企业年报；8D 企业年报

根据产销平衡原则估算，2020 年 A、B 两家企业的该品种产量分别为 5050.0 万支、2500.0 万支，均大于预计中标量（1647.5 万支），因此这两家企业无需进扩产即可满足其相应的市场需求。2020 年 C 企业的该品种销量为 248.3 万支，考虑到 C 企业该品种产销基本平衡，其产量估算为 250 万支，因此其现有产量小于预计中标量（1647.5 万支），理论上需提升 6.6 倍的产量才能保障供应。D 企业 2020 年该品种胰岛素销量为 107.2 万支，考虑产销基本平衡，其产量估算为 110 万支，小于预计中标量（1647.5 万支），理论上需提升 15 倍的产量才能保障市场供应。

实际上，化药集中采购工作在落地实施的过程中，已经出现实际采购量大于中标量的超量采购情况，进一步加大了中标产品的供应压力。2021 年 1 月，在《关于推动药品集中带量采购工作常态化制度化开展的意见》国务院政策例行吹风会上指出，截至 2020 年药品集中带量采购的实际采购量已经达到协议采购量的 2.4 倍，形成超量采购的局面。因此未来胰岛素纳入专项采购后也可能面临同样的“超量”困境。

此处模拟的某三代胰岛素品种中选企业约定采购量为 1647.5 万支，若出现 2.4 倍的超量采购情况，那么实际采购量为 $Y \times 2.4 = 3954.1$ 万支。根据 2019 年 A、B、C、D 企业的该品种胰岛素产量，可以发现四家企业的产量均小于实际采购量，因此四家企业均需要扩产，且需分别提升 1.9、2.0、15.8、35.9 倍才能保障供应。

从某三代胰岛素品种模拟化药集中采购的结果来看，集中带量采购对胰岛素市场格局会造成一定程度上的影响，理论上中标后各企业的市场份额会趋于均衡化，而原有市场份额较低企业（如上述模拟中的 C、D 企业）的预计中标量会大于原有的实际产量，从而面临巨大的产能保障压力，需要企业在现有产量的基础上选择合适的扩产方式来满足市场需求。

2、按照耗材集中采购规则下的影响

2020 年 9 月，国家医保局会同有关部门在天津组织召开了国家组织高值医用耗材集中采购和使用工作启动会，冠脉支架被定为首批带量采购品种。2020 年 10 月 16 日，国家组织高值医用耗材联合采购办公室发布《国家组织冠脉支架集中带量采购文件》，同年 11 月公布中选结果，并于 2021 年 1 月起执行。

冠脉支架的采购以医疗器械注册证为采购单元进行申报，没有进行分组，产品按申报价由低到高的顺序确定排名，申报价最低的为第一名，次低的为第二名，排名前 10 的产品首先入围。但是由于目前国内市场二代胰岛素和三代胰岛素的价差较大（二代 50 元左右，三代 100-200 元不等），且糖尿病患者的胰岛素用药结构较为固定，其临床替代需要评估其安全性与有效性等因素，存在一定风险，因此本部分集采模拟将二代胰岛素归为同一竞价组，三代胰岛素归为同一竞价组，分别进行价格申报并确定中选名单，其余规则均根据支架采购方案确定。

根据支架采购方案，意向采购量按联盟地区医疗机构报送的采购总需求确定，由联盟地区各医疗机构报送采购总需求的 80% 累加得出。中选品种协议采购量确定原则为：（1）医疗机构报送需求的产品若在中选范围，对应意向采购量全部计入该中选品种的协议采购量；（2）医疗机构报送需求的产品若未在中选范围，对应的意向采购量作为待分配量首先分配给第一名中选品种，分配量不少于待分配总量的 10%；其余待分配量由医疗机构按以下规则自主决定，可分配给本医疗机构报送过需求的中选品种，或比本医疗机构报送过需求的最低价中选品种价格更低的中选品种，或排名为前五名的中选品种；（3）如医疗机构报送需求的产品全部未在

中选范围，报送的意向采购量作为待分配量由医疗机构自主分配给排名为前五名的中选品种，其中第一名中选品种的分配量不少于待分配总量的 10%，其余位次中选品种的分配量由医疗机构自主决定。

若胰岛素按照上述支架协议采购量确定的原则进行采购，一旦医疗机构所申报的胰岛素产品中标，那么一方面中标企业可以获得其原有的市场量，另一方面医疗机构可以维持现有的临床用药习惯，减少非临床的胰岛素替代风险，保障胰岛素稳定供应。例如本次支架集采中山东吉威医疗制品有限公司的药物涂层支架系统（雷帕霉素）以第一的排名中选，那么报送该产品相应采购需求量的各医疗机构仍然是向该公司采购，因此支架采购方案保证了医疗机构尽可能维持其原有使用品种。从临床转换和监测的风险及工作量增加、以及患者依从性等角度考虑，胰岛素集采按照支架集采方案进行较为合理。

若医疗机构所报胰岛素产品未中标，那么该产品对应的意向采购量会作为待分配量分配给同组的第一名中选品种（ $\geq$ 待分配总量的 10%）；其余待分配量由医疗机构按一定规则自主决定。因此未中选品种的胰岛素市场量会进行二次分配，这可能导致原有市场份额小的企业在中标基础上，进一步加大其约定采购量，从而使合同量大于原有产量，使得胰岛素中标企业的供应压力增大。此外，方案中还规定采购周期内医疗机构完成当年协议采购量，超出协议采购量的部分，中选企业仍需按中选价格进行供应，直至采购周期届满，因此胰岛素采购也可能会存在超量采购的问题，进一步加大中标企业的供应压力。

由此可见，胰岛素集采按照支架采购方案虽然具有较强的科学性与可行性，但是依旧不能忽视国内原有市场份额较小的胰岛素生产企业在合适的报价策略下中标后，可能会出现因合同量远大于原产量或实际采购量大于中标量而导致的胰岛素产能供应短缺问题。

