美国医疗器械产品上市后变更管理研究及对我国的启示

Study on Post-approval Change Management of Medical Devices in the U.S. and Its Implications for China

李鑫悦[1,2]，崔　佳[3]，李慧琦[1,2]，蒋　蓉[1,2*]

（1. 中国药科大学药品监管科学研究院，江苏南京 211198；2. 国家药品监督管理局药品监管创新与评价重点实验室，江苏南京 211198；3. 江苏省药品监督管理局审核查验中心，江苏南京 210008）

LI Xinyue[1,2], CUI Jia[3], LI Huiqi[1,2], JIANG Rong[1,2*]

(*1. Institute of Regulatory Sciences, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198; 2. NMPA Key Lab. for Drug Regulatory Innovation and Evaluation, Nanjing 211198; 3. Center for Food and Drug Inspection of Jiangsu, Nanjing 210008*)

摘要：医疗器械产品上市后变更管理是医疗器械产品全生命周期管理的重要组成部分。该文通过系统收集和分析相关法规文件、指导原则和监管措施，从法规体系、变更分类情形和风险管理措施三方面探讨了美国医疗器械产品上市后变更管理的策略和实践。该研究参考美国经验，提出细化规范性文件、明确变更分类的决策流程、进一步探索分级分类管理模式、强化上市后监管措施并健全信息公开机制四点建议，以期为完善我国医疗器械产品上市后变更管理体系提供参考。

关键词：医疗器械；上市后变更；风险；安全监管；社会管理药学

中图分类号：R95　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2025)05-0687-07

引用：李鑫悦，崔　佳，李慧琦，等．美国医疗器械产品上市后变更管理研究及对我国的启示[J]．中国医药工业杂志，2025, 56(5): 687-693．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.05.017

医疗器械产品获批上市后，为进一步提高产品质量、满足法规和行业标准的要求或完善供应链等，常需对产品的生产设备、原材料、生产工艺、检验方法以及质量控制标准等进行变更[1]。

根据现行《医疗器械监督管理条例》《医疗器械注册与备案管理办法》《体外诊断试剂注册与备案管理办法》，医疗器械和体外诊断试剂（按医疗器械管理）的产品变更分为注册、备案和报告3种途径。根据《医疗器械生产监督管理办法》，医疗器械生产许可相关事项的变更分为生产许可变更、登记与报告3种途径。另外，无源医疗器械原材料和医疗器械软件可参考《无源医疗器械产品原材料变化评价指南》和《医疗器械软件注册审查指导原则》的分类方法及判断流程进行变更。综上所述，我国医疗器械产品上市后变更管理的基本类别和情形已有规定，并针对少数变更情形做了进一步说明。但目前尚未见医疗器械产品上市后变更的系统管理规定发布，且变更情形的分类和决策流程仍存在完善空间。

美国FDA根据风险等级由低到高将医疗器械分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ类[2]，并发布了一系列指导原则，对上市后变更管理的流程进行了详细说明，建立了较为完善的医疗器械产品上市后变更管理体系。本文通过分析FDA发布的医疗器械产品上市后变更管理的相关规定，总结其监管经验，以期为探索和完善我国医疗器械产品上市后变更体系提供一定的参考。

1　美国医疗器械产品上市后变更管理的法规框架

1.1　美国医疗器械注册分类

美国依据《联邦食品、药品和化妆品法案》（The Food, Drug and Cosmetic Act，FD&C Act）和《美国联邦法规》第21篇（Code of Federal Regulations - Title 21，21 CFR）对医疗器械进行监督管理。Ⅰ类和Ⅱ类医疗器械在不受豁免的情况下进入美国市场，需要进行上市前通告［Premarket Notification 510(k)］，获

