

## 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

金 苏,郭胜楠,邱 晓,郭舒杨,殷 霄,项金忠,李 敏

(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022)

**[摘要]** 上市后变更作为生物制品全生命周期管理的重要环节之一,可能给生物制品质量带来潜在影响。预防用疫苗在法规要求、产品特点、生产质控等方面与其他生物制品有所不同,因此在开展上市后变更研究和注册时存在特殊考虑。本文就疫苗产品与其他生物制品开展上市后变更进行了技术要求对比分析,提炼了疫苗上市后变更研究的若干特别考虑因素,以期对疫苗持有人做好上市后变更研究有所助益。

**[关键词]** 疫苗;上市后变更;药学;技术要求;变更注册

**[中图分类号]** R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)24-2457-06

## Several special considerations on the registration of post-approval changes for vaccines based on lifecycle management

JIN Su, GUO Sheng-nan, QIU Xiao, GUO Shu-yang, YIN Xiao, XIANG Jin-zhong, LI Min

(Center for Drug Evaluation, Nation Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

**[Abstract]** As a critical part of the lifecycle management of biological products, post-approval changes may bring potential impact on the quality of biological products. Compared with other therapeutic products, prophylactic vaccines show different emphasis on regulatory requirements, product characteristics, manufacturing quality control, etc. so there are special considerations on the research and registration of post-approval changes. Aiming to help vaccine applicants increase knowledge about post-approval changes, the technical requirements on post-approval change of vaccine products and other biological products are compared and analyzed in this paper, and some special considerations for the study of post-approval change of vaccine are refined.

**[Key words]** vaccine; post-approval change; chemical manufacturing and control; technical requirements; change of registration

预防用生物制品(疫苗)能够预防、控制疾病的发生和流行,可发挥保障公众健康、维护公共卫生安全的重要作用,其特殊的战略性及公益性是区别于其他药品的重要属性。我国于2020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,并强调疫苗持有人是对疫苗的安全性、有效性和质量可控性负责的第一责任人。由于疫苗产品广泛应用于包括婴幼儿在内的健康人群,因此对该类产品风险获益比的要求通

常更为严格。在进行疫苗上市后变更时,对于实施变更是否影响疫苗的安全性和有效性,需要结合疫苗的特点开展充分的研究。本文从法律法规制度、技术要求及变更注册流程等方面,结合审评中变更案例的提炼分析,提出了开展疫苗上市后变更的几点特殊考虑,供疫苗持有人参考,以便进一步确保疫苗变更后产品的安全、有效和质量可控。

以下将从法律法规、国内外技术指南、具体技术要求以及变更注册程序等层面进行疫苗特殊考虑的分析。

### 1 疫苗上市后变更管理相关法律法规层面的特殊考虑

我国《疫苗管理法》对疫苗上市后变更管理的法律要求与《药品管理法》基本一致,均强调了持有人对于生产工艺、生产场地和关键设备等发生变更

**[作者简介]** 金苏,女,博士研究生,副主任药师,研究方向:疫苗药理学审评。联系电话:(010)80996176,E-mail:jins@cde.org.cn。

**[通讯作者]** 李敏,女,博士研究生,主任药师,副部长,研究方向:疫苗综合审评。联系电话:(010)80996187,E-mail:lim@cde.org.cn。

的,要进行评估和验证,按要求备案或者报告。而对于变更可能影响疫苗安全性、有效性和质量可控性的,应经国家级药品监管部门批准。但在《疫苗管理法》中,则体现了对违法违规行较其他药品的惩罚从重的特点,例如:对于未按规定进行变更注册而自行实施的违法违规行为,按《疫苗管理法》对涉事企业和涉事人员的罚款金额较《药品管理法》中的数额更高(第八十一条);按《疫苗管理法》对涉事企业的监管处理手段较《药品管理法》中更严厉,包括除处罚款外还可责令停产停业整顿(第八十三条)。因此持有人进行疫苗上市后变更时,须严格按照《药品上市后变更管理办法》、《药品注册管理办法》和《疫苗生产流通管理规定》等法规要求对相关变更开展评估、论证、研究和必要的验证,特别是对于需要批准或者备案的变更,应当按程序经审核批准或者办理备案后方可实施。