（三）小结

我国胰岛素现有市场具有部分品种独家供应、部分品种市场格局不均等特点，在未来胰岛素集中带量采购的背景下，其市场格局也将会发生变化。本部分依据化药和耗材的采购规则对胰岛素集采分别进行定量和定性的模拟，发现无论采取哪种集采方案，均会造成原市场份额较小的胰岛素生产企业在集采中标后，可能出现约定采购量远大于原产量、实际采购量大于中标量等情况，从而使我国胰岛素产能保障不足，加大供应短缺风险。

二、胰岛素产能保障中的常用扩产路径

如前文所述，胰岛素集采无论按照哪一种规则，部分胰岛素生产企业均可能面临产能保障不足的问题，因此有必要进行扩产从而保障供应。在胰岛素生产过程中，其提升方式主要有五种，一是增加生产批次，二是提高生产批量，三是改进工艺以及提高成品率，四是新建厂线（规模相似），五是新建厂线（规模扩大），每种方式有其相应的配套资源投入要求、所需要的周期、优劣势、预计扩大量等（表 3-2）。

表 3-2 胰岛素产能保障中的常用扩产路径比较

扩产方式	优势	风险与挑战	建设周期	验证周期	审评周期	预计 扩大量
增加生产批次	成本低； 周期短； 风险最低； 无合规性挑战	压缩设备维保、验证时间；增加人员、设备投入；员工培训有效性要求高；管理风险略微增加	1-3 个月 (人员充足且完成培训)			10-30%，由企业现排产能力决定，且与班次有关
提高生产批量	投入少； 产线变化小	现有设备、厂房、设施条件下，可扩大空间小	3-6 个月（现有工艺下，人员充足并完成培训）			取决于企业现有日常生产的批量
改进工艺以及提高成品率	固定资产投入少；降低生产成本；提高产量节约成本；没有厂房设施设备的建设周期及投资	需要注册审评；改进空间较小，较困难；注册合规风险	原料药改进时间漫长，从研究开始到批准 4-5 年；制剂改进批量增加 1-1.5 年			和改进工艺有关，约 3%-50%
新建厂线 (规模相似)	生产成本低； 成功率较高； 扩产能力大； 注册只需备案； 按最优方式和要求	注册时限固定无法回避；周期长、投入大；技术挑战 and 产品质量风险	1-4 年	1 年	1-1.5 年	呈倍数级别提升：增加 1 倍以上产能
新建厂线 (规模扩大)						

（一）增加生产批次

在保障厂房设备设施正常维修维护验证在验证的条件下，当生产批次未到最大量时，可以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，从而提高产能。

1、配套资源投入

增加生产批次首先应保证原辅包的供应量，若企业原料药有库存，且辅料和包材供应商能及时供应，那么即可生产多批次的胰岛素；若原料药没有库存，还需进行原料药的生产，另外需与辅料和包材供应商及时沟通，保障供应。其次，需要增加员工投入，及时开展人员培训、工艺验证、设备验证等工作，考察存在的质量风险点、采取偏差纠正措施等。

2、周期

在原料药方面，若企业没有库存支撑扩产，在增加生产批次前需进行原料药的生产，整个生产过程为 1-2 周。此外，由于包涵体、干粉生产完成后需经过内部及外部检验方能入半成品库，而通常情况下原料药入库前检测周期为 2 个月左右，最快也需要 45 天才能完成，也会在一定程度上影响胰岛素的生产周期。而人员培训、工艺验证、设备验证等工作都需花费一定时间，但该扩产方式在行政审批方面并不需要时间成本。总体来说，增加生产批次的周期由企业现排产能、人员管理及生产班次等方面因素决定，所需周期较短，当企业人员充足且已完成培训时，一般需要 1-3 个月。扩产幅度由企业现排产能决定，且与增加班次有关，一般为 10-30%。

3、优势

通过增加生产批次提高产能只需增加生产人员数量、延长生产时间，对固定资产投资相对较少，成本低。人员培训到位后即可上岗，实现产能增加的周期短，可在短时间内快速提高产量。在原有生产线上增加生产批次，按原有许可证进行生产，不需要再进行审评审批，且不改变原有工艺和质量管理体系，无合规性挑战，扩产风险最低。

4、风险与挑战

增加生产批次对于人员配备有风险与挑战，企业需要短期内在本地招募具备生物药生产背景人员难度高，人员上岗前需要通过岗前培训使其具备专业素质，培训有效性要求高且人力成本上升；员工生产经验不足，人工变动会对产品稳定生产造成影响，可能出现偏差、人为差错等而导致质量事件，使得管理风险大幅增加；此外，延长生产时间会压缩设备维保、验证时间，增加生产人员、设备负荷。

（二）提高生产批量

一般而言，企业的实际生产批量并未达到能够实现的最大生产批量，故当企业有扩产需求时，可通过提高生产批量实现扩产，即在不改变现有生产线、设备设施的情况下，基于当前工艺或改进工艺增加每批胰岛素生产的产量，进而实现整体扩产。

1、配套资源投入

提高生产批量需要保障原辅包供应，并加大人员时间和精力投入，由于提高生产批量是在现有设备、设施条件下，因此不需要额外进行硬件设备投入。

2、周期

提高生产批量即为生产规模的放大，当满足下列条件：未对原液质量产生影响、产品未出现新的杂质峰、提升前后使用的设备不变或等效、不影响纯化或病毒清除和 / 或灭活等工艺、工艺参数仍在批准范围内、批量提升不与生产偏差或稳定性担忧相关，提高生产批量按照中等变更进行管理；当上述条件任意一条未满足时，表明批量提升涉及到工艺改变或产品质量改变，按照重大变更管理。

