

• 药事管理 •

疫苗产品变更管理的要求分析

王佳霁¹, 刘嘉艺¹, 王相芳¹, 杨敬鹏^{2*}

1. 安徽智飞龙科马生物制药有限公司, 安徽 合肥 230088

2. 国家药品监督管理局 食品药品审核查验中心, 北京 100023

摘要: 疫苗是特殊的药品。疫苗产品变更管理作为确保质量管理有效执行的基本要素, 其提升方式有助于应用到整个质量体系。对疫苗产品国内变更管理基本要求、世界卫生组织 (WHO) 预认证对变更控制的总体要求进行分析, 并结合企业通过 WHO 预认证的变更提升实例, 探讨疫苗产品企业如何系统性提升变更管理业务能力, 对接国际标准。

关键词: 疫苗; 变更管理; WHO 预认证; 实例

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)03-0770-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.03.037

Requirements analysis for vaccine product change management

WANG Jiaji¹, LIU Jiayi¹, WANG Xiangfang¹, YANG Jingpeng²

1. Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical Co., Ltd., Hefei 230088, China

2. Center for Food and Drug Inspection of NMPA, Beijing 100023, China

Abstract: Vaccines are special drugs, and vaccine product change management is a fundamental element to ensure effective implementation of quality management. Its improvement can be applied to the entire quality system. This article analyzes the basic requirements for domestic vaccine product change management, as well as the overall requirements for change control by the World Health Organization (WHO) prequalification. It analyzes examples of companies' efforts to improve their change management capabilities through WHO prequalification, and explores how vaccine product companies can systematically enhance their change management capabilities and alignment with international standards.

Key words: vaccine; change management; WHO prequalification; example

对中国疫苗企业而言, 企业出海是发展的必然, 既能避免国内市场同质化竞争, 又能拓展海外市场获取可观利润, 同时也有助于提升品牌的国际影响力。疫苗为特殊的药品, 其跨入国际市场不仅要求企业必须具备卓越的产品质量、领先的研究数据、周密的全球临床注册布局以及能够经受国际标准考验的质量管理体系, 还需要建立强大的疫苗供应系统, 满足国际监管机构尤其是世界卫生组织 (WHO) 对于公平保障中低收入国家疫苗广泛接种的免疫计划。疫苗产品变更管理作为确保质量管理有效执行的基本要素, 其提升方式有助于应用到整

个质量体系。本文分析了疫苗产品国内变更管理基本要求、WHO 预认证对变更控制的总体要求, 分析企业对通过 WHO 预认证的变更提升实例, 探讨疫苗产品企业如何系统性提升变更管理业务能力, 对接国际标准。

1 国内变更管理基本要求

变更管理是药品全生命周期质量管理的重要组成部分, 贯穿于药品从研发、生产、上市到退市的全过程, 确保了药品在研制、生产、流通和使用过程中的质量、安全性和有效性。疫苗研制和生产企业需要具有健全的质量管理体系、完备的疫苗工

收稿日期: 2024-11-13

作者简介: 王佳霁, 男, 工程师, 硕士, 研究方向为生物制药工程。E-mail: wangjiaji@zhifeishengwu.com

*通信作者: 杨敬鹏, 男, 副主任药师, 工程硕士, 研究方向为药品监管和药品 GMP 检查。E-mail: jingpeng_yang@163.com

艺和产品知识、稳健的风险控制策略等，是做好疫苗全生命周期变更管理的基础^[1]。疫苗的全生命周期可大致分为产品研发、技术转移、商业生产和产

品终止 4 个阶段。变更管理作为质量管理体系要素，应结合每个阶段的差异和目标，采用与产品生命周期的每个阶段相适应的方式，见表 1^[2]。

表 1 变更管理系统在整个产品生命周期内的应用
Table 1 Application of change management system throughout the product life cycle

产品研发	技术转移	商业生产	产品终止
变更是研发过程的固有部分，应有文件记录；变更管理程序的形式应与药品研发的阶段一致。	变更管理系统应提供技术转移活动中工艺调整的管理和文件。	在商业生产时应有正式的变更管理系统。质量部门的监督应为相应的基于科学和风险的评估提供保证。	产品终止后的任何变更都应经过相应的变更管理系统。