《疫苗管理法》明确了疫苗生产方面的其他要求,除符合《药品管理法》规定的条件外,还要求疫苗持有人应具备疫苗生产能力、需要具备适度规模和足够的产能储备。除特殊情况外,通常疫苗极少进行委托生产,因此疫苗持有人即疫苗生产企业通常既是上市后变更的研究策划者,也是上市后变更的实施主体。疫苗持有人应以不断提升和改进疫苗生产能力和疫苗产品质量为核心开展疫苗上市后变更,在进行疫苗上市后变更时更需额外考虑在规模设施、库存储备、扩产空间及排产规划等方面提前做好充分且科学的设计。

另外,针对疫苗往往采用病原微生物进行生产的特点,《疫苗管理法》中强调了应建立健全生物安全管理制度。因此,进行疫苗上市后变更研究时应关注并严格控制变更涉及的生物安全风险。例如:对新建菌毒种库相关变更应规范菌毒种扩培、传代及建库的具体操作,加强菌毒株等病原微生物的生物安全管理;对可能影响灭活/脱毒效果的相关变更应开展全面的动力学研究和灭活/脱毒验证;对活病毒/细菌生产相关变更应关注有毒区与无毒区的生产环境保障和监测等。

疫苗上市许可人应建立健全疫苗全生命周期质量管理体系,变更管理同时涉及注册和上市后监管活动,持有人应关注变更注册流程的完结与实施变更后开展批签发工作、注册现场检查 and 药品生产质量管理规范(GMP)核查之间的衔接。我国于2002年颁布了《生物制品批签发管理办法》,并于2020

年进行了最新修订,其中对疫苗变更增设了相关条款:若疫苗上市后变更涉及生产场地变更或生产工艺重大变更的,相应批签发时中国食品药品检定研究院会按照注册标准对变更后的疫苗产品进行至少连续3批的全部项目检验,若全部项目检验均合格,则后续方可进行部分项目检验。疫苗上市后变更可根据相关规定、技术审评或审查需要适时进行生产现场核查、标准复核或样品检验。对于可能影响批签发实施的部分年度报告事项(如标准品变更等),应建立与检验机构沟通相关信息的工作机制。对于涉及GMP核查的,申请人应申请开展GMP符合性检查。

## 2 国内外疫苗上市后变更技术指南的情况

ICH、世界卫生组织(WHO)、美国FDA和欧洲EMA等组织或监管机构均发布了针对含疫苗在内的生物制品上市后变更的指南和程序<sup>[1-5]</sup>,包括变更分类和部分技术要求<sup>[6]</sup>。程序方面,对于不同分类的变更在执行层面存在不同考虑,如WHO对于疫苗的中等变更建议为事先批准管理模式。此外,部分机构已在实施可比性报告/上市后变更管理方案(comparability protocol/post-approval change management protocol, CP/PACMP)等变更降级程序。技术考虑方面,多个机构对于变更分类的前提条件中引入了研究结果因素,但美国FDA等机构在不同的分类中列举了明确的变更事项,且强调了基于平台知识、上市后生产经验积累等予以个案处理的原则,需结合CP, ICH Q12等程序一并研读。

我国在指导原则技术要求方面主要参考使用的是2021年发布的《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则(试行)》<sup>[7]</sup>。该指导原则明确说明,对于疫苗等生物制品的上市后变更,除参考本指导原则开展研究,另有规定和技术要求的也应遵照执行。因此在开展特定类型或特定事项的疫苗变更时,也要参考相关已颁布的技术指南如《疫苗生产场地变更质量可比性研究技术指导原则》和《预防用含铝佐剂疫苗技术指导原则》等<sup>[8-9]</sup>。此外,我国已于2017年正式加入ICH,接轨国际审评标准尺度,并于2022年通过了WHO新一轮升级评估标准后的国家疫苗监管体系(NRA)全面评估。因此,疫苗持有人也可参考国际相关技术指南的疫苗上市后变更研究技术要求,如WHO颁布的疫苗上市后变更技术指南、ICH Q12/Q5E指导原则等。对于技术指南中尚未涵盖的问题,还可以与国家药品监督管理局药品审评中心召开沟通交流会议进行讨论。

