山东省药品上市后风险管理计划撰写指南

（征求意见稿）

一、目的

为指导药品上市后风险管理计划（简称药品上市后RMP）的制定和落实，根据《药品管理法》《疫苗管理法》《药品生产监督管理办法》等法律法规要求，借鉴国内外药品上市后RMP的相关规定，结合我省药品生产监管实际，制定本撰写指南。药品上市后RMP用以指导药品上市许可持有人（简称持有人）主动开展药品上市后研究，收集药品上市后全生命周期内各环节数据信息，评估可能存在的风险，及时做好风险管控，持续开展药品风险获益评估，进一步确证上市后药品的安全性、有效性和质量可控性（简称药品“三性”），加强已上市药品的持续管理，确保公众用药安全有效。

二、适用范围

本指南适用于指导山东省行政区域内的持有人对其在中华人民共和国境内上市的药品撰写药品上市后RMP，推动企业落实主体责任。本指南不具有强制性的法律约束力，仅供持有人制定药品上市后RMP时参考。持有人制定药品上市后RMP时，应首先遵守中国药品注册和监管法律法规的要求，同时参考国际和国内药品监管部门发布的其他相关技术指导原则。本指南如有与国家药品监督管理局相关规定不一致的，以国家药品监督管理局规定为准。

三、基本要求

（一）药品上市后风险管理覆盖自取得药品注册证书直到该产品退市的全生命周期。药品上市后RMP按照药品的不同环节可分为五个部分：与注册相关的风险管理、生产环节风险管理、储存运输环节风险管理、临床使用环节风险管理以及监管和行业变化引发的风险管理。

（二）原则上按品种制定药品上市后RMP ，即相同活性成分、相同剂型为同一品种。对不同规格、不同批准文号的品名相同产品，企业经评估后，可以按同一品种制定药品上市后RMP，也可根据实际按规格分别制定药品上市后RMP。

（三）原则上已上市药品均需制定药品上市后RMP，长期停产品种（市场上无有效期内的产品）可暂不制定药品上市后RMP 。长期停产品种重新启动商业化生产时，建议企业开展生产前风险检查以确证风险是否可控（附件1）。

（四）药品上市后RMP需定期进行回顾，评估当前措施的控制效果，持续改进和完善药品上市后RMP。持有人有责任保证药品的风险信息得到及时更新和沟通，并始终采取适当的风险管理工具和风险最小化措施，以确保药品的获益持续大于风险。

（五）委托其他企业开展生产、经营、药物警戒等相关活动的，持有人需在相关协议中（集团内各持有人之间以及总部和各持有人之间应当书面约定）明确药品上市后RMP 的工作要求。受托开展生产、经营、药物警戒的单位以及原辅包供应商等相关方应当积极配合持有人开展药品上市后风险管理工作。

（六）药品上市后RMP属于企业内部风险管理资料，其实施情况作为药品生产监督检查的内容。

四、RMP各环节的风险管理内容

药品上市后RMP基于对产品风险的全面分析，按照质量风险管理和产品生命周期理念，紧扣确证药品“三性”的工作目标，通过收集和评价药品自注册审评预留问题直至药品退市的全生命周期的数据信息，开展风险识别、评价、控制、回顾等管理工作，最大限度预防或降低已识别风险的发生。

（一）与注册相关的风险管理（注册部分）

注册部分主要包含注册审评预留问题、产品取得药品注册证书后至商业化生产前（简称产品落地阶段）、通过上市前的GMP符合性检查的商业化规模批次等三个方面的风险管理，具体如下：

**1.数据收集**

（1）注册审评预留问题的风险管理，包含药品上市申请时提交的风险管理计划、药品注册审批（含重大变更补充申请审批）审评结论中提出的要求。持有人应当按照上述要求开展相应的上市后研究，收集已取得的质量研究数据。

（2）产品落地阶段的风险管理。持有人在产品落地阶段收集商业化生产条件下的厂房设施/设备、原辅包及供应商信息、生产工艺控制、中间控制、质量标准、检验方法、标签等信息。风险检查报告模板见附件1。

（3）通过上市前的GMP符合性检查的商业化规模批次的风险管理。持有人应当收集与该批次相关的稳定性考察数据、销售流向、市场抽检、药物警戒等信息。

**2．数据评价**

（1）持有人应当关注附条件批准或批件中要求持续研究的工作，是否按照承诺的计划开展了相应的研究，研究的进展和结果是否符合预期的效果。

（2）持有人在商业化生产前以检查表的形式确认商业化生产前是否存在风险，确认现有的生产条件、生产工艺、质量标准等资源配置是否满足生产需要，与注册批准一致。根据已识别的风险制定风险控制措施，确保各项风险在可控的范围内方可开始商业化生产。

（3）持有人应当重点关注通过上市前的GMP符合性检查的商业化规模批次的药品生产销售、临床使用等环节的风险信息，确保相关批次药品上市后风险可控。

（二）生产环节风险管理（GMP部分）

**1.数据收集**

按照药品法律法规和GMP要求，以产品年度质量回顾分析报告为基础，收集和产品相关的原辅包、中间产品和成品检验数据、生产过程控制数据、变更、偏差、OOS/OOT/OOE（确认的）、客户投诉、产品召回、稳定性数据、不合格、返工/重新加工信息和质量退货数据。