收稿日期：2024-10-13

作者简介：李鑫悦（2001—），女，硕士研究生，专业方向：医药政策与法规。

通信作者：蒋　蓉（1985—），女，副教授，从事医药政策与法规、药事管理、药品监管等研究。

E-mail：jiangr_0_0@163.com

得许可后才可开始销售[3]。Ⅲ类医疗器械的监管最为严格，大部分需要通过上市前批准（Premarket Approval，PMA）才能进入市场，可分为传统 PMA（traditional PMA）、模块化 PMA（modular PMA）、产品开发流程（product development protocol）和人道主义设备豁免（humanitarian device exemption，HDE）4 种申请类型[4]。

1.2 美国医疗器械产品上市后变更管理的规定

根据注册途径，美国医疗器械产品上市后变更可分为通过 PMA 途径上市的医疗器械变更（以下简称“PMA 变更”）和通过 510(k) 途径上市的医疗器械变更［以下简称“510(k) 变更”］。

21 CFR 对 PMA 变更与 510(k) 变更做出了基本规定。第 814.39 条规定，在新适应证、标签、包装、灭菌程序、加工或包装的设备设施等方面，对已获得 PMA 批准的医疗器械做出影响安全性或有效性的变更之前，申请人需向 FDA 提交 PMA 补充文件。第 807.81(a)(3) 条规定，对已通过 510(k) 途径上市的医疗器械，在预期用途、设计、原材料、化学成分、能源或生产工艺等方面进行可能显著影响安全性或有效性的变更之前，需提交新的 510(k)。

此外，FDA 发布了一系列指导原则（表 1），涉及 PMA 变更与 510(k) 变更的适用情形、决策流程、提交要求和审查要求等内容，为行业和监管机构提供了清晰、全面的指导。

2 PMA 变更的管理规定

2.1 变更类别

根据风险管理原则，FDA 将 PMA 变更需提交的申请分为传统 PMA、面板追踪补充文件（panel-track supplement）、180 天补充文件（180-day supplement）、实时补充文件（real-time supplement）、特殊 PMA 补充文件—正在生效的变更（special PMA supplement–changes being effected，以下简称“特殊 PMA 补充文件”）、30 天通知（30-day notice）、生产场地变更补充文件（manufacturing site change supplement）以及定期报告（periodic reports）8 种类型。

PMA 变更申请类型的适用情形存在差异，申请人需根据变更内容进行综合评估，以确定提交的申请类型（表 2）。

2.1.1 需要补充临床或临床前数据的变更

传统 PMA、面板追踪补充文件、180 天补充文件、实时补充文件 4 种变更申请类型通常涉及补充新的临床前或临床数据，以证明安全性和有效性。其中，实时补充文件通常适用于需要有足够的临床前或动物试验支持，使用预期的、公认的测试方法或程序进行验证，且仅涉及单一学科审查的微小变化。

2.1.2 特殊 PMA 补充

申请人在进行某些提高安全性或使用安全性的标签或生产变更时（设计变更除外），可以提交特殊 PMA 补充申请，并在收到 FDA 书面批准之前实

表 1　FDA 发布的医疗器械产品上市后变更的相关指导原则（部分）

Tab.1　FDA Guidances on Post-approval Change Management of Medical Devices (Part)

类型	文件名称	发布时间	内容
PMA 变更	《对需获得 PMA 的医疗器械进行修改——PMA 补充决策流程》	2008 年 12 月	明确申请人需向 FDA 提交的文件类型
	《生产场地变更：内容和提交》	2018 年 12 月	明确提交 PMA 生产场地变更补充文件的决策步骤，以及 FDA 在批准前进行检查时应考虑的一般因素
	《关于 PMA 实时补充文件》	2019 年 12 月	明确 PMA 实时补充文件的审查流程与提交程序
	《用于制造方法或工艺变更的 30 天通知、135 天 PMA 补充和 75 天 HDE 补充》	2019 年 12 月	说明可能适用于 30 天通知的变更类型以及审查流程
	《获批 PMA 的年度报告》	2019 年 12 月	明确申请人在年度报告中应当记录的事项，以及 FDA 的审查要求
	《FDA 和行业对 PMA 的行动：对 FDA 审查时间和目标的影响》	2022 年 10 月	FDA 审查 PMA 的详细框架，包括审查时间、申请人与 FDA 之间的互动以及审查过程中的关键决策点
510(k) 变更	《何时提交 510(k) 以应对医疗器械变更》	2017 年 10 月	提供一种对已批准的医疗器械进行变更时，分析是否需要提交新 510(k) 申请的系统方法
	《何时提交 510(k) 以应对医疗器械的软件变更》	2017 年 10 月	明确在对医疗器械软件进行变更时，提交新 510(k) 申请的适用范围与关键原则