当生产批量提升按照中等变更管理时，企业须向省级药品监督管理部门备案，监管部门基于变更风险决定是否开展现场检查，备案完成日期由各省药监部门自行规定，如山东省要求自备案资料签收后 30 日内完成备案。该种情况下，一般 3-6 个月能够完成批量提升。按照重大变更进行管理时，企业须以补充申请形式报国家药品审评中心审批，获得批准后方可实施变更，从申报到批准需要 1.5 年左右。并且变更申报前需要至少完成连续三批工艺验证，并积累 3-6 个月的稳定性数据等研究资料。（表 3-3）。

此外，提高生产批量还需进行人员培训、设备验证、考察存在的质量风险点、采取偏差纠正措施等。对于人员充足且已完成培训的企业，该种方式所需扩产周期为 6 个月左右。

表 3-3 生物制品生产规模变更管理要求

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 \ 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）

3、优势

提高生产批量降低了硬件设备设施的投入，同时由于生产线变化小，所需周期短，因此可实现小规模快速扩产。

4、风险与挑战

在现有设备、设施条件下，提高生产批量的产能可扩大空间非常小，且会增加生产人员、设备负荷，对产品稳定生产造成影响，可能出现偏差、人为差错等，产品质量风险也随之增加。

（三）改进工艺和提高成品率

胰岛素生产工艺较为复杂，主要分为发酵、分离、纯化、制剂等环节，通过改进工艺来提高成品率可以在一定程度上扩大胰岛素产能。且工艺改进主要集中在原料药发酵和下游纯化阶段。

1、配套资源投入

改进生产工艺时主要可以从改进原料药发酵工艺与缩短周期、保障制剂和灌装的无菌生产环境、提高反相纯化时下游高压层析的流速、增大柱子直径、提高复性与酶切效率、增大制剂配制体积、提高制剂灌装速度等方面出发，并综合考虑工艺时间、工艺效率、成本投入与人员等因素，选择合适的工艺改进方式来提高成品率。由于工艺改进涉及到关键生产点与质量风险问题，投入大量的资金的同时需要引进生产与质量管理方面的技术人才进行工艺验证与风险评估等工作。

2、周期

通过改进工艺提高成品率需要按照变更事项进行管理，根据工艺改进的不同程度进行不同类型的变更管理，其中重大变更的审批时间为 1-1.5 年，须经过批准后才能实施，中等变更实行备案管理，省级药监部门基于风险决定是否开展检查，微小变更实行年度报告制度（表 3-4）。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，其中，可比性研究样品一般应包括至少连续三批变更后商业规模生产产品。原料药的工艺改进时间相对漫长，从研究开始到批准需要 4-5 年的时间；制剂的工艺改进时间相对较短，实现批量增加约需 1-1.5 年。产能扩大程度与改进工艺相关，大约可提高 3%-50%。

表 3-4 生物制品生产工艺变更管理要求

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）

3、优势

通过改进工艺、提高成品率来提高产能可以在现有成熟条件下进行工艺改进，因为生产线不变，所以固定资产投入少，成本低。经过工艺改进后，生产过程中物料损失减少，可以节约生产成本；且排放污水、废气的量也会减少，可以降低环保等方面压力。改进工艺不需要购买或租用厂房、设施、设备，没有建设周期。

4、风险与挑战

改进工艺、提高成品率需要考虑相应的工艺变更质量控制与变更注册时限；且胰岛素工艺较为复杂，改进的空间较小，总体上来说较为困难。

（四）新建厂线

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经达到其有效最大产能，无法满足产量需求而需要扩产时，就会采取新建生产场地及生产线的方式。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，前者建设规模与已有厂线规模相似，故在厂线建设时可以借鉴已有经验，后者建设规模大于已有厂线规模，甚至采取更为优化的生产工艺，故已有建设经验不适用于新建厂线。

胰岛素的生产场地建设周期较长，从土建、设备安装、设备调试、试车到正式投产大约需要经历 4-6 年的时间，期间可同步开展注册审评审批工作。这一方式可增加 1 倍以上产能，产量可实现倍数级别的提升。新建厂线（规模相似）由于可以借鉴已有经验，可将建设周期缩短至 3-5 年，但在资源投入、优势、风险与挑战方面与新建厂线（规模扩大）基本相同，故本部分不再分别展开阐述。

1、配套资源投入

新建生产场地和生产线首先需要投入大量资金成本购买或租用场地，并投入大量人力进行土建工程的推进；土建完成后需要购买并安装胰岛素生产所需的设施设备等硬件，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、纯化层析系统、单体小容量注射液分装机、灌装机、贴标机等；这些设施设备在正式投产前都需要进行设备调试、试车运行、工艺磨合、工艺验证、设备验证、原料药入库前检测、考察存在的质量风险点、采取偏差纠正措施等，确保没有问题后才能正式生产。此外，新建生产场地和生产线需要配备大量经过专门的岗前培训的生产操作人员和质量管理人员，才能保证生产有序安全地进行。

2、周期

正如前文所述，新建生产场地大约需要经历 4-6 年的时间，土地审批后从开始动工到土建完成往往需要 1-2 年的时间；土建完成后需要购买安装相应的生产设施与设备，并进行调试，这也需要 1-2 年的周期；调试完成没有出现问题，符合标准后进入试车阶段，包括单机试车、联动试车、投料试车，全部完成后进入正式投产则还需要 3 年左右的时间；绝大部分的生产线在正式投产之后的实际产量无法立即达到有效最大产能，而是存在一个逐步提升的过程，而这一过程也需要一定的周期。

在审评审批管理方面，对于有胰岛素生产经验的企业，增加生产场地、生产线按照变更事项进行管理，按照变更的具体情形，分为重大变更和中等变更。其中，重大变更以补充申请的形式报国家药品审评中心批准后实施，审批时间 1-1.5 年，需要进行技术审评；中等变更实行备案管理，省级药监部门基于风险开展检查，比如，增加一条完全相同的生产线需要进行 GMP 现场审核。在申报或备案变更之前，需要进行 6-8 个月的验证（表 3-5）。对于没有胰岛素生产经验的企业，则需要进行品种申报上市，审评审批周期为 1-1.5 年。在申报上市之前，需要进行 6-10 个月的验证。