疫苗工艺普遍较复杂，导致研制阶段变更比较频繁。随着毒理研究和临床试验的推进，变更所处阶段决定了变更的管理强度。我国监管机构以临床试验申请的提出作为药品正式进入监管考察的起始。进入临床阶段，药学变更可通过符合《药品生产质量管理规范》（GMP）要求的变更管理进行控制，但不必全面符合 GMP 要求。研制企业需要采用风险管理方法，以确保进入临床试验患者的风险能够被充分控制^[3]。随着研制阶段的不断发展和递进，药学变更越处于开发后期，则越接近上市后变更管理的要求^[4]。

变更管理在商业生产阶段要求比较严格。GMP 要求的变更控制系统是由适当领域的专家和有经验的专业人员组成专业评估团队对可能影响厂房、系统、设备或工艺的验证状态的变更提议或实际的变更进行审核的一个正式系统，其目的是使系统维持在验证状态，而确定需要采取的行动，并对其进行记录^[5]。

此阶段变更控制不仅需要公司内部变更管理，上市后生物制品和疫苗的药学变更也受到了监管部门的重视^[6]。我国于 2019 年颁布了《疫苗管理法》，对疫苗实行最严格的全生命周期管理制度，将疫苗上市后变更作为疫苗全生命周期质量管理的重要环节纳入国家监管范围^[7]。基于风险的上市后变更管理已在部分国家和地区实施多年，在我国相关指导原则的起草过程中，起草小组广泛查阅了各组织机构发布的基于风险进行变更分类的相关指南和规范，并结合我国既往变更监管举措，对常见的生物制品上市后药学变更事项进行了分类列举。这一方面体现了现阶段我国对变更事项的风险认知，另一方面也符合我国的监管实际^[8]。目前我国

药品上市批准后的药学变更管理主要基于风险管理原则，旨在发挥药品上市许可持有人的主体责任作用^[9]。鼓励药品上市许可持有人不断改进和优化药品的生产工艺，持续提高药品的质量，提升药品的安全性、有效性和质量可控性。药品上市后变更要求不得对药品的安全性、有效性和质量可控性产生不良影响^[10]。我国的变更监管不仅包含了注册管理事项内的药学变更，还包括生产监管事项变更，即药品生产许可证载明的许可事项变更和登记事项变更^[11]。

2 WHO 预认证对变更控制的总体要求

疫苗类生物制品在 WHO 拥有与国内不同的监管策略。这些差异主要源于 WHO 对于疫苗安全性、有效性和质量控制标准的独特理解和规定。为了确保疫苗产品能够在 WHO 监管范围内使用，企业需要根据目标市场的具体法规进行申请和注册，并遵守相应的监管要求。

2.1 中国疫苗企业与 WHO 预认证

世界卫生组织预认证（prequalification, PQ）也叫资格预审（PQ 认证），是 WHO 为联合国系统采购把关的一种机制。参与 PQ 认证的企业可得到专家顾问协助，快速提升企业能力，并达到国际水平，在通过认证后可在多个发展中国家上市，提高上市效率。因此许多企业选择进行 WHO 预认证作为企业出海的第一步。早在 2011 年 3 月，我国国家药品监管机构就通过了 WHO 疫苗监管体系的评估，为保证国内疫苗企业通过预认证打下了坚实的基础。由于与国际医药企业研发能力差距大、国内外疫苗免疫规划要求不一致等原因，在之后的 13 年，仅有 5 家中国疫苗企业的 13 款疫苗产品通过了 WHO PQ 认证，见表 2。

表 2 中国疫苗企业通过 WHO PQ 认证情况
Table 2 Status of Chinese vaccine enterprises passing WHO PQ