表 2 已批准 PMA 变更提交申请的要求

Tab.2 Application Requirements of Approved PMA Amendment

申请类型	适用情形	举例	临床前和临床数据要求
传统 PMA	“新”医疗器械	新适应证、新临床效果、修改体外诊断用医疗器械的分析物和适应证 / 患者群体、重大技术改造	提交新的临床前和临床数据
面板追踪补充文件	对设计或性能进行重大变更	适应证或禁忌证的变更	补充新的临床前和临床数据
180 天补充文件	对组件、材料、设计、质量标准、软件、着色剂或标签进行重大变更	操作原则、控制机制、器械设计或性能、标签、新的测试要求或验收标准的变更	补充临床前和潜在验证性临床数据
实时补充文件	微小变更	设计、软件、灭菌、包装方法、使用说明、警告、预防措施或不影响适应证或禁忌证的标签变更	补充临床前数据或动物试验数据
特殊 PMA 补充	基于新获得或之前未提交给 FDA 的安全信息，做出提高安全性而不改变有效性的变更	标签变更、质量控制或生产工艺的变更	—
30 天通知	影响安全性和有效性的制造程序或制造方法的变更	从手动变更为自动化流程、关键部件供应商的变更、过程质量控制步骤变更、灭菌工艺参数的修改	—
生产场地变更补充文件	用以制造、加工或包装医疗器械的设备或设施的变更	—	
定期报告	不影响安全性和有效性的变更	为了提供符合要求的舒适环境，调整洁净室温度下限、增加放行测试样品数量、缩小球囊浸渍工艺中允许使用的液体黏度范围等	—

施变更。FDA 更倾向于以特殊 PMA 补充文件的方式提交标签变更。在生产变更中，往往将增加质量控制或生产工艺的步骤以增强安全性但不影响有效性的变更，作为特殊 PMA 补充文件提交。

2.1.3 30 天通知

影响医疗器械的安全性和有效性，且是在制造程序或制造方法上的变更，则通过 30 天通知的方式向 FDA 提交变更申请。自 FDA 收到通知之日起 30 天后，申请人即可分销该医疗器械。然而，如果 FDA 发现 30 天通知中的信息不充分，会通知申请人转换为 135 天补充文件［21 CFR 814.39(f)］。

2.1.4 生产场地变更补充文件

生产场地的变更可通过提交生产场地变更补充文件或 30 天通知实现。如果生产地点未被批准用于开展医疗器械生产活动，则需提交生产场地变更补充文件，该补充文件类型属于 180 天 PMA 补充文件。如果属于 PMA 中已批准的地点，且进行相同或类似的生产活动，拥有相同或相似的设施，则可通过 30 天通知提交变更申请。

2.1.5 定期报告

如果是不影响医疗器械安全性或有效性的变更，申请人通过定期报告向 FDA 报告即可。与医疗器械产品文档或制造流程文档相关的简单变更，无需在年度报告中体现。例如，为明确含义而重新措辞或扩展说明、从一种语言翻译为另一种语言、纠正印刷错误、将组件信息从工程图移到其他文档中等简单变更。

2.2 PMA 相关补充申请现状

PMA 公开数据库（FDA 官网）显示，2020 至 2024 年共计有 162 条 PMA 申请及 11 289 条补充申请（图 1）。其中，30 天通知的审查过程相对简单、快捷，提交的申请最多，占补充申请总数的 65%。转为 135 天审查的申请占 4%，说明在 30 天通知申请后，有不少申请需补充更详细的数据和信息来支持变更后产品的安全性和有效性。面板追踪补充文件申请可能由于需提交新的临床数据，使用频率最低 [5]，申请数量最少，仅占 1%。