ICH 于 2004 年发布了 Q5E 指导原则,为评价生物制品原液或制剂生产工艺变更前后的可比性提供基本的原则。Q5E 指导原则中明确,在开展变更可比性研究时应充分收集和评估数据,证明变更前后的产品是可比的,即变更不会对生物制品的安全性和有效性产生不良影响。这种可比性并不一定意味着变更前后产品的质量属性完全等同,但变更前后应高度相似。此外,ICH 还提出进行可比性分析时,除了可结合批分析数据、检测结果外,在某些情况下还需要非临床和临床数据。以上这些技术理念与我国的指导原则要求相同。

WHO 在 2014 和 2017 年区分性地针对疫苗和治疗用生物制品分别发布了各自的上市后变更程序和技术要求的指导原则<sup>[2-3]</sup>。通过对比这 2 份技术

指南的具体内容,可以发现疫苗与治疗用生物制品的变更风险考虑和可比性研究思路和策略是高度一致的,但在一些具体变更事项的识别和判断上,疫苗品种上市后变更事项的分类和技术要求有一定的特殊性。例如:在“放宽已批准过程控制范围”的变更事项中,对治疗用生物制品的风险程度报告分类(reporting category)最高判断为中等,而相同的变更事项应用于疫苗的风险程度则最高为重大,相应需要满足的支持性技术要求(supporting data)条目也更多。此外,在改变工艺过程控制的变更事项中,WHO 对疫苗变更后的技术要求也体现出独特性,例如:明确需要提供至少 3 批商业化规模批次疫苗实时稳定性的对比数据,强调了对矩阵法、括号法等验证方式的灵活运用是可接受的。见表 1。

表 1 WHO 对于治疗用生物制品和疫苗上市后工艺或中间产物过程控制变更技术要求对比

分类	变更内容	技术要求	变更类别	技术要求
已上市治疗用生物制品	放宽已批准的过程控制限度	①~④,⑥,⑧	中等	① 提供原液关键工艺步骤和中间产物的过程控制变更的拟修订信息。② 若涉及,更新成品质量标准。③ 如采用新的检测方法,提供检测方法信息或概要。④ 如适用,提供当前和变更后过程控制检测对比表或对比信息。⑤ 以对比表格形式,提供变更前后各 1 个商业规模成品批次的批次信息、工艺过程控制及批分析定量数据(应提供分析说明)。用于可比性分析的变更前数据不必为同期生产批次数据,也可以采用历史批次数据。如有异常,需再提供后续变更后 2 个商业规模成品批次的批次信息。如适用,也可以提供缩小规模的批次数据。⑥ 以对比表格形式,提供变更前后至少各 3 个商业规模成品批次的批次信息、工艺过程控制及批分析定量数据(应提供分析说明)。⑦ 用于可比性分析的变更前数据不必为同期生产批次数据,也可以采用历史批次数据。⑧ 明确变更后过程控制检测及限度
	删除可能对整体产品质量有重大影响的过程控制检测	①,④,⑤,⑧	微小	
		①,④,⑥,⑧	中等	
已上市疫苗	放宽已批准的过程控制限度	①~⑥,⑧,⑨	重大	① 提供原液关键工艺步骤和中间产物的过程控制变更的拟修订信息。② 若涉及,更新成品质量标准。③ 如采用新的检测方法,提供检测方法信息或概要。④ 如采用新的检测方法,提供方法学验证报告。⑤ 如适用,提供当前和变更后过程控制检测对比表或对比信息。⑥ 以对比表格形式,提供变更前后至少各 3 个商业规模成品批次的批次信息、工艺过程控制及批分析定量数据(应提供分析说明)。⑦ 用于可比性分析的变更前数据不必为同期生产批次数据,也可以采用历史批次数据。⑧ 明确变更后过程控制检测及限度。⑨ 提供变更前后至少各 3 个商业规模成品批次在实时/实际温度条件下稳定性表征的关键质量属性对比。用于可比性分析的变更前数据不必为同期生产批次数据,也可以采用历史批次的稳定性研究数据。除特殊情况外,应提供覆盖至少 3 个月的稳定性数据。此外,应承诺开展实时稳定性研究,以支持成品在常规贮存条件下放置的货架期/效期,如有异常,需及时上报监管机构。若监管机构认可,可采用矩阵法、括号法、缩小规模的批次、少于 3 个批次和/或采用加速或强制降解条件的稳定性研究数据
	删除可能对整体产品质量有重大影响的过程控制检测	①,⑤,⑥,⑧,⑨	中等	
		①,⑤,⑥,⑧	重大	