PQ 通过时间	产品名称	企业名称
2013 年 10 月	乙型肝炎减毒活疫苗（1 人份）	国药集团中国生物成都所
2013 年 10 月	乙型肝炎减毒活疫苗（5 人份）	国药集团中国生物成都所
2015 年 6 月	流感病毒裂解疫苗	华兰生物工程股份有限公司
2017 年 12 月	口服二价脊髓灰质炎减毒活疫苗	国药集团中国生物北生研
2017 年 12 月	甲型肝炎灭活疫苗（成人）	科兴控股生物技术有限公司
2017 年 12 月	甲型肝炎灭活疫苗（儿童）	科兴控股生物技术有限公司
2021 年 10 月	双价人乳头瘤病毒疫苗	万泰沧海生物技术有限公司
2022 年 3 月	Sabin 株（Vero 细胞）脊髓灰质炎灭活疫苗	国药集团中国生物北生研
2022 年 6 月	Sabin 株脊髓灰质炎灭活疫苗（1 人份）	科兴控股生物技术有限公司
2022 年 11 月	水痘减毒活疫苗	科兴（大连）疫苗技术有限公司
2023 年 10 月	流感病毒裂解疫苗	国药集团中国生物长春所
2024 年 8 月	双价人乳头瘤病毒疫苗（毕赤酵母）	云南沃森生物技术股份有限公司
2024 年 8 月	Sabin 株脊髓灰质炎灭活疫苗（5 人份）	科兴控股生物技术有限公司

数据截止 2024 年 10 月 14 日，原始数据来源见 WHO 官方网站公开信息^[12]。
The data deadline is October 14, 2024, and the original data is sourced from publicly available information on the WHO official website^[12].

2.2 WHO 的变更管理与国内的差异分析

2.2.1 WHO 变更分类与国内变更分类的区别 国内上市注册的疫苗仅需要符合国内的法律法规，但 WHO 对于已批准的疫苗也有相关指南，以确保疫苗的安全性和有效性^[13-14]。目前差别较大的是国内与 WHO 的上市后疫苗的变更流程。《药品注册管理办法》规定，药品上市后的变更实行分类管理，分为审批类变更、备案类变更和报告类变更^[15]。WHO

资格预审的疫苗变更分类和报告方式与国内有些许差别，需要根据《Guidance on variations to a prequalified vaccine》进行变更评估^[13]，见表 3。以细胞库和种子批的变更为例，在满足“前提条件”的情况下，如新建工作种子变更，WHO 要求采取立即报告或年度报告的形式，这条要求与我国指导原则要求类似，同样根据前提条件，新建工作种子的变更被评为微小或中等，采取报告或备案的形式^[4]。

表 3 WHO 资格预审疫苗变更类型、报告类型及事项举例
Table 3 WHO prequalified vaccine change types, reporting types and events examples

变更类型	变更事项举例	报告/批准方式	报告时限
微小变更（N 型）	1.更改营销受权持有人名称或地址；2.公司出售、收购和合并；3.新建工作种子（满足前提）	立即报告	被相应国内监管机构批准后的 1 个月内
中等变更（R 型）	1.新建工作种子（满足前提）；2.原液生产类变更，如原液生产厂房设施变更；3.抗原生产过程中设备变更	年度报告（即作为资格预审疫苗向 WHO 提交的年度报告中一部分）	变更实施的 12 个月内
重大变更（A 型）	1.成品的稳定性变更，如终产品货架期改变；2.成品储存温度变更	需先向 WHO 申请批准方可执行	实施前获得批准

2.2.2 WHO 强调的变更分级和评估模块 变更控制管理中强调变更的科学分级和风险评估。目前我国和欧美国家对于药品上市后变更都采取基于风险的管理模式，在监管资源有限的情况下，这种模式能够较好地防控风险，激励持有人对药品生产工艺进行持续改进和优化，持续提高药品质量，提升

药品安全性、有效性和质量可控性，对于防止供应中断和不断改进现有药物和疫苗至关重要^[16-17]。分级能够明确变更影响范围，优化资源配置。多数企业依赖人员经验评级，从企业质量管理角度考虑，建议在质量管理体系文件中增加《变更分级示例》，为变更准确分级提供基础参考，保证了体系的一致

性和有效性。使变更分级具有科学的依据,而不仅仅依托主观的考量。同时在变更管理流程中,变更在关闭前,根据变更计划执行和实施效果的情况,增加变更再分级的流程,强调变更基于风险管理进行分级的概念,规范变更分级变化的处理措施,进一步控制风险。