3 510(k) 变更的管理规定

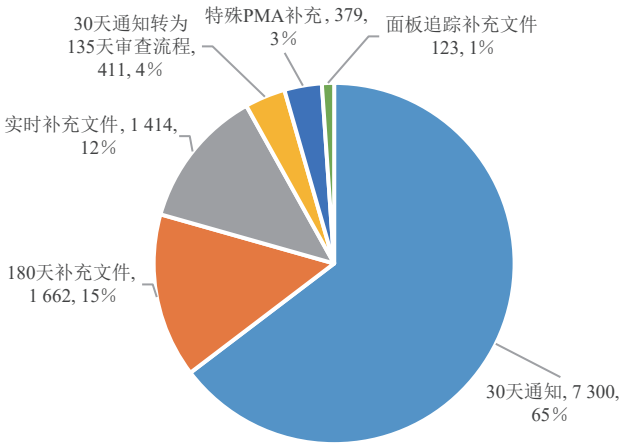
3.1 变更类型

不同于 PMA 变更存在多种类型，通过 510(k) 途径上市的医疗器械产品上市后变更形式只有重新提交新的 510(k) 这一种。2017 年 10 月，FDA 发布《何时提交 510(k) 以应对医疗器械变更》（以下简称“《510(k) 指导原则》”），为确定何时需要提交新的 510(k) 提供了更透明的决策框架。

3.2 决策流程

3.2.1 总体决策流程

《510(k) 指导原则》注重标签、技术工程或性



注：180 天补充文件包括正常与其他 180 天补充文件。

图 1　2020—2024 年各类 PMA 补充申请的数量

Fig. 1　Number of PMA Supplement Applications by Type from 2020 to 2024

能以及材料变更，提供了各情形下的决策流程图，供制造商参考（图 2）。

整个流程划分为 4 个步骤。首先，制造商需要考虑变更的目的是否能显著提高安全性或有效性。例如，显著改善临床结果、降低已知风险，以及应对不良事件等。如果是，则大概率需要提交新的 510(k)；如果不是，则进一步考虑是否有标签、技术工程或性能、材料等更改。此外，体外诊断医疗器械（*in vitro* diagnostic，IVD）需进行单独考量。

在判断变更是否显著影响安全性或有效性时，制造商需要系统地识别和分析变更可能带来的风险，并记录评估过程。如果风险评估得出的结论认为该变更无需提交新的 510(k)，仍需通过设计验证和确认活动来进一步确证这一结论。

3.2.2　标签变更的决策流程

医疗器械产品标签上的细微变更通常会产生重大影响。在使用说明、警告或预防措施等影响使用方向的标签变更时，如果是从单次使用变为可重复使用，或是从需要处方（Rx）转为非处方（OTC），则需要提交新的 510(k)；如果未涉及使用说明的变化，仅仅是增加或删除禁忌证，则在提交新的 510(k) 后即可立即实施，但 510(k) 申请需要标注“正在实施的变更”（Change Being Effected，CBE）；如