在人员培训方面，生产相关岗位的员工必须经过 6-12 月的岗前培训，考核合格后才能上岗。在质量管理体系建设方面，扩产早期要花费大量时间用于偏差的调查纠正以及质量风险点的控制，尤其是没有生产经验的企业，需要在探索中逐渐建立质量管理体系。

审批管理、人员培训可在试车阶段同步进行，质量管理体系建设始于土建，集中在扩产早期，贯穿于整个扩产过程。因此，这三方面一般不需要单独、额外的周期。

表 3-5 生物制品新建生产场地及生产线变更管理要求

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新生产厂/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藏条件未发生变更；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，用于生产相同类别产品的生产场地，且采用相同原理灌装工艺/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\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）

3、优势

新建生产场地和生产线与其他扩产方式相比，其扩产能力大；生产企业在新的厂房、新设备中可以选择以最优方式和最新要求进行计划，为后续提高生产效率及满足中国、欧盟、美国要求做准备；企业选择全新的生产线并配备先进的技术，与现有生产线相比可以降低生产成本；多加一条与现有生产线相同的生产线，理论上可增加一倍产能，提高产能的成功率较高；如果增加的生产线与现有生产线相同，注册只需备案，简化审评环节。

4、风险与挑战

新建生产场地和生产线需要购买或租用土地、相应的设施设备等，与其他扩产方式相比，其成本较高、投入大，且对于无胰岛素生产经验的企业来说一切需要从零开始，建设、确认和验证过程中的整体质量管理和控制无经验，克服技术壁垒需要多年经验积累，学习成本与失败率高；土建、设备安装、设备调试、试车与投产各环节紧密衔接，无法同时进行，周期长；工艺验证、设备确认以及厂房增加扩建、确认成功有风险，使其逐步稳定有挑战；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；注册时限固定，无法回避，完成所有验证工作后还需 1-1.5 年才能完成审评审批，变更审评时间较长。

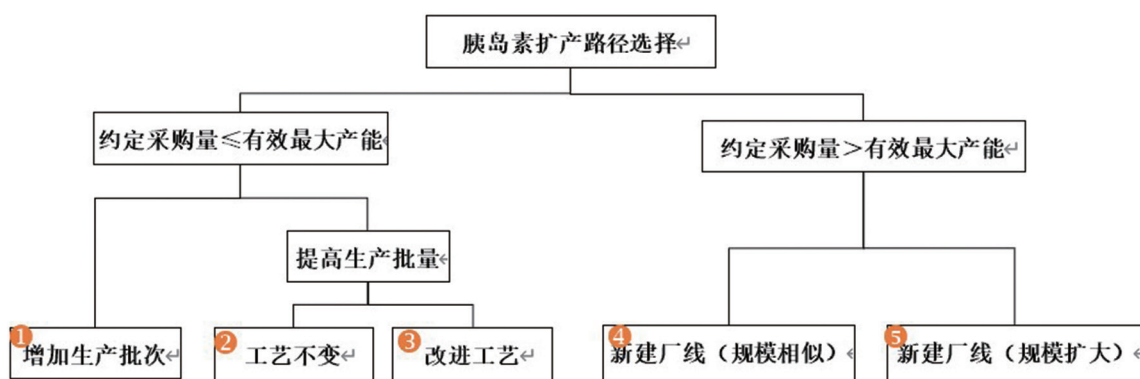
（五）小结

总体来看，增加生产批次成本低、周期短，且风险最低，但受人员配置及培训、设备有效利用率等因素制约，扩产能力有限；新建生产场地 / 生产线所需周期长但扩产能力大；改进工艺以及提高成品率成本低，但需注册审评且改进空间小，扩大量也较其他方式少；提高生产批量不需要额外的硬件设备投入，但需要加强人力资源投入与质量管理，产量可在短期内实现小规模快速扩产。

三、不同类型企业扩产路径选择

胰岛素开展集采后，部分参与集采企业的当前产量无法满足约定采购量，需要进行扩产，不同类型企业在扩产路径的选择上有所不同。根据企业当前有效最大产能与约定采购量的关系，可将需要扩产的企业分为约定采购量 $\leq$ 有效最大产能的企业和约定采购量 $>$ 有效最大产能的企业，对于前类企业，可以通过增加生产批次、提高生产批量（工艺不变）、提高生产批量（改进工艺）实现扩产，对于后类企业，可以通过新建厂线（规模相似）、新建厂线（规模扩大）实现扩产（图 3-1）。

图 3-1 不同类型胰岛素生产企业扩产路径选择



注：路径 ①-⑤，扩产难度和周期逐渐增加，资源投入、技术壁垒、变更管理要求逐渐提高

（一）约定采购量 ≤ 有效最大产能

扩产方式 1：增加生产批次

增加生产批次无需经过批准，没有审批周期成本，也无需购买设施设备，没有大额资金投入，不改变原有工艺和质量管理体系，企业只需根据约定采购量自行增加适当生产批次，是扩产难度系数最小的一种方式，实现扩产程度与增加批次数量有关，一般可增加 10%-30% 的产量。

如前文所述，通过增加生产批次提高产能只需增加生产人员数量、延长生产时间即可实现，这就要求企业合理规划生产人员安排。对于生产人员储备充足的企业，合理安排生产人员工作班次，对其进行简要培训后即可上岗，而对于生产人员储备不充足的企业，其需要根据扩产需求招聘一定数量的生产人员，并对其进行 6-12 个月的岗前培训，经考核合格后才能上岗。同时，企业还需要考虑到原有生产人员的辞职流失问题，综合确定需增加的人员数量。