### 3 疫苗上市后变更具体的特殊技术要求

3.1 生产用菌毒种子批变更的考虑 已上市治疗用生物制品绝大多数为重组蛋白产品,因此通常

生产用细胞基质主要表现为构建的细胞库<sup>[10-11]</sup>。而部分疫苗,包括减毒活疫苗、灭活疫苗产品、病毒载体疫苗或杆状病毒表达体系等,需要依赖病毒接

种和培养来扩增目的病毒抗原蛋白。因此,除了包括基于细胞库系统 (cell bank) 的生产用细胞基质外,还包括基于种子批 (seed lot) 系统的生产用毒种<sup>[12-13]</sup>。毒种的种子批系统管理通常是疫苗生产要素方面的关键点之一,因此对于疫苗种子批变更时,不应简单参考细胞库变更的研究内容,而是需要根据种子批变更特有的风险评估程度开展相应研究,提供充分的技术支持数据。

对于菌毒种种子批变更,要结合相应变更情况具体分析,包括变更事项、疫苗所用的技术路线等因素。例如:对于减毒活疫苗、灭活疫苗、病毒载体疫苗等不同技术路线中的毒种批变更存在的潜在风险可能有所不同;采用已批准的原始或主种子批按照已批准的传代水平和方式来制备新病毒种子批与延长传代代次来制备新病毒种子批的变更风险程度完全不同。开展新建病毒种子批变更时,应关注新建种子批本身的考察和检定结果,如毒种滴度、毒种基因组序列测定、毒种特性表征、遗传稳定性、外源因子质控等。在此基础上,必要时还需要分层次补充适当的疫苗生产研究验证,主要包括:适当开展变更前后的抗原理化特性、生物学活性、纯度、杂质等方面的可比性分析;相应提供多批次变更前后商业化规模生产过程中控制及放行考察结果的定量对比;进行变更前后多批次实时稳定性可比性研究等。

**3.2 佐剂变更的考虑** 佐剂是许多疫苗重要的组成部分,不同类型的疫苗采用的佐剂或佐剂系统也有明显区别,佐剂与疫苗的匹配体系较为复杂,如百白破联合疫苗中采用铝佐剂、流感疫苗中采用 MF59 佐剂以及重组带状疱疹疫苗中采用 AS01 佐剂系统。

由于不同疫苗所用佐剂、抗原等药学物质基础均存在很大差异,因此佐剂变更应具体问题具体分析,所需开展的药学研究应基于疫苗类型、佐剂特性、应用人群、变更事项、质量风险等多因素全面考虑。如果更换为新佐剂类型或更换佐剂主要成分,需要作为另一个新的疫苗品种重新申请开展临床试验。

审评中常见的佐剂变更主要包括自制佐剂原材料供应商的改变、自制佐剂生产场地或制备工艺的改变、外购佐剂供应商的改变等,均需按照相关指导原则技术要求提供佐剂工艺可比性、质量可比性及稳定性可比性研究的数据。此外,无论进行哪类佐剂变更,除了应对变更前后佐剂本身的质量变化进行评估外,还要考虑到佐剂变更导致的佐剂与抗原

间相互作用、疫苗成品纯度及杂质等质量属性、整体疫苗效力等方面的变化,应进行充分的可比性研究,以证明佐剂变更未对后续中间产物及疫苗成品的安全、有效、质量可控产生不良影响<sup>[9]</sup>。