变更影响的风险评估是变更控制管理流程中最重要的部分。企业应列出评估模块,进行全面的梳理,一般包括但不限于法律法规识别模块、生产工艺模块、产品放行模块等,保证了变更的风险能被全面地识别,避免遗漏。WHO 要求变更评估模块增加累加效应的识别,变更的累加效应是指多个变更共同作用时,其总影响超过了单个变更影响的简单累加。这种效应可能源自变更间的“协同效应”和变更部分对未变更部分的“涟漪效应”。在变更评估时,必须充分考虑这些累加效应,以全面评估变更对项目整体的影响。了解变更的累加效应后,项目团队可以针对这些效应制定具体的应对措施。如通过优化实施计划、加强协调监督、提高生产效率等方式来减轻累加效应对项目的不利影响。同时高效地管理变更,优先处理那些对项目影响最大的变更,合理安排资源,确保变更项目能够按计划顺利进行。

2.2.3 WHO 对变更管理沟通协作和持续更新的要求 变更管理作为一个动态活动,它涉及对产品、工艺、流程等众多方面的不断监控和优化。在质量体系流程建设过程中,WHO 建议引入 SME (Subject Matter Expert) 概念,组建主题专家团队。通过严格选拔获取资质的 SME,将根据不同变更涉及的模块参与到变更评估中,提供专业知识和经验,以确保变更评估的技术合理性,提高变更评估质量和效率。主题专家的组建也有助于质量体系其他流程的发展,如污染控制策略制定、偏差调查等。

同时,各主题专家通过参与不同类型的变更的讨论,可以不断积累主题专家团队的经验,提升各级员工的变更意识。如变更原液取样和分装方式,能够使 SME 明晰质量控制的变更起点,避免将实验室变更遗漏在质量体系之外;增加原辅料的内控标准帮助 SME 理解 CMA 评估的要求和重点;引入额外的原液储液袋供应商,降低耗材供应不足风险,对于直接接触产品的耗材相容性的风险把握也更加深入;LIMS/MES 信息化系统集成应用,不仅能够显著提高疫苗制造的计算机化水平,减少人为

错误和操作偏差,还能够通过大数据分析,提前预警潜在的质量问题,为企业的持续改进提供有力支持。这些变更不仅能够使变更体系不断地磨合和升级,同时还可以提升主题专家团队在企业部门间横向了解的机会。

持续跟踪行业相关的法规、标准和最佳实践,确保变更管理体系始终符合最新的要求。探索新的技术和工具,以提高变更管理的效率和准确性。应用先进的变更管理软件和系统,使变更管理更加自动化和智能化。通过以上措施,能够确保变更管理体系高效运行,同时也有助于提高企业的运营效率和质量,增强产品的竞争力和市场地位。

2.2.4 WHO 现场检查中变更管理的缺陷 除了对标 WHO 法规、指南外,参考 WHO 对于现场检查的缺陷也是提升手段之一。WHO 的检查标准和要求往往代表了行业内的最高水平,并且能够以官方立场解读 WHO 的法规要求。WHO 的检查涵盖质量体系、人员资质、样品管理、设施设备、试剂和标准物质、检测方法和验证、检验报告和趋势分析等多个方面,并且 WHO 通常会对整体性高度关注。

收集整理 2021—2022 年 WHO 对我国疫苗生产企业现场检查的 388 条缺陷,其中特定变更的缺陷多为流程执行的问题,如变更未发起、变更未及时关闭、变更评估不充分或研究计划不彻底等。对于变更的发起,WHO 通常关注由于注册申报引发的变更未包括在变更控制程序和应用该程序进行管理,重点在于这些数据的管理有效性难以得到保证;以及在文件修订/更新程序未基于变更控制实施,难以确保文件修订/更新内容得到有效控制和评估。因此注重变更的识别,是变更管理体系执行的第一步。

变更管理体系缺陷集中在流程的缺失和不适用。如现有的变更管理体系不具备管理复杂项目变更,也就是关联变更的能力、变更未链接上下游相关活动、未建立变更追溯制度,对于可能影响产品质量的变更未在变更关闭跟踪成品质量可比性研究报告和稳定性试验实施情况等。对于关联变更的缺陷,如未考虑对相互关联变更进行记录;变更控制程序未记载该变更可能影响因素对于相关变更只有评估未进一步跟踪。关联变更的管理也是变更体系承载能力的体现,1 项变更伴随或引发其他变更,往往伴随着评估的复杂性加倍。WHO 要求的评估模块包含变更控制趋势分析和产生累积影响

趋势分析,且需规定变更计划实施监督要求。风险评级的科学性也是关注重点,缺陷中包含对不同级别变更定义不清,未提供示例的内容。WHO 对注册分类和风险评级的概念要求严格,企业不能因为参照注册分类而规避基于 GMP 风险和复杂性关联性的重大变更。

