

我国药品风险管理计划和药物警戒计划的研究概况

王珊珊, 周艳丛*

华北制药金坦生物技术股份有限公司, 河北 石家庄 050035

摘要: 我国的《药物警戒质量管理规范》对药物警戒计划的定位是药品上市后风险管理计划的一部分, 与欧盟风险管理计划的理念存在差异。我国将风险管理计划按照上市前后不同阶段进行了区分, 上市前称为“临床风险管理计划”, 批准上市后将其转化为“药物警戒计划”, 而欧盟的风险管理计划关注的一直是药品的临床使用风险, 没有进行上市前后的区分。由于我国提出风险管理计划的理念较晚, 在早期时很多有药品出口业务的企业当时多数是以欧盟的风险管理计划为参考制定的, 所以当我国再提出上市后风险管理计划要求时, 很多人会有概念上的混淆。结合欧盟和我国近年来对药品风险管理计划的要求变化, 厘清药物警戒计划和风险管理计划之间的区别和联系, 以期帮助企业更好地开展上市后风险管理。

关键词: 药品风险管理计划; 药物警戒计划; 药物警戒质量管理规范; 研究概况

中图分类号: R288 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)04-0976-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.04.038

Overview of drug risk management plan and pharmacovigilance plan in China

WANG Shan-shan, ZHOU Yan-cong

NCPC GeneTech Biotechnology Co., Ltd, Shijiazhuang 050035, China

Abstract: The positioning of pharmacovigilance plans in the "Good Quality Management Practice for Pharmacovigilance" is a part of the post-marketing risk management plan (RMP) of drugs, which differs from the concept of the EU's RMP. In China, RMP are differentiated according to different stages before and after marketing. Before marketing, they are referred to as "clinical risk management plans", and after approval for marketing, they are converted into "pharmacovigilance plans." However, the EU's RMP has always focused on the clinical use risks of drugs, without distinguishing between before and after marketing. Due to the late introduction of the concept of RMP in China, many enterprises engaged in drug export business in the early years were mostly based on the EU RMP. Therefore, when China again proposed requirements for a post-market RMP, many people would have conceptual confusion. Based on the changes in requirements for drug RMP in the EU and China in recent years, this article clarifies the differences and linkages between pharmacovigilance plans and RMP, to help enterprises correctly carry out post-marketing risk management.

Key words: drug risk management plan; pharmacovigilance plan; Good Quality Management Practice for Pharmacovigilance; overview

随着《中华人民共和国药品管理法》(2019 年修订)的颁布, 国家将药物警戒制度提到一个新高度。以药品管理法为依托, 我国对药物警戒的认识和开展工作要求逐渐清晰, 尤其 2021 年 12 月 1 日正式实施的《药物警戒质量管理规范》(简称“GVP 规范”), 对药品上市许可持有人如何开展物警戒活动进行规范指导, 其中就明确了药物警戒计划的制

定和执行是药物警戒的一项关键活动。我国的 GVP 规范对药物警戒计划的定位是药品上市后风险管理计划的一部分, 即描述上市后药品安全性特征以及如何管理药品安全风险的书面文件, 与欧盟风险管理计划(RMP)的理念存在差异。我国将 RMP 按照上市前后不同阶段进行了区分, 上市前称为“临床风险管理计划”, 批准上市后将其转化为“药物

收稿日期: 2023-01-05

作者简介: 王珊珊, 女, 工程师, 本科, 从事药品注册。E-mail: wss13653210331@163.com

*通信作者: 周艳丛, 女, 工程师, 硕士, 从事药物警戒。E-mail: zhouyancong13@163.com

警戒计划”，而欧盟的 RMP 关注的一直是药品的临床使用风险，没有进行上市前后的区分。由于我国提出 RMP 的理念较晚，在早期时很多有药品出口业务的企业当时多数是以欧盟的 RMP 为参考制定的，所以当我国再提出上市后 RMP 要求时，很多人会有概念上的混淆。本文结合欧盟和我国近年来对药品 RMP 的要求变化，厘清药物警戒计划和 RMP 之间的区别和联系，以期帮助企业更好地开展上市后风险管理。