**3.3 多联多价疫苗变更的考虑** 多联多价疫苗含有的抗原成分及辅料成分较单价单组分疫苗更复杂,相应生产场地、生产工艺方式更为复杂,该类疫苗产生关联型变更或组合型变更的可能性更大。多联多价疫苗的变更往往不是独立发生的,而是伴随着多个变更或被其他变更引发产生的<sup>[14]</sup>。这些变更除了可能影响该抗原的药学质量属性,还可能对多联多价疫苗中其他抗原成分产生影响,进而影响最终疫苗成品的整体安全和有效性。因此要考虑到多个变更对风险评估的叠加影响,总体上按照较高甚至累加的变更风险开展相关的可比性研究。例如多联多价疫苗同时进行多个中等变更时,有可能整体的变更风险程度升级为重大。

在进行多联多价疫苗的多个变更研究时,一方面,应对每项变更单独开展研究,例如涉及不同抗原生产工艺的调整,应首先结合该抗原自身类型和特性对工艺参数变化进行考察,以提供充分的调整依据。另一方面,应重点关注变更对制剂抗原相容性以及整体疫苗效力所产生的影响,例如某个抗原组分纯化工艺调整可能会导致溶液缓冲体系变化,进而导致不同抗原的相互作用发生变化,影响疫苗成品的有效性。因此多联多价疫苗重大/中等变更时,建议考虑开展非临床免疫原性方面的研究,应采用适当的动物模型,确定变更对多联多价疫苗各个单价或单组分抗原的效力或免疫原性是否有影响<sup>[15]</sup>。此外应开展变更后多联多价疫苗的稳定性和可比性分析,研究中应关注变更后制定的有效期,应当确保疫苗在其总有效期内各个组分都稳定且符合标准。

**3.4 补充开展非临床研究和临床桥接研究的考虑**

近年来,对重组蛋白类治疗用生物制品,具备了较全面的结构确证分析方法和手段,同类产品积累了越来越多关键质量属性与临床效果的相关性。同类产品的知识越来越多地应用在变更评估中,此时如果能够采用不同原理的分析项目全面证明药学水平的可比性,则无需对变更后的产品进行非临床和/或临床研究。例如:培养条件或纯化过程的改变可能导致产品糖基化谱的改变,而糖基化谱的改变可能会导致产品的人体药动学/药效学 (PK/PD) 作用发生

变化。然而,许多生产经验较为成熟、质量研究较为完备的单克隆抗体类治疗用生物制品,已经在关键临床研究阶段对定点糖基化修饰程度与体内活性开展了相关性分析,因此通过证明糖基化谱在变更前后呈现一致性,可有力支持豁免变更后产品相关的非临床和/或临床研究项目<sup>[16]</sup>。

但对于疫苗产品,由于产品化学本质较复杂,多数很难通过现有药学分析方法全面建立特定质量属性与安全性和有效性之间的直接关系,且平台知识基本仅限于同一企业的先验知识支持变更的评估,因此往往需要通过增加非临床和/或临床研究数据来支持可比性<sup>[14,17]</sup>。例如:由于疫苗类型的复杂多样,部分安全性的支持性数据很难仅凭抗原纯度或杂质含量等药学数据获得明确的判断。因此,额外要求非临床动物安全性刺激实验结果能够更好地确保变更不会增加产品的安全性风险<sup>[18-20]</sup>。通过考察免疫动物能否产生与变更前一致的免疫应答,可以帮助持有人从功能性的角度评价一些复杂变更对疫苗抗原特性产生的潜在影响<sup>[18-20]</sup>。通常疫苗产品制剂生产场地的变更<sup>[21]</sup>、冻干稳定剂或抗原保护剂含量/组分变更等均需要开展变更前后疫苗对动物局部刺激和过敏的试验结果对比以及动物体内免疫原性结果对比。

某些重大变更由于仅凭药学研究不足以判断变更可能对安全和有效性产生的影响,因此监管机构通常会要求持有人开展疫苗的临床桥接研究<sup>[22]</sup>,如减毒活疫苗变更主种子批代次、变更灭活疫苗的灭活剂类型等。我国于2019年颁布了《预防用疫苗临床可比性研究技术指导原则》<sup>[23]</sup>,明确临床桥接研究的相关要求,对涉及制剂处方和生产工艺等变更的疫苗,如果需要通过临床可比性研究进一步评价其变更可行性的,可参考该指导原则。