WHO 的关注在变更回顾中也有所体现,如对变更趋势分析、季度检查未在程序中解释和描述。趋势分析是变更管理体系持续发展的重要手段,做好季度回顾并将回顾要求在 SOP 中写明是非常必要的。

3 企业对通过 WHO 预认证的变更提升实例

企业为准备 WHO 预认证,通常需要经历一个漫长而细致的筹备过程,这个过程不仅要求企业在质量管理体系上进行持续升级,还强调了对变更管理的严格把控。

3.1 规划和准备

3.1.1 项目立项管理 在企业决定申请 WHO 预认证时,管理层便着手进行前期的规划工作。为确保项目的顺利进行,应采用科学的项目管理方法,这包括明确项目目标、制定详细的时间表、分配资源和建立风险管理机制。为此,成立 1 个专业的项目组是不可或缺的。同时,为了更好地应对 WHO 预认证过程中的各种挑战,企业应该从各专业部门遴选人员建立 SME 团队。项目组和 SME 将共同协作,确保项目计划的每一个细节都得到充分考虑和执行。在项目组的领导下,项目计划将涵盖从深入学习 WHO 预认证的要求和标准,到进行内部评估和改进,再到提交申请和接受现场检查的整个过程。通过科学的项目管理和专业的团队协作,大大提高通过 WHO 预认证的成功率,为药品进入国际市场奠定坚实的基础。

3.1.2 变更流程提升 在变更管理上,企业首先应对标 WHO 法规和指南的要求,建立并持续优化变更管理流程。这一流程应具备高度的整体性和连贯性,从变更的识别、评估、审批、实施和关闭,每一个环节都应得到严格的把控。在流程的设计和执行过程中,应充分利用 SME 的专业知识和经验。变更管理 SME 在通过监控变更的实施过程,确保变更按照计划进行,并及时发现和解决实施过程中出现的问题。在变更实施完成后,对变更效果进行评估,包括分析变更是否达到了预期的目标,以及变更后质量管理体系的整体运行情况。不断升级变更

管理体系,摸索出一套在法规要求下最适合企业现状的变更管理模式。变更管理 SME 同时需要回顾疫苗全生命周期中的变更执行情况,包括从研发、生产到各个环节,确保疫苗的安全性、有效性和质量可控性在变更过程中得以有效控制。通过整理疫苗产品变更台账,梳理每个变更的详细信息,包括变更的编号、名称、时间、责任人、内容、影响、处理结果等,掌握各项药学变更的来龙去脉,以便迎接现场核查。

在变更起点的管理上,企业应建立完善的物料编码和产品代码系统,确保物料、产品、包材等关键要素的变更起点清晰明确,具备良好的可追溯性。此外,还应建立工艺药学信息的核查标准清单,并定期进行核对和更新,以确保工艺操作信息与注册文件的一致性。这一举措有助于及时发现并识别潜在的变更,避免遗漏或误判,从而确保变更的准确性和合规性。

其次,对于变更的评估应特别注意变更的累加效应。累加效应影响可能是正面的,也可能是负面的,但大多数情况下,它可能带来不可预测的风险和挑战。特别是在药学领域,由于产品的复杂性和高度专业性,变更的累加效应可能更显著。如一个微小的物料供应商调整,单独看来可能不会影响产品的质量或安全性,但当它与另一个或多个变更同时发生时,可能会产生意想不到的连锁反应,增加产品质量下降或安全隐患的风险。

3.2 现场核查的准备

迎检团队和后室文件资料准备团队的紧密协作、高效配合是确保国际检查工作顺利进行的基石,也是展现企业专业能力、管理水平的重要窗口。

面对国际检查工作,鉴于检查时间的紧迫性、沟通中语言转换的必要性,检查员往往期望在有限的时间内尽可能全面地了解企业状况。因此,迎检团队需展现出高度的组织协调能力,确保检查过程顺畅且高效。为此,检查室内应精心配置协调员、记录员和翻译员等关键角色,他们各自承担着确保检查流程顺畅、精确记录对话内容以及实现双方无缝沟通的重任。这些专业人员需随时准备应对检察官就疫苗生产流程、质量控制措施、仓储保存等核心环节提出的深入提问,确保信息交流的准确性和专业性。同时,后室文件资料准备团队同样扮演着至关重要的角色,他们的档案管理能力和文件资料的即时送达能力将直接考验团队对检查需求的响