1 我国风险管理计划理念

1.1 风险管理计划概念提出

随着我国加入国际人用药品注册技术协调会 (ICH)，ICH 相关药物警戒指导原则逐渐在国内转化并适用。最早提出风险管理计划提交要求的是国家药品监督管理局药品审评中心 (简称“药审中心”) 肿瘤适应证小组于 2018 年 9 月 13 日发布的《抗肿瘤药物上市申请时风险管理计划撰写的格式与内容要求》^[1]。该指导原则依据《ICH E2E: Pharmacovigilance Planning》(药物警戒计划)^[2]起草，目的是帮助申办方撰写出内容合格、可读性强的 RMP。指导原则主要针对首次在中国递交新药注册申请的抗肿瘤药物 (包括化学药、生物制品)，其他适应症创新药、已经上市但尚未制定 RMP 的产品也可参考。此时我国开始对 RMP 提出递交要求，但适用范围仍存在一些局限。

2021 年 7 月 23 日药审中心公开征求《风险分析与管理计划撰写指导原则(征求意见稿)》意见^[3]，提出创新药物上市注册申请时撰写“风险分析与管理计划”成为必然，因国内尚无相关技术要求或行业标准可循，故起草了该指导原则，并附药物上市申请时递交的风险分析与管理计划模板供申请人参考。指导原则同样以 E2E 指导原则的要求和建议为基准，结合了中国上市许可申请审评过程中对风险评价的考虑和关注重点。明确此处的“风险”指药品临床应用过程中将会或可能会给患者带来的治疗风险，不涉及生产过程中药品质量可控性相关风险。申请人应基于药品上市前所开展的动物研究、人体临床研究中获得的有效性和安全性数据，结合适应症人群的特点，明确药品的已确认风险和潜在风险。

2022 年 1 月 6 日药审中心在对上述征求意见稿进行完善后正式发布了《“临床风险管理计划”撰写指导原则(试行)》^[4]。该试行版将指导原则的名

称进行了更改，突出了药品此阶段风险管理计划的关注方向为临床安全性。文中提出药品在获批上市后，上市许可持有人应基于“临床风险管理计划”的内容，按照相关法律法规或指导原则的要求，形成“药物警戒计划”和/或“上市后风险管理计划”，转化过程中应充分参考上市申请获批时经药审中心确认的“临床风险管理计划”，并保持相关内容的一致性和可衔接性。该指导原则第一次提到了上市申请阶段和上市后风险管理计划/药物警戒计划的关系。

1.2 临床风险管理计划撰写内容

《“临床风险管理计划”撰写指导原则(试行)》提出制定“临床风险管理计划”的目的是识别和描述药物重要的已识别风险、重要的潜在风险和重要的缺失信息，进而提出与风险相匹配的药物警戒活动和风险控制措施，以确保药品上市后在适用人群的用药过程中保持获益大于风险。“临床风险管理计划”主要包括 3 大要素，即安全性概述、药物警戒活动和风险控制措施，正文内容包含 7 个部分：药品概述、安全性概述、药物警戒活动计划、上市后有效性研究计划、风险控制措施、参考文献和附录，其中第 2 部分“安全性概述”需要撰写 5 个方面内容，即安全性概述汇总、目标适应证流行病学、重要的已识别风险、重要的潜在风险、重要的缺失信息。我国的临床风险管理计划从框架结构上虽然与欧盟风险管理计划(2.2)稍有差异，但关注点基本是相同的，都是识别药品重要的已识别、潜在风险和重要缺失信息，并制定相应药物警戒活动和风险控制措施。然而我国的临床风险管理计划对药品的风险机制、风险因素识别和风险可预防性更关注。