**3.5 注册核查和注册检验的考虑** 根据《药品注册核查检验启动工作程序》<sup>[24]</sup>,审评基于疫苗品种因素和研发生产主体合规因素对疫苗上市后变更启动注册核查做风险等级划分,涉及生产工艺或生产场地重大变更的疫苗产品品种因素均为高风险,而涉及同类变更的其他生物制品品种因素则可能为中风险。因此,疫苗进行工艺或场地重大变更经风险评估后,通常会开展注册核查。持有人可视生产计划提前做好充分的验证保障,调整排产布局,以便用更好的生产状态接受注册核查。

当变更内容包括疫苗放行检测的关键项目调整

或检验方法发生实质性变化时,则通常需要采用注册检验的方式对变更后的放行检测方案及方法学进行复核,为变更后批签发3批全检工作的顺利开展奠定良好的基础。此外,若涉及工艺或场地重大变更已启动注册核查的,通常也一并启动注册检验,以确证变更后整体疫苗的药学质量一致性。疫苗注册检验原则上需要商业规模连续生产的3批样品(原液和/或成品)。持有人在注册检验过程中,应重点关注疫苗样品批次、样品规模、样品效期、检定方法、标准范围等是否规范符合注册检验的技术要求。

#### 4 基于全生命周期的疫苗变更管理程序

持有人具有健全的质量管理体系(pharmaceutical quality system, PQS)、完备的疫苗工艺和产品知识、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。

在开展疫苗上市后变更时,持有人应首先基于完备的疫苗工艺和产品知识对变更原因、变更风险等进行充分认知和评估,拟定变更研究方案和变更验证计划。其中,完备的疫苗工艺和产品知识可来源于多个方面:如持有人查阅的同类品种已发表的科学技术文献、既往在相同平台上生产同系列疫苗品种时的生产经验、疫苗最初生产开发时的质量研究数据等。健全的质量管理体系是开展和实施疫苗上市后变更的前提和必要条件,其中包括质量风险管理和变更管理体系。持有人在变更研究、变更验证、内部变更批准、内部变更实施时,均应符合质量管理体系的要求。在变更实施后,相应变更研究、变更验证、变更生产实际情况等还会转化为持有人的工艺和产品知识。

随着疫苗变更管理理念的逐步完善,未来将会有更多先进的变更管理工具供疫苗持有人开展变更注册工作,比如在变更注册前事先和监管机构就变更管理和风险控制形成共识,从而提高疫苗上市后变更注册的灵活性和变更实施的可预测性,降低持有人由于变更所导致的疫苗短缺或资源浪费的风险,大大提高疫苗可及性,同时也可减轻持有人以及监管机构因常规、重复的疫苗变更所带来的注册和审评负担。

#### 5 结语

上市后变更研究的思路和策略并不是一成不变的,对于疫苗上市后变更应采用具体情况具体分析(case by case)的研究策略,但上市后变更的核心理念永远锚定于确保变更后疫苗的安全有效。希望通

过分析疫苗上市后变更中的特殊考虑,可以帮助持有人深入了解技术要求的重点和难点,避免对疫苗变更特殊细节研究的忽略。在遇到疫苗上市后变更特殊问题时,持有人也可积极与监管机构进行沟通交流,获得技术指导,以促进疫苗上市后变更的顺利开展。