增加生产批次实现扩产离不开原辅包的稳定供应，尤其是没有库存支撑的企业，需要先花费 2 个月左右的时间完成原料药的生产及全检才能开始生产制剂，在此期间，还要进行辅料包材的采购与制备。对于有库存支撑的企业，人员配备到位后，即可开始生产。

在质量管理方面，增加生产批次意味着设备利用率提高，设备的磨损程度加快，但同时生产时间的延长，压缩了设备保养维护的时间，这就要求企业在日常管理中要加强质量管理与风险控制。

综合人员招聘周期、生产人员岗前培训周期以及原辅包的稳定供应周期，在人员充足且已完成培训的前提下，通过增加生产批次实现扩产的周期一般为 1-3 个月。

扩产方式 2：提高生产批量（工艺不变）

该种方式在不改变生产场地、生产工艺的情况下，依据现有设施设备放大生产规模，提高每批产品的产量，进而实现扩产，满足约定采购量。该种扩产方式的扩产空间有限，能够达到的产量规模取决于产品批量的增加程度。

在工艺不变的情况下，批量提升实行中等变更管理，由企业向省级药监部门备案，备案周期由各省决定，相对较短，比如山东省要求备案资料签收后 30 日内完成备案，监管部门基于

风险开展检查。在企业进行变更管理之前，需要进行系列验证研究工作，以保证产品生产批量提高后，仍能够实现稳定生产，保障产品质量。

生产批量提高意味着生产每批产品所需的生产人员和原辅包材料也要相应增加。如前文所述，需要对生产人员进行招聘管理、流动管理与培训管理（6-12 个月），对原辅包进行稳定供应管理。此外，提高生产批量可能引入新的质量风险点，这就要求企业在生产批量提高过程中加强风险纠偏与质量控制。

综合上述企业内部管理，变更管理，人员招聘管理、流动管理与培训管理，原辅包稳定供应管理以及生产质量管理的周期，在人员充足且已完成培训的前提下，通过提高生产批量（工艺不变）需要 3-6 个月才能实现扩产。

扩产方式 3：提高生产批量（改进工艺）

该种方式通过改进工艺放大生产规模，提高每批产品的产量，进而实现扩产。由于胰岛素的生产工艺较为成熟，改进空间小，因此该种方式能够实现的扩产规模相对有限，一般为 3%-50%，扩产周期主要取决于工艺改进周期和变更管理周期，时间相对较长。

企业在改进工艺的过程中，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，以保证工艺改进、生产批量提高后仍能实现稳定生产，不对产品质量造成影响。原料药的工艺改进空间较小，改进难度高，时间相对漫长，从研究开始到批准需要 4-5 年的时间；制剂的工艺改进相对容易，时间相对较短，实现批量增加约需 1-1.5 年。企业通过改进工艺提高生产批量，实行重大变更管理时，须经药品审评中心批准后才能实施，审批周期为 1-1.5 年。

通过提高生产批量（改进工艺）顺利实现扩产离不开合格生产人员供应、原辅包稳定供应、质量管理体系建设与风险纠偏。此外，由于工艺改进，即使是具备丰富经验的生产人员也需要进行再培训，但这些工作可与工艺改进研究同步进行，不需要额外的周期。

综合上述，通过提高生产批量（改进工艺）实现扩产快则需要 1-1.5 年的时间，慢则需要 4-5 年。

（二）约定采购量 > 有效最大产能

该类企业只能通过新建厂线实现扩产，满足约定采购量。依据扩产规模，新建厂线路径可具体可分为新建厂线（规模相似）和新建厂线（规模扩大）。

扩产方式 4：新建厂线（规模相似）

新建厂线需要投入大量资金，扩产周期受土建、设备安装、设备调试、变更管理、产能爬坡等多种因素影响，可长达数年，但由于该种方式下，新建厂线与已有厂线的规模相似，故在厂线建设时可以借鉴已有厂线的经验，在一定程度上会缩短扩产周期。新建厂线可使产能实现倍数级增长。

如前文所述，新建厂线首先需要进行场地申建，审批后从开始动工到土建完成需要 1-2 年；购买安装相应的生产设施与设备，并进行调试，这也需要 1-2 年的周期；调试符合标准后进入试车阶段，试车阶段全部完成后进入正式投产还需要 3 年左右的时间，这期间需要进行工艺验证、风险纠偏、质量管理等工作；并且正式投产后实际产能相对较小，需要一定周期逐步进行扩产。

新建厂线需要进行变更管理，根据新厂线建设的具体情形，实行重大变更或中等变更管理，重大变更的审批时间为 1-1.5 年，中等变更的备案时间相对较短。在新建厂线的人员管理方面，企业需要花费时间进行人员招聘与培训考核（6-12 个月），同时需要考虑到原有厂线的人员流失问题。变更管理、人员管理可在试车阶段同步进行，不需要单独、额外的周期。

综合上述周期，正常情况下，新建厂线大约需要 4-6 年的时间才能实现扩产，则得新建厂线（规模相似）大约需要 3-5 年。

扩产方式 5：新建厂线（规模扩大）

新建厂线（规模扩大）与新建厂线（规模相似）的建设流程相似，能够实现的扩产规模更大，资金投入也更大。由于新建厂线的生产规模更大，故已有厂线的建设经验不适用于新建厂线，各环节的建设周期无法缩短，因此扩产周期一般为 4-6 年，甚至更长。