**2．数据评价**

每批放行前按照上市放行流程审核相关数据，发现异常及时调查处理，评价对药品“三性”的影响及范围，及时采取风险控制措施。每年以产品年度质量回顾分析的形式进行统计，分析趋势，识别生产工艺控制过程中存在的风险隐患，对已识别的风险及时采取有效控制措施。

（三）储存运输环节风险管理（GSP部分）

**1.数据收集**

按照药品法律法规和GSP要求，持有人应当收集药品储存、运输过程中数据信息，供应运输链及药品追溯体系的完善性信息，包括委托开展药品储存、运输的，开展委托储存、运输前，对受托方的质量保证能力和风险管理能力评估情况；委托存储、运输冷藏冷冻药品的，对受托方的运输工具、运输方式、过程温度等有效管控情况。

**2.数据评价**

持有人应对药品储存、运输过程开展评估、验证、审核等质量管理活动，评估供应运输链及药品追溯体系的完善性，评估药品购销渠道是否流入非法渠道，评估受托方是否按照质量协议开展药品储存、运输，评价是否存在不可控的风险因素，评估对上市药品的质量安全性和可控性影响，对已识别的风险及时采取有效控制措施，确保发生质量安全风险的药品可召回、责任可追究。

（四）临床使用环节风险管理（GVP部分）

**1.信息收集**

按照药品法律法规和GVP要求，以药物警戒计划和药物警戒年度报告为基础，主要收集药品不良反应及其他与用药有关的有害反应等药物警戒信息，自发主动收集和被动反馈征集相结合。对于重大变更批准后前三批、涉及重大偏差、不良趋势等特殊放行批次产品，持有人应当重点跟踪收集药物警戒信息。

**2.信息评价**

持有人将检测的信号进行筛选、分析、评估，必要时进行风险获益评估。对于经过评估后确认的已识别风险和潜在风险，药物警戒部门应立即向药品安全委员会汇报，由持有人根据评估的情况制定相应的风险控制措施。持有人应当根据风险评估结果，对发现存在重要风险的已上市药品以及监管部门要求的，制定并实施药物警戒计划。

（五） 监管和行业变化引发的风险管理

**1.信息收集**

（1）监管部门反馈的信息：包括各类检查信息（包括注册核查、许可检查、常规检查、有因检查、其他检查等）、抽检信息、风险提示函、不良反应监测特别是聚集性信号以及监管部门反馈的评价信息如修订说明书、临床风险、产品风险获益评估、产品退市信息等。

（2）新法规/新标准/新技术引入的信息：持有人应当关注行业动态变化，如新法规发布、标准升级、新增检测技术要求、行业重大事件引发的新要求等。

**2.信息评价**

（1）监管部门反馈的信息：持有人应当积极组织相应领域专业技术人员对药监部门反馈的监督检查、药品抽检、风险提示函等信息进行充分的评估和评价，确认反馈信息对上市后药品质量的影响，评价对患者的用药安全性和有效性的影响。尤其对于药品质量影响严重的，持有人应当积极采取暂停生产和销售及召回产品等风险控制措施。

（2）新法规/新标准/新技术引入的信息：持有人应当组织相关职能部门开展相应的质量研究工作，提升药品质量，降低上市后药品质量风险。在定期药品风险评估时应当收集该品种在新标准/新技术引入后各项质量研究工作的开展情况，评价对药品质量的影响，对已识别的风险采取相应的风险控制措施

五、药品上市后RMP 实施流程

持有人首先应当对已上市药品进行风险分级，然后根据风险分级结果制定具体的实施计划，按照计划实施风险评估并输出报告，定期进行风险回顾和风险再评估。具体实施流程参见附件2。

（一）开展风险分级

**1.分级方法**

持有人应当从产品成熟度出发，综合考虑各分级项目对药品“三性”的影响，采用风险评估的方式对已上市药品进行风险分级，依风险程度将药品分为主要监测品种、次要监控品种和一般监控品种。