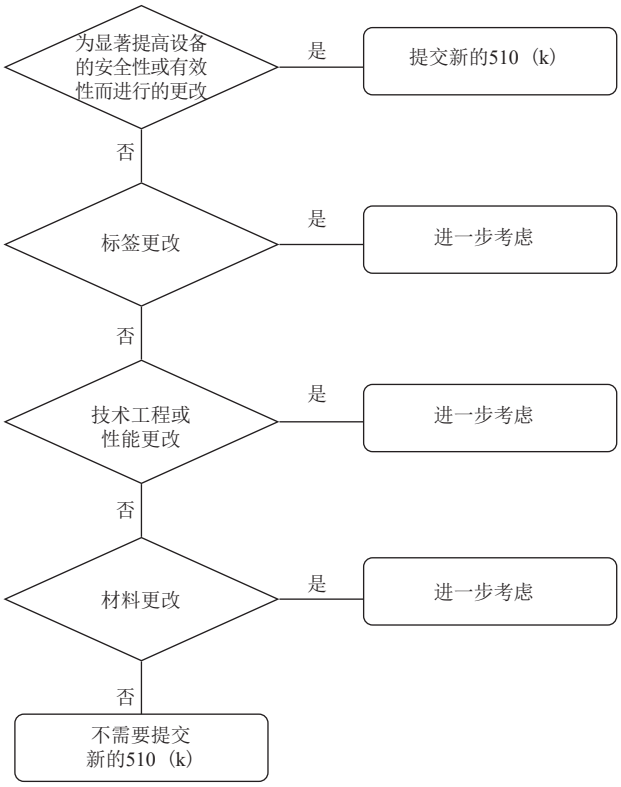


图 2　提交新的 510(k) 进行上市后变更的决策流程

Fig.2　Decision-making Process for Submitting a New 510(k) for Post-approval Changes

果变更仅是为了提高可读性或清晰度，则不用提交新的 510(k)。

3.2.3　技术工程或性能变更的决策流程

技术工程或性能变更涵盖了从微小的电路板布局到医疗器械功能控制的大幅变更这一广泛领域。

涉及控制机制、操作原理或能量类型的变更需要提交新 510(k)。灭菌、清洁或消毒方面，如果灭菌方法从 A 类（指具有长久的安全及有效使用的历史，能通过多种信息来源证明的方法）变更为 B 类（指无 FDA 认可的专用共识标准，但有开发、验证和常规控制公开信息的方法）/ 新灭菌方法，或者降低无菌保证水平（sterility assurance level，SAL）、改变提供方式，则需要提交新的 510(k)。如果变更前的 510(k) 中描述的方法或协议已无法支持包装或有效期的变更，则需要提交新的 510(k)。如果是尺寸、性能规范、无线通信、组件、附件、患者 / 用户界面等其他设计上的变化，对使用将产生重大影响或

经风险评估后识别出新的或重大的风险，或需要临床数据支持 / 验证，或确认活动中将出现意外问题，则需要提交新 510(k)。

3.2.4 材料变化的决策流程

材料变化可能导致医疗器械标签或质量规范变化。如果是材料类型、材料配方、化学成分或材料加工的变更，且更换后的材料将直接或间接接触人体组织或体液，经风险评估后发现新的或增加的生物相容性问题，则需进一步考虑类似的合法销售的医疗器械产品中是否使用了相同的材料（包括配方、加工、接触类型和持续时间等）。若是未使用过的材料，则需要提交新的 510(k)；若是已使用过的材料，但会影响性能规范，则需评估设计方面是否发生变化，以决定是否需要提交新的 510(k)。

3.2.5 IVD 的技术、工程、性能或材料变化的决策流程

IVD 有一套单独的决策流程。IVD 技术、工程、性能或材料的变更包括对试剂、测试方法或协议的更改，制造商在这类变更中应考虑标签变化对于提交新的 510(k) 决策的影响。例如，材料变化可能被视为设计变化，或可能导致取消禁忌证 / 增加新警告 / 改变检测范围的标签变化。

如果 IVD 的变更涉及工作原理的改变，或变更的定义已在特定的指导原则或分类法规中有明确，则需提交新的 510(k)。对变更后的医疗器械进行基于风险的评估后，若识别出新的风险或显著改变了现有风险，以及设计验证和 / 或确认活动中将产生任何意外的安全性或有效性问题的变更，也需提交新的 510(k)。

3.2.6 医疗器械的软件变更

2017 年 10 月，FDA 发布《何时提交 510(k) 以应对医疗器械的软件变更》，确定了医疗器械的软件（包括固件）变更时是否需要提交新的 510(k) 的决策流程。

如果软件更改仅是为了加强网络安全，对软件或医疗器械无任何其他影响，又或仅仅是为了使系统达到最近批准的医疗器械规范，则无需提交新的 510(k)。如果变更引入了新的风险，或修改后的风险控制措施可能导致现有风险发生重大改变，且在最近批准的医疗器械中未得到有效缓解，则需提交新的 510(k)。如果变更显著影响与医疗器械预期用途直接相关的临床功能或性能规范，也需提交新的 510(k)。