（三）小结

增加生产批次、提高生产批量（工艺不变）、提高生产批量（改进工艺）、新建厂线（规模相似）、新建厂线（规模扩大）这五种企业可选择的扩产方式，其难度和周期逐渐增加，资源投入、技术壁垒、变更管理要求逐渐提高。并经过分析发现无论企业选择哪种扩产方式，均需进行生产人员招聘与培训、原有生产人员流动管理、原辅包稳定供应、质量管理等工作，表明这些工作是保障产能顺利扩增的基础，并且当扩产周期较长时，这些工作可与验证研究、工艺改进研究、产能爬坡等工作同步进行，这也从侧面表明验证研究、工艺改进研究、产能爬坡等工作周期对扩产周期的影响较大。除增加生产批次外，其余四种扩产方式均需进行中等变更或重大变更管理，其中重大变更审批在在周期较长至少需要 1 年时间。此外，即使是扩产难度最小的方式——增加生产批次，在生产人员充足、不受生产人员流动影响、原辅包稳定供应、质量管理良好的理想状态下，仍需要 1 个月才能实现扩产，表明在胰岛素集采过程中，政府需要给予企业适当的扩产准备时间，并基于不同扩产方式设置不同扩产准备时间（表 3-6）。同时结合约定采购量需要在短期内快速执行的政策要求以及各扩产路径所需周期，增加生产批次、提高生产批量（工艺不变）是企业在胰岛素集采过程中实现短期产量提升的最佳路径。

表 3-6 不同胰岛素生产企业扩产路径选择总结

企业分类	扩产难易程度	扩产路径	实现方式	扩产周期	预计扩大量	涉及事项
约定采购量≤有效最大产能	1	增加生产批次	增加生产人员数量与班次	1-3 个月（人员充足并完成培训）	10-30%，由企业现排产能决定，与班次有关	生产人员招聘与培训、原有生产人员流动管理、原辅包稳定供应、质量管理
	2	提高生产批量（工艺不变）	现有工艺下增加每批产量	3-6 个月（人员充足并完成培训）	取决于企业现有日常生产的批量	中等变更、验证研究、生产人员招聘与培训、原有生产人员流动管理、原辅包稳定供应、质量管理
	3	提高生产批量（改进工艺）	通过改进工艺增加每批产量	1-1.5 年（改进制剂工艺）或 4-5 年（改进原料药工艺）	和改进的工艺有关，约 3%-50%	重大变更、工艺改进研究、工艺验证研究、稳定性试验、生产人员招聘与培训、原有生产人员流动管理、原辅包稳定供应、质量管理
约定采购量>有效最大产能	4	新建厂线（规模相似）	新建生产规模相似厂线	3-5 年	呈倍数级别提升：增加 1 倍以上产能	场地申建、土建、设备安装与调试、试车、产能爬坡、变更管理、生产人员招聘与培训、生产人员流动管理、原辅包稳定供应、质量体系建设
	5	新建厂线（规模扩大）	新建生产规模更大厂线	4-6 年		

第四章：胰岛素集中带量采购实施中产能保障政策建议

胰岛素在未来实施集中带量采购后可能会使原有市场份额小的企业品种中标后的约定采购量大于原有产量，中标企业需要扩产来保障胰岛素的供应，而胰岛素生产企业扩产过程中需要考虑生产工艺改进、原辅包供应、场地与硬件建设、审评审批、人员培训与质量管理等多种因素，并基于约定采购量和有效最大产能来选择合适的扩产路径。与此同时，为了使得胰岛素集中带量采购顺利实施，政府部门也应当构建科学合理的事前、事中和事后管理体系，通过建立生产企业产能信息调查机制、设计与产能相匹配的集采方案、产能与供应保障监测、管理机制等具体措施，来保障胰岛素产能供应，确保临床用药可及。

一、事前管理：建立胰岛素生产企业产能信息调查机制

（一）面向企业开展充分详实的产能信息填报与收集

在实施胰岛素集中带量采购之前，医保部门应当面向申报企业开展充分详实的产能信息填报与收集工作，准确掌握目前国内各胰岛素生产企业的产品情况、生产线情况、产能与产量情况、生产周期、辅料包材情况等信息，为胰岛素集采中选与采购规则的制定提供参考依据（表 4-1）。

表 4-1 胰岛素生产企业产能和产量信息调查表

药品上市许可持有人		
品种名称	通用名称	
	商品名称	
品种规格		
品种状态	进口 国产	
产品工艺概述	(建议用工艺流程图表达)	
原料药生产企业名称和地址		
制剂生产企业名称和地址		
现有生产线情况	原料药生产车间 / 生产线数量及名称	
	制剂生产车间 / 生产线数量及名称	
	产品是否共线生产	
	共线产品名称目录 (通用名)	
	共线产品产量和产能情况概述 (近三年)	
在建生产线情况	在建原料药生产企业地址 / 车间 / 生产线名称	
	在建制剂生产企业地址 / 车间 / 生产线名称	
	技术转移研究起止时间	
	预计投产时间	
	预计原料药 / 制剂最大有效产能	
产量与产能情况	原料药发酵规模 (发酵罐大小)	
	原料药注册批量 (kg)	
	原料药年产能 (kg)	
	原料药最大有效产能 (kg)	
	制剂注册批量 (万支)	
	制剂年产能 (万支)	
	制剂最大有效产能 (万支)	
	如有预混产品, 名称、注册批量及年产能	
	2021 年原料药产量 (截至 2021 年 8 月)	
	2021 年原料药批次数 (截至 2021 年 8 月)	
	2021 年制剂产量 (截至 2021 年 8 月)	
	2021 年制剂批次数 (截至 2021 年 8 月)	
生产周期	原料药生产周期 (天 / 批)	
	原料药全检周期 (天 / 批)	
	制剂生产周期 (天 / 批)	
	制剂全检周期 (天 / 批)	
	每年停产维护周期 (天)	
辅料包材情况	注射笔生产商名称 (自产 / 定制)	
	笔式注射器用硼硅玻璃套筒 (卡式瓶) 生产商名称	
	橡胶活塞名称及生产商名称	
其他 (关键物料短缺风险及产能保障措施)		