2 欧盟风险管理计划理念

2.1 RMP 提交要求

基于法规对药物警戒的认识和要求，欧盟于 2012 年发布《药物警戒规范指南》(Guideline on Good Pharmacovigilance Practices)，该指南共 16 个模块，其中第五模块为风险管理体系^[5-6]。《GVP 第五模块—风险管理体系指南》自制定以来，期间进行过两次修订，现行版本为 2016 年 5 月 31 日颁布实施。欧盟法规要求，自 2012 年 7 月起，所有新的上市许可申请都应包括 RMP，由于在该日期之前 RMP 的规定不是强制性的，一些未提交 RMP 的产品也授予了上市批准，但是对于这些没有制定 RMP 的产品，有一些情况 (如新的安全问题、上市许可

发生重要变化) 出现时可能需要触发启动 RMP。对于已制定 RMP 的批准上市后药品, 当药品发生变更向监管机构递交新申请时, 上市许可持有人应考虑是否需要调整 RMP, 如需要, 应将修订的 RMP 作为监管申请的一部分。从要求中看出, 上市许可申请人 (MAA) / 上市许可持有人 (MAH) 是 RMP 制定、更新、提交的主要责任人, 对 RMP 的准确性、科学性承担责任, 在产品生命周期的任何时候都可能提交新的 RMP 或进行 RMP 更新。

2.2 RMP 内容要求

药品的批准基于特定的适应症, 在获批上市阶段对评价目标人群的风险 - 收益平衡有重要意义。然而, 并非所有的不良反应和风险都会在最初的上市许可批准时被识别, 有些不良反应和风险是在上市后才被发现和确认。随着时间的推移, 对某一种药品的安全性认识不断增加或改变, RMP 也将随之更新。RMP 的目的是记录必要的风险管理过程, 以识别、描述和最小化药品的重要风险。《GVP 第五模块—风险管理体系指南》对 RMP 各部分撰写内容进行了详细指导, 内容包括 7 个部分: 产品概述、安全性特征、药物警戒计划、上市后有效性研究计划、风险最小化措施、风险管理计划摘要和附录, 其中第 2 部分“安全性特征”需要撰写 8 个模块内容, 即适应证和目标人群的流行病学、安全性问题的总结、临床试验暴露、未纳入临床试验的人群、上市后用情况、欧盟对安全特征的额外要求、已识别和潜在的风险、安全性问题的总结。

3 风险管理计划与药物警戒计划

3.1 概念上与欧盟的区别

从欧盟的风险管理计划可以看出, RMP 主要描述的是药品的临床安全性文件, 未进行上市前后的区分, 这与我国的“临床风险管理计划”从内容要求上基本是一致的。我国根据国情和风险管理特点, 提出了“药物警戒计划”这一概念, 药物警戒计划在我国主要针对的是上市后的药品安全风险文件, 其与上市前提交的“临床风险管理计划”具有衔接性, 内容上同样包括药品安全性概述、药物警戒活动和风险控制措施 3 大要素。从这里不难看出, 我国的药物警戒计划与欧盟 RMP 中第 3 部分的药物警戒计划概念上是不同的, 欧盟 RMP 第 3 部分药物警戒计划与我国提出的药物警戒活动其实是同一层意思, 均为针对识别的风险采取的常规

和额外药物警戒活动。

3.2 两者在我国定位比较

我国对药品上市后风险管理计划的定位是怎样的呢? 《中华人民共和国药品管理法》(2019 年修订) 明确要求药品上市许可持有人应当制定药品上市后风险管理计划, 主动开展药品上市后研究, 对药品的安全性、有效性和质量可控性进行进一步确证, 加强对已上市药品的持续管理^[7]。虽然从法律角度提出制定药品上市后风险管理计划的要求, 但尚无相关方面的国家层面指导性文件。2021 年 8 月 23 日山东省药品监督管理局发布了《山东省药品上市后风险管理计划撰写指南》^[8], 从药品全链条风险防控出发, 将上市前遗留风险和上市后风险统筹衔接, 将药品注册、生产、储运、使用和监管 5 个环节的风险紧密衔接。通过对 5 个环节的风险管理, 保证药品安全性、有效性和质量可控性。同时附有风险管理计划模板指导药品上市许可持有人制定和实施药品上市后风险管理计划。从该指南和 GVP 规范对药物警戒计划作为药品上市后风险管理计划的一部分的定位不难看出, 我国对药品上市后风险管理计划的关注是全方位的, 临床安全风险只是上市后风险管理的一部分。这点与欧盟和其他国家 RMP 理念是不同的, 同时我国早期发布的一些风险管理计划指导文件或文章解析^[9-15]与目前的理解也有所出入, 多将上市后风险管理计划侧重于加强药品安全监测, 即药物警戒范围管理。