4 未按照要求办理变更手续的管理措施

FDA 下设医疗器械和放射健康中心（Center for Devices and Radiological Health，CDRH），负责对医疗器械进行安全、有效的监管。当医疗器械产品未按照要求办理变更手续时，CDRH 可通过多种措施控制可能或已出现的风险，包括发布医疗器械安全通信（safety communications）、发布警告信（warning letters）、召回产品等。

4.1 安全通信

FDA 发布医疗器械安全通信 [6]，目的是有效地将风险信息传递给患者、医务人员以及公众，包括医疗器械的基本信息和问题描述，FDA 采取的措施以及对使用该医疗器械的个人、照护者、医务人员和医疗机构的建议。2020 至 2024 年，FDA 共发布 91 条医疗器械安全通信，其中有 4 条描述了因制造商对医疗器械进行变更而产生的风险：2 条为注射器尺寸变更，另 2 条为全髋关节表面置换系统组件的修改与斯堪的纳维亚全踝关节置换（Scandinavian total ankle replacement，STAR）装置包装变更。

4.2 警告信

当 FDA 发现制造商严重违规时，通常以警告信的形式通知制造商。警告信中会指出违规行为，明确纠正方向和时间限期，并要求在特定时间范围内做出回应 [7]。

2020 至 2024 年，CDRH 共发出 159 件警告信。其中，27 封警告信是指出企业在缺乏许可或批准的情形下，对医疗器械产品进行了重大变更或修改，产生安全隐患；9 封涉及预期用途的重大变更或修改；4 封涉及在设计、组件、制造方法或预期用途方面的多项重大变更或修改；5 封涉及设计变更；其余则涉及标签、软件、原材料等变更。此外，有 27 封警告信指出企业在质量控制方面未对变更进行充分识别、记录和验证。

4.3 召回

当发现医疗器械有缺陷并可能对患者健康构成风险时，企业（制造商、分销商或其他责任方）应召回产品。FDA 得知企业采取召回行动时，会审查该企业的解决策略，评估产品带来的健康危害，在适当的情况下对召回行为进行分类（Ⅰ、Ⅱ或Ⅲ类）以表明相对风险程度[8]，同时确定该行为是否或可能违反 FDA 及法律要求。检索 FDA 医疗器械召回数据库的结果显示，2020 至 2024 年 FDA 共发布医疗器械召回事件 317 次，其中召回原因直接为医疗器械产品变更产生使用风险的仅有 2 次，且均为注射器尺寸变更。

5 对我国医疗器械产品上市后变更制度建设的启示

5.1 细化医疗器械产品上市后变更的规范性文件

2021 年，NMPA 发布《药品上市后变更管理办法（试行）》，明确了药品上市后变更的责任主体、变更情形、变更管理类别、变更程序、监督管理等要求。而在医疗器械领域，目前尚未有针对上市后变更的管理办法出台。建议我国进一步研究、制定针对医疗器械产品上市后变更管理的规范性文件，明确责任主体，细化变更情形，并制定变更程序与要求，为医疗器械产品的持续改进和创新提供指导。

5.2 明确变更分类的决策流程

FDA 针对 PMA 变更和 510(k) 变更发布了一系列指导原则，明确了 PMA 变更的各申请类型与 510(k) 变更的适用情形和决策流程。目前，我国仅根据“是否发生实质性变化”划分变更途径。但科技进步、原材料变化、生产过程调整等因素往往使得变更情形更加复杂[9]。因此，建议我国进一步完善医疗器械产品上市后变更管理的指导原则，明确发生实质性变化的判定依据和变更分类的决策流程，帮助申请人与监管机构科学、系统地处理变更申请。