注 (1) 表中所提到的生产线、原料药、辅料包材均特指生产制备该胰岛素品种所使用的生产线、原料药、辅料包材; (2) 最大有效产能是指胰岛素生产企业排除生产不利因素后, 实际生产能力处于最大且稳定状态下, 一年内能够达到的最大产能; (3) 年产能是指胰岛素生产企业在当前状态下, 一年内所能生产的制剂产品数量或者原料药数量

（二）与工信、药监等部门进行产能信息共享

在开展集采工作前，医保部门需充分了解申报企业的产能及产量信息、生产批量情况以及变更管理等相关内容，确保申报企业生产的胰岛素产品的质量稳定性及均一性，并尽可能避免中选企业在执行集采过程中出现产能保障不足问题。

胰岛素产能产量数据由工信部统计，批量及变更管理由药监局负责，因此胰岛素集中带量采购工作涉及多部门。医保部门不仅需要参考申报企业填报的产能产量信息，还要与工信部对接相关数据，了解企业胰岛素历史产量等信息。

此外，还应与药监局对接批量及变更管理相关内容，了解企业胰岛素生产工艺、场地建设、生产批量等信息。由此可见，在开展胰岛素集采工作前，医保部门需及时与工信、药监等部门进行信息共享，基于互联网平台及现代信息技术建立数据共享平台，并完善部门间沟通交流机制，以促进胰岛素集采工作的顺利开展。

（三）实施产能信息填报与信用评价衔接管理

2020年9月16日，国家医疗保障局发布《关于建立医药价格和招采信用评价制度的指导意见》；2020年11月18日，国家医保局医药价格和招标采购指导中心发布《医药价格和招采信用评价的操作规范（2020版）》及《医药价格和招采信用评级的裁量基准（2020版）》。一系列政策的出台标志着我国开始建立医药招采信用评价制度，该项基础性制度是一种确保药品集中带量采购顺利实施的直接、精准、具体的治理方式，其中包括建立信用评价目录清单、实行医药企业主动承诺制、建立失信信息报告记录渠道、开展医药企业信用评级、分级处置失信违约行为、鼓励医药企业修复信用、正确运用医药价格和招采信用评价、共同推进信用评价制度建设等措施和要求。

目前的医药招采信用评价制度主要评价药品价格构成是否具有失信成分，并没有将集采药品产能信息虚假填报或提交产能信息虚假证明资料等列入招采失信事项目录清单。《医药价格和招采信用评级的裁量基准（2020版）》中虽然提到“通过提供虚假证明资料或其他方式弄虚作假获得药品或医用耗材挂网、中标资格，已对其他企业挂网、中标结果造成影响的行为，失信等级评定为严重”，但也没有突出关于产能信息虚假资料等情形的失信行为。

在胰岛素即将纳入集采的背景下，建议相关部门及时完善医保招采信用评价制度，将胰岛素产能信息虚假填报或提交产能信息虚假证明资料等情形列入招采失信事项目录清单，经有关部门认定失信情形严重的企业将被列入“违规名单”。实行企业承诺制，申报企业需作出所填产能信息准确的信用承诺，若企业违背承诺，各省级集中采购机构将不再接受其新的投标或挂网申请；根据产能信息虚假的性质、情节、影响等将失信行为作为对该企业信用评级的依据，各级集中采购机构根据企业信用评级情况，采取书面提醒告诫、限制或中止其胰岛素产品挂网、披露失信信息等处置措施，从而将胰岛素产能信息填报与信用评价管理进行有效衔接，确保胰岛素集中带量采购工作的公正公开。

二、事中管理：设计与产能相匹配的胰岛素集采方案

（一）在企业短期有效最大产能范围内确定中选品种约定采购量

如前文所述，有效最大产能是生产线可以实现的最大产量，而当约定采购量小于有效最大产能时，只能通过增加生产批次和提高生产批量两种方式在短期内实现扩产。因此，在胰岛素采购实施过程中需重点关注有效最大产能，结合企业可以采取的扩产路径，确保在执行准备期内可以实现扩产，这是胰岛素实施集采的首要前提。

在考量企业是否可实现短期扩产时，应当结合产能信息调查表中的产品情况、生产线情况、产能与产量情况、生产周期、辅料包材情况等，必要时可对参与胰岛素集采的申报企业进行实地考察，在申报企业短期有效最大产能范围内确定中选品种的约定采购量，保证集采的合理性。除了约定采购量以外，还需兼顾医疗机构在协议量以外可能发生的超量采购，结合有效最大产能适当预留一定空间，以应对可能出现的集采后需求增长，从而保障胰岛素市场的供应。

此外，在设计胰岛素集采方案和约定采购量时，应当充分考虑政策的稳定性和持续性因素。中选企业在中标后为保障胰岛素市场供应，在进行扩产时需要投入大量的人力与物力资源，若在合同期结束后由于政策原因使其市场份额急剧下降，则会严重打击其扩产投资的积极性。因此，建议将约定采购周期设定为 2 年，确保集采政策的稳定性与持续性，给予企业充分的信心，营造健康稳定的产业环境。

（二）采购合同执行准备期与扩产周期相匹配

如前文所述，企业可通过增加生产批次、提高生产批量（工艺不变）、提高生产批量（改进工艺）、新建厂线（规模相似）、新建厂线（规模扩大）的方式实现扩产，其周期分别为 1-3 个月（人员配备充足且完成培训）、3-6 个月（人员配备充足且完成培训）、1-1.5 年（改进制剂工艺）或 4-5 年（改进原料药工艺）、3-5 年、4-6 年。其中，提高生产批量（改进工艺）、新建厂线（规模相似）、新建厂线（规模扩大）这三种方式的扩产周期较长，不适用于集采背景。因此，综合考虑增加生产批次、提高生产批量（工艺不变）的实现周期，建议将采购合同执行准备期设为 6 个月较为合适。