3.3 风险管理计划和药物警戒计划的关联性思考

通过对我国各级发布的相关法规和指南的综合理解, 药物警戒计划和风险管理计划的关联见图 1。药物警戒关注的是药品的临床使用风险, 由于药品上市前的安全风险信息主要来源于开展的非临床和临床研究数据, 尚未涉及药品的生产和流通等环节风险, 故在药品上市申请时提交的风险管理计划主要是临床安全性方面的信息。随着药品批准上市后的规模化生产和销售, 药品生产质量风险、储运风险开始引入, 上市后风险管理计划应将各个方面可能引入的风险全部考虑进来。这与我国药品管理法中对药品上市许可持有人应当制定药品上市后风险管理计划的理念是吻合的。

药品上市后使用期间的安全风险主要体现在药物警戒计划, 但往往引起安全风险的因素是多方面的。药物警戒计划文件如果衔接的是临床期间风险管理计划, 那对于风险的识别仍侧重的是药品固

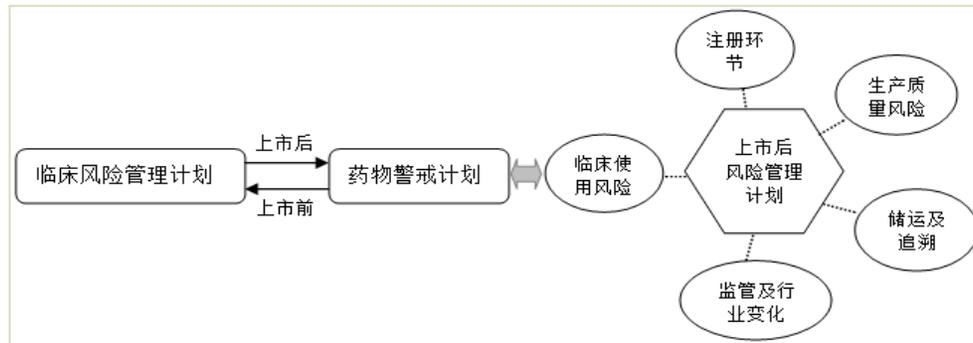


图 1 风险管理计划与药物警戒计划关联图

Fig. 1 Association chart of drug risk management plan and pharmacovigilance plan

有的风险因素。对于其他因素如产品质量、储存运输等导致的偶然性安全风险问题应纳入上市后风险管理计划。目前可以明确的是，药物警戒计划的制定和更新是由持有人的药物警戒部门来组织，但上市后风险管理计划尚未明确主导部门，持有人可选择将这项工作放到合适部门。

3.4 药物警戒计划的启动建议

我国的 GVP 规范中明确要求了药物警戒计划应基于风险评估结果，对发现存在重要风险的已上市药品，应制定并实施药物警戒计划。此处强调的风险为重要安全风险，但对于风险的重要程度目前没有明确的标准，需要持有人基于多方面因素综合进行考量和评估，包括对个体患者的影响，风险发生的频率、可预测性、可预防性和可逆性，对公众健康的潜在影响等。因为我国是近两年提出的药物警戒计划概念，对于已上市多年的产品是否需要制定药物警戒计划很多人持不同观点。

目前新药上市申请需要制定和提交风险管理计划已成为既定要求，待产品批准上市后可转化为药物警戒计划，并根据风险情况进行更新。对于已上市多年尤其风险已确定的产品，可以参考临床风险管理计划制定企业初版药物警戒计划，对产品的风险进行系统梳理，待识别到新的重要风险或拟开展安全性研究时适时更新。