应速度和准备工作的完备程度。

4 结语

随着全球公共卫生挑战的日益增加,中国疫苗在国际市场上的迅速推广和应用显得尤为关键。在这个进程中,与国际接轨的药品质量管理体系成为保障疫苗质量和安全性的核心。以变更管理为例,中国疫苗制造企业通过一系列策略,显著提升变更管理的国际化水平,在确保疫苗质量和安全性的同时,提升了其在国际市场的竞争力。未来将继续深化与国际监管机构的合作,不断完善药品质量管理体系,为全球公共卫生事业做出更显著的贡献。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 金苏,郭胜楠,邱晓,等.基于疫苗管理及技术特点浅析疫苗上市后变更注册的几点特殊考虑[J].中国新药杂志,2023,32(24):2457-2462.
- [2] ICH Q10. Pharmaceutical Quality System [EB/OL]. (2008-06-04) [2024-01-22]. <https://www.cde.org.cn/ich/Web/guideIch/downloadAtt/1/5347f00503eb9a2f6a194d508e5a6cfa>.
- [3] 金苏,李敏.浅析国内外药品临床试验期间药学变更的监管及技术评价考虑[J].中国生物制品学杂志,2019,32(2):243-248.
- [4] 国家药品监督管理局药品审评中心.关于发布《临床试验期间生物制品药学研究和变更技术指导原则(试行)》和《已上市疫苗药学变更研究技术指导原则(试行)》的通告[EB/OL].(2024-06-14).[2024-09-30] <http://www.cjpi.org.cn/zryyxxw/cfdazsjg/ypspzx/webinfo/2024/07/1719734161287398.htm>.
- [5] European Union. Good Manufacturing Practice (GMP) Guidelines [EB/OL]. (2018-06-26) [2023-11-10]. <https://www.edqm.eu/en/home>.
- [6] ICH Q12. Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management [EB/OL]. (2017-11-16) [2019-11-10]. <https://www.ich.org>.
- [7] 十三届全国人民代表大会常务委员会.中华人民共和国疫苗管理法 [EB/OL]. (2019-07-02) [2020-01-22]. http://www.npc.gov.cn/npc/c2/c30834/201907/t20190702_299244.html.
- [8] 邱晓,项金忠,赵靖,等.《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则(试行)》解读[J].中国食品药品监管,2023(2):28-35.
- [9] 房静,孙冠男,邱子涵,等.ICH Q12 对我国药品批准后 CMC 变更管理的启示[J].中国医药导刊,2023,25(7):723-727.
- [10] 国家药品监督管理局.国家药监局关于发布《药品上市后变更管理办法(试行)》的公告(2021年第8号)[EB/OL].(2021-01-12) [2024-08-12]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2021/content_5602034.htm.
- [11] 国家药品监督管理局.药品生产监督管理办法[EB/OL].(2020-01-22) [2024-09-24]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-04/01/content_5498002.htm.
- [12] World Health Organization. WHO Prequalified Vaccines [EB/OL]. (2022-10-14) [2024-05-20]. <https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/prequalified-vaccines>.
- [13] WHO Expert Committee on Biological Standardization, No. 986, Annex 2 WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles [EB/OL]. (2022-10-31) [2024-05-20]. <https://www.who.int>.
- [14] WHO Expert Committee on Biological Standardization, sixty-fifth report, Annex 4 Guidelines for procedures and data requirements for changes to approved vaccines [J]. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 2015(993):1-262.
- [15] 国家市场监督管理总局.药品注册管理办法[EB/OL].(2020-01-22) [2024-01-20]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2020/content_5512563.htm.
- [16] 陈超,张景辰,陈桂良.省级药监机构视角下药品上市后变更管理研究[J].中国药事,2021,35(8):856-861.
- [17] Deavin A, Adam S, Ausborn S, et al. Path forward to optimise post-approval change management and facilitate continuous supply of medicines and vaccines of high quality worldwide: Joint position from EFPIA, IFPMA and vaccines Europe [J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2023, 57(1):7-11.

[责任编辑 解学星]