### [ 参 考 文 献 ]

- [1] FDA. Chemistry, Manufacturing, and Controls Changes to an Approved Application; Certain Biological Products [EB/OL]. (2021-08-27). <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/chemistry-manufacturing-and-controls-changes-approved-application-certain-biological-products>.
- [2] WHO. Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotechnological products [EB/OL]. (2018-06-11). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272807>.
- [3] WHO. Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved vaccines [EB/OL]. (2015-06-01). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/173739>.
- [4] EMA. Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures [EB/OL]. (2021-05-13). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02008R1234-20210513&qid=1657204000089>.
- [5] ICH. ICHQ12. Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management [EB/OL]. (2019-11-20). <https://www.ich.org/page/qualityguidelines>.
- [6] 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.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/7ef3a0d630aea8a49186f49f31a6fd3c>.
- [8] 国家药品监督管理局药品审评中心. 食品药品监管总局关于印发疫苗生产场地变更质量可比性研究技术指导原则的通知 [EB/OL]. (2014-01-08). <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20140108120001398.html>.
- [9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局关于发布预防用含铝佐剂疫苗技术指导原则的通告 [EB/OL]. (2019-12-09). <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqgtg/20191212145901474.html>.
- [10] 齐连权, 赵靖, 韦薇, 等. 关于重组药物生产用细胞库单克隆性的审评思考 [J]. 药学学报, 2019, 54(7): 1325-1329.
- [11] 韦薇, 徐隆昌, 白玉, 等. 重组表达生物制品病毒安全性研究与评价的考虑 [J]. 中国新药杂志, 2019, 28(16): 1964-1968.
- [12] 邓燕, 朱云, 梁海孝, 等. Sabin 株脊髓灰质炎灭活疫苗毒种的遗传稳定性 [J]. 中国生物制品学杂志, 2016, 29(4): 342-347, 353.
- [13] 刘书珍, 权娅茹, 邵铭, 等. 乙型流感病毒疫苗株全基因组序列测定及其在疫苗质量控制中的应用 [J]. 中国生物制品学杂志, 2019, 32(4): 369-374, 385.
- [14] 郭舒杨, 邱晓, 金苏, 等. 已上市疫苗生产变更研究相关问题探讨 [J]. 中国生物制品学杂志, 2021, 34(8): 1013-1016.
- [15] EMA. Note for Guidance on Pharmaceutical and Biological Aspects of Combined Vaccines [EB/OL]. (1997-12-17). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-pharmaceutical-biological-aspects-combined-vaccines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-pharmaceutical-biological-aspects-combined-vaccines_en.pdf).
- [16] 徐刚领, 韦薇, 罗建辉, 等. 单抗药物 N-糖基化修饰对结构功能影响及相关药学问题考量 [J]. 药学学报, 2020, 55(6): 1345-1350.
- [17] 李敏, 高恩明, 罗建辉, 等. 疫苗生产场地变更质量可比性研究的总体思考 [J]. 中国生物制品学杂志, 2013(2): 289-291, 296.
- [18] 赵红丽, 戴龙, 杨红育, 等. 森林脑炎灭活疫苗对新西兰白兔肌肉刺激及豚鼠全身过敏试验 [J]. 实验动物科学, 2015, 32(5): 31-34.
- [19] 杨红育, 赵红丽, 戴龙, 等. 生产场地变更后双价肾综合征出血热灭活疫苗的动物安全性 [J]. 中国生物制品学杂志, 2015, 28(12): 1332-1333, 1338.
- [20] 杨二霞, 李海巍, 封晓菁, 等. 生产场地变更后甲型肝炎灭活疫苗(人二倍体细胞)的抗原特性 [J]. 中国生物制品学杂志, 2016, 29(4): 337-341.
- [21] 蔡蕾, 谢蕾, 程庆, 等. 水痘减毒活疫苗生产场地变更质量可比性研究 [J]. 微生物学免疫学进展, 2018, 46(2): 40-47.
- [22] SALAMANCA DE LA CUEVA I, PAHUD B, HUANG LM, et al. Immunogenicity and safety of porcine circovirus-free human rotavirus vaccine in healthy infants: a phase III, randomized trial [J]. *J Infect Dis*, 2020, 225(12): 2106-2115.
- [23] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局关于发布预防用疫苗临床可比性研究技术指导原则的通告 [EB/OL]. (2019-12-18). <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqgtg/20191224104601789.html>.
- [24] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《药品注册核查检验启动工作程序(试行)》的通告 [EB/OL]. (2021-12-17). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c1dd9f7df30d686a2adab91f7f34587e>.

编辑:刘卓越/接受日期:2023-11-30