4 结语

随着我国法规体系的逐步完善，对风险管理计划和药物警戒计划的定位逐渐明晰。我国将风险管理计划按照上市前后不同阶段进行了区分，上市前即药品上市许可申请阶段提交的安全性文件称为“临床风险管理计划”，批准上市后将其转化为“药物警戒计划”，这里关注的都是药品使用环节的风险情况。因为欧盟的风险管理计划关注的一直是药

品的临床使用风险，没有进行上市前后的区分，故给我国部分企业在制定药物警戒计划和上市后风险管理计划时造成一定困扰。

从药品管理法对上市许可持有人应当制定药品上市后风险管理计划的要求中可以看出，我国要求制定的上市后风险管理计划是以保证药品的安全性、有效性和质量可控性为出发点，所以必然涉及全方位的风险识别。由于我国提出风险管理计划的理念较晚，在早期时很多有药品出口业务的企业为了满足出口国的注册要求，需要制定药品的风险管理计划，而当时多数是以欧盟的风险管理计划为参考制定的。所以当我国再提出上市后风险管理计划要求时，很多人会有概念上的混淆。

从我国近年发布、更新的法规或指南可以看出，我国监管机构更加重视对药品的风险管理，对如何实施风险管理同时符合我国的国情特点进行了深入思考。企业也应不断学习、更新风险管理管理经验，努力制定符合要求的风险管理计划，加强药品上市前后风险管理。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 抗肿瘤药物上市申请时风险管理计划撰写的格式与内容要求 [EB/OL]. (2018-09-13) [2022-12-20]. <http://www.cde.org.cn/dzkw.do?method=largePage&id=314680>.
- [2] ICH. E2E Pharmacovigilance Planning. [DB/OL]. (2004-11-18) [2022-12-20]. <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>.
- [3] 国家药品监督管理局药品审评中心. 《风险分析与管理计划撰写指导原则（征求意见稿）》 [DB/OL]. (2017-07-23) [2022-12-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/81793076ad0771061c5637b03159d474>.
- [4] 国家药品监督管理局药品审评中心. “临床风险管理计划”

- 撰写指导原则（试行） [DB/OL]. (2022-01-06) [2022-12-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/77e34e30c7141b2770ddd6f80e80f9ff>.
- [5] EMA. Archive of development of good pharmacovigilance practices. [DB/OL]. [2022-12-20]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidelines-good-pharmacovigilance-practices-gvp-introductory-cover-note-last-updated-release_en.pdf.
- [6] EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices: Module V- Risk management systems (Rev. 2) [DB/OL]. (2017-03-31) [2022-12-20]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2_en.pdf.
- [7] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国药品管理法 [EB/OL]. (2019-08-26) [2022-12-20]. <https://flk.npc.gov.cn/list.html?sort=true&type=flfg&xlwj=02,03,04,05,06,07,08>.
- [8] 山东省药品监督管理局. 山东省药品上市后风险管理计划撰写指南 [DB/OL]. (2021-08-23) [2022-12-20]. http://mpa.shandong.gov.cn/art/2021/7/29/art_101797_10303385.html.
- [9] 邹丽敏, 齐玥丽, 唐凌, 等. 如何撰写符合 E2E 指导原则的新药上市后风险管理计划 [J]. 中国药物警戒, 2020, 17(11): 780-784.
- [10] 邹琛, 梁冰. 上市后药品风险管理策略的回顾与展望 [J]. 药物流行病学杂志, 2012, 21(5): 224-228.
- [11] 贾国舒, 梁毅. 日本药品上市后风险管理计划研究及对我国的启示 [J]. 中国药房, 2021, 32(19): 2305-2313.
- [12] Pierce P F. 风险管理计划 [J]. 中国药物警戒, 2009, 6(11): 695-697.
- [13] 郭倩. 上市药品的风险管理 [J]. 化学工程与装备, 2020, 11: 325-327.
- [14] 祝眉娜, 李野. 美国上市后药品风险管理及启示 [J]. 中国药物警戒, 2007, 4(6): 374-376.
- [15] 唐平. 生产企业开展药品风险管理初探 [J]. 中国药物警戒, 2008, 5(5): 268-270.

[责任编辑 解学星]