在准备期间，企业可以招聘足够的生产人员并进行岗前培训，对现有人员进行在岗培训，并采取措施减少原有生产人员的流失；进行原辅包材的采购，加强质量管理，进行设备验证、扩产研究等工作，以保障企业具备充足且经验丰富的生产人员、稳定的原辅包供应、全面的质量管理等条件，从而顺利实现胰岛素集采供应。

三、事后管理：建立胰岛素产能与供应保障监测、管理机制

（一）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产量供应情况动态监测和预警。定期监测中选企业产品供应情况，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。中选企业应做好市场风险预判和防范，加强生产安排，按要求定期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（表 4-2），确保在采购周期内及时满足医疗机构中选品种采购需求。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。

根据胰岛素特性，在化药集采中选品种监测管理的基础上，针对胰岛素，应重点关注产量和产能情况，尤其是原料药产能和库存情况，以及生产管理中与扩产相关变更情况，以及时了解中选品种产量情况和供应保障能力。

表 4-2 定期胰岛素产能信息报告表

药品上市许可持有人		
中选品种名称	通用名称	
	商品名称	
品种规格		
产量与产能情况	原料药最大有效产能（kg）	
	原料药批量（kg）	
	本年度原料药累计产量（kg）	
	制剂最大有效产能（万支）	
	制剂批量（万支）	
	本年度制剂累计产量（万支）	
本年度供应情况	约定采购量（万支）	
	累计采购量（万支）	
库存情况	当前原料药库存（kg）	
	当前制剂库存（万支）	
	库存周转天数	
辅料包材供应情况	核心辅料供应情况 （充足、尚可、不足）	
	核心辅料价格情况 （涨价、稳定、降价）	
	卡式瓶、橡胶活塞供应情况 （充足、尚可、不足）	
生产管理相关变更情况 （变更内容、类型）		
其他需要说明的情况		

（二）多部门联动对中选企业扩产进行严格的质量监管

胰岛素集采后市场需求的迫切性和企业扩产后对风险控制水平的高要求存在突出矛盾，需要各部门的协调解决。因此医保部门、监管部门、行业管理部门以及中选企业自身应建立良好的联动机制。各部门应基于产能、产品风险控制，循序渐进、有机协调地推进胰岛素集采工作的开展，加强对中选品种生产、流通、使用的全过程质量监管，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，确保既不会出现产品断供的情况，也不出现因扩产而导致产品质量存在风险的情况。

中选企业自身应该严格按照法律法规和相关部门的要求进行扩产，保证胰岛素生产全过程持续符合安全、有效、质量可控要求。针对中选品种扩产中可能出现的“常态化”变更，建议药品监管部门及时关注中选企业质量管理体系的完善情况及变更行为对药品质量产生的影响，定期对中选企业的变更及变更管理情况、纠正措施和预防措施（Corrective Action and Prevention Action, CAPA）体系完善情况进行跟踪和专项监管，并形成药品质量风险专项监管报告，且将报告反馈给中选企业和医保部门。在中选企业开始供货时以及供货后，建议医保部门定期根据中选企业、药品监管部门提供的相关信息进行回顾性分析，对集采政策进行跟踪评估。可针对中选企业进行跟踪评估，与药监部门共同关注并跟进扩产时存在的问题以及风险点的变化，与中选企业建立风险沟通、反馈和交流机制，提供指导建议，防止产品出现质量问题或断供情况。

（三）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进行分级预警。同时，建议结合各省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，定期开展胰岛素供应保障情况风险评估。对于风险评估认为应当预警的情形，在约谈企业无果的情况下，及时采取应急管理措施，如调整其他中选品种补充供应，确保临床不断供。

当中选企业出现中选品种不能及时足量供应或取消中选资格等情况，致使集采协议无法继续履行时，所在省份可启动备选企业供应流程。备选企业从该品种其他中选企业中确定，该品种按备选企业中选价格进行供应，在约定采购量内，因保障供应产生的额外支出由无法履行协议的企业承担。

专家名单：

- 康 韦** 中国外商投资企业协会药品研制和开发行业委员会执行总裁
- 顾维军** 中国医药设备工程协会常务副会长
- 孙新生** 中国医药质量管理协会副会长
- 王学恭** 中国医药企业管理协会副会长
- 张 莉** 中国外商投资企业协会药品研制和开发行业委员会市场准入部总监
- 尹放东** 礼来苏州制药有限公司技术与制造科学总监
- 阮克萍** 赛诺菲大中华区质量负责人
- 何国玲** 赛诺菲中国工业事务管理委员会负责人 / 北京工厂负责人
- 许建辰** 诺和诺德（中国）制药有限公司质量合规与检查总监
- 张 平** 杭州万泰生物技术有限公司总经理
- 曹春来** 珠海联邦制药股份有限公司生物研究所所长
- 孙 程** 甘李药业股份有限公司副总经理
- 范 开** 重庆派金生物科技有限公司总经理
- 李宏昊** 杭州中美华东制药有限公司生物药开发部负责人，首席科学家
- 邵 蓉** 中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心执行副主任
中国药科大学药品监管科学研究院执行院长
国家药监局监管药品科学研究基地负责人
国家药监局药品监管创新和评价重点实验室主任
- 孔 毅** 中国药科大学生命科学与技术学院副教授
- 蒋 蓉** 中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心副教授
- 谢金平** 中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心项目研究员
- 章 玲** 中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心
- 王雅男** 中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心
- 朱佳文** 中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心

本期课题研究中得到了国家药品监督管理局、国家工业和信息化部、江苏省药品监督管理局等相关部门专家的指导，在此一并致谢。



中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心

地址：中国南京市江宁区龙眠大道639号

邮编：211198

电话：025-86185193

网址：www.cpu.edu.cn



中国外商投资企业协会药品研制和开发行业委员会

地址：中国北京市朝阳区东三环北路8号
北京亮马河大厦1座 506室

邮编：100004

电话：8610-6590 7696

传真：8610-6590 7697

网址：www.rdpac.org