5.3 探索分级分类的上市后变更管理模式

FDA 的审查标准随着医疗器械产品的复杂性以及对患者健康风险的影响而变化[10]。通过 PMA 上市的医疗器械产品往往具有更高的风险，所以 FDA 除了根据医疗器械分类将上市后变更划分为 PMA 变更与 510(k) 变更以外，还将 PMA 变更申请根据风险程度划分类别。目前，我国仅根据《医疗器械注册与备案管理办法》中规定的注册分类，将医疗器械产品的变更分为注册、备案和报告 3 种途径。因此，建议我国在注册变更、备案变更之下，进一步探索变更申请的分级分类管理办法，希望根据变更是否需要临床前与临床数据支持来划分变更申请类型，从而提升监管灵活性。

5.4 强化上市后监管措施，健全信息公开机制

医疗器械产品上市后变更可能会给患者带来风险，需通过一系列监管措施来保护患者[11]。FDA 采取了安全通信、警告信、召回等措施对上市后的医疗器械产品进行监督，并公开监管动态，将风险信息传递给患者、医务人员和公众。此外，FDA 建立了 510(k)、PMA、制造商和用户设施器械体验（Manufacturer and User Facility Device Experience，MAUDE）等医疗器械产品数据库，方便公众获取与了解医疗器械产品的相关信息。

我国的告诫、约谈监管方式与美国 FDA 警告信制度类似，但告诫、约谈的惩戒性和威慑性相对较弱，在监管力度和公示范围上仍有待规范[12]。另外，NMPA 虽然已建立了医疗器械数据查询数据库，但其注册、查询的分类模式并未体现出“变更”版块。因此，建议我国进一步加强医疗器械产品上市后安全监督的力度，关注医疗器械产品上市后变更带来的风险，并及时公开安全信息，最大限度地减少医疗器械产品变更对患者安全的影响。另一方面，建议我国建立并完善医疗器械数据库，尝试增加上市后变更申请的单独版块，提高变更申请的透明度，增强公众对医疗器械的安全认知。

参考文献：

[1] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布无源医疗器械产品原材料变化评价指南的通告[EB/OL]. (2020-05-13). https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-05/21/content_5513479.htm.

[2] FDA. Overview of medical device classification and reclassification [EB/OL]. (2017-12-19)[2024-07-12]. https://www.fda.gov/about-fda/cdrh-transparency/overview-medical-device-classification-and-reclassification.

[3] FDA. Premarket notification 510(k) [EB/OL]. (2023-12-05)[2024-07-12]. https://www.fda.gov/medical-devices/

premarket-submissions-selecting-and-preparing-correct-submission/premarket-notification-510k.

[4] FDA. PMA application methods [EB/OL]. (2018-09-27) [2024-07-12]. https://www.fda.gov/medical-devices/premarket-approval-pma/pma-application-methods.

[5] DUBIN J R, ENRIQUEZ J R, CHENG A L, *et al*. Risk of recall associated with modifications to high-risk medical devices approved through US food and drug administration supplements [J]. *JAMA Netw Open*, 2023, **6**(4): e237699.

[6] MARCUM Z A, GRIEND J P V, LINNEBUR S A. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults [J]. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2012, **10**(4): 264-271.

[7] FDA. About warning and close-out letters [EB/OL]. (2024-03-20) [2024-07-12]. https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/about-warning-and-close-out-letters.

[8] FDA. What is a medical device recall? [EB/OL]. (2018-09-26) [2024-07-12]. https://www.fda.gov/medical-devices/medical-device-recalls/what-medical-device-recall.

[9] AVENDAÑO G. Critical importance of multilateral studies related with adverse events in medical devices [J]. *Health Technol*, 2016, **6**: 213-227.

[10] DARROW J J, AVORN J, KESSELHEIM A S. FDA regulation and approval of medical devices: 1976−2020 [J]. *JAMA*, 2021, **326**(5): 420-432.

[11] CAUGHRON H, DHRUVA S S. Medical device modifications through premarket approval supplements-ensuring patient safety [J]. *JAMA Netw Open*, 2023, **6**(4): e237704.

[12] 程 立. 美国 FDA 警告信制度对我国药品监管工作的启示 [J]. 行政科学论坛 , 2022, **9**(8): 47-50.