表1 已上市药品风险分级方法

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **分级项目** | **主要监控品种** | **次要监控品种** | **一般监控品种** |
| 生产批次（获批后所有上市批次） | N/A | 商业化生产批次＜20批次 | 商业化生产批次≥20批次 |
| 上市时间/变更补充注册批准后生产时间（评估周期内最新批准变更时间） | N/A | 上市不足一年或变更补充注册获批后不足一年 | 上市时间一年以上或变更补充注册获批后一年以上 |
| 附条件批准的产品 | 附条件批准 | 非附条件批准但需要继续完成相关研究工作的品种 | 无继续研究要求的品种 |
| 产品年度质量回顾分析 | 生产工艺控制极不稳定，发现质量严重不良趋势，工艺处于不受控状态 | 生产工艺控制基本稳定，未发现质量严重不良趋势，工艺处于基本受控状态 | 生产工艺控制稳定，质量趋势稳定，工艺受控 |
| 产品特性与储存运输条件影响 | 产品贮藏要求较高，储存运输条件（流通渠道管理）受控性差，产品质量易受到不良影响 | 产品贮藏有特殊要求，储存运输条件（流通渠道管理）基本受控，产品质量可能受到不良影响 | 产品贮藏无特殊要求，储存运输条件（流通渠道管理）受控，产品质量受到不良影响可能性不大 |
| 药物警戒活动 | 总结评价为已确认的、潜在的重大风险或重要缺失信息，未采取有效措施，且风险获益比需要重新评估的品种 | 总结评价为已确认的、潜在的重大风险或重要缺失信息，采取了一定的措施，且经评估获益大于风险的品种 | 总结评价为未发现已确认的、潜在的重大风险或重要缺失信息的品种 |
| 上市后定期风险评估后风险等级 | 产品定期风险评估等级为高风险的品种 | 产品定期风险评估等级为中风险的品种 | 产品定期风险评估等级为低的品种 |

注：（1）表中分级项目为建议项目，持有人可根据品种、剂型、管制类别以及产品知识积累等具体情况，自行调整或增设分级项目。（2）品种的风险分级按照以上所有分级项目中最高风险的分级确定其监测级别，即只要有一个分级项目符合主要监控品种，则该品种风险管理级别为主要监控。只有所有的分级项目都符合低风险，才能定义该品种为一般监控品种。

**2.年度分级。**

持有人依据上述方法所有已上市药品进行风险分级后，将分级评估结果汇总形成年度上市后药品风险评估分级表（附件3）。对于年度内新获批品种按照以上分级原则进行品种风险分级，并对上市后药品风险评估分级表进行增补。持有人每年应当根据上年度药品上市后RMP 实施情况，对年度分级评估表进行更新。

（二）制定RMP年度实施计划

持有人应当根据年度上市后药品风险评估分级表和对应的评估周期，综合上一年度药品上市后RMP 完成情况，每年4月底前制定本年度药品上市后风险管理计划实施计划表（附件4）。该计划表通常包括上市药品名称、规格、所在生产地址/生产单位/生产线、药品上市后RMP 预计完成时间、实际完成时间、跟踪人及跟踪时间、计划的修订情况等内容。年度内新增获批的品种应当及时增补列入计划表。持有人应当及时跟踪本年度内药品上市后RMP 的具体实施进度，确保按照计划完成风险评估，并将跟踪记录实际完成时间、跟踪人及跟踪时间。

（三）制定实施药品上市后RMP

**1.制定RMP。**持有人应当依据年度药品上市后RMP实施计划表，按品种或规格分别制定药品上市后RMP，明确风险降低的项目、计划采取的风险控制措施、责任人和完成时限，确保上市后药品“三性”，药品上市后RMP模板见附件5。企业可参考ICH Q9《质量风险管理》，结合自身实际情况采用不同的风险评估工具开展风险评估。风险评估工具包括但不限于：鱼骨图、危害分析和关键控制点(HACCP)、危害操作分析(HAZOP)、失败模式与影响分析(FMEA)等。风险控制措施包括常规措施和特殊措施，通常情况下每项已识别的重要风险均需要制定相应的风险控制措施。需要紧急控制的，可采取暂停药品生产、销售及召回产品等措施。

**2.实施期限。**药品上市后RMP实施期限一般为自制定计划之日起至该品种评估周期结束。各企业可结合实际自行确定药品评估周期，建议主要监控品种至少每年开展一次风险评估，次要监控品种至少每两年开展一次风险评估，一般监控品种至少每三年开展一次风险评估。实施期限内，持有人应当结合自身质量管理工作，对药品上市后RMP涉及的各环节数据信息进行收集及评价，跟踪药品上市后RMP年度完成进展，及时审核评价药品在安全、有效和质量可控方面的风险。一经发现收集的数据信息经评价存在高/中风险，则应立即启动全面风险评估，及时采取风险控制措施，并根据评估结果必要时相应调整风险评估分级（附件3）和药品上市后RMP实施计划表（附件4）。

（四）风险沟通

药品上市后RMP 确定后，持有人应当及时与相关部门人员通报风险信息及管理计划，可以在风险管理的任何阶段进行沟通交流。风险沟通的目的是知情、说服和咨询，促进所有参与者认识和理解存在的风险、严重性、可能性、可接受性及处理方法等。风险沟通一般体现在对内和对外两个方面：对内应在企业内部各相关部门相互沟通，做到信息共享，从而引起全员对药品风险的重视、关注、预防；对外应重视风险的级别、危害程度以及控制措施，应与外界沟通，如通过网络等有关媒体对外进行正面宣传，对患者和社会进行沟通。同时，应及时向监管部门及其所属技术机构沟通，争取专业机构的指导，把风险降到最低。

（五）风险评审

药品风险管理是贯穿于药品全生命周期的循环往复的过程。药品上市后RMP实施期满后，持有人应当对评估周期内药品上市后RMP 完成情况进行风险评估，审核评价各环节发现风险的等级划分、风险控制措施的有效性及改进措施计划，综合评定药品在安全、有效和质量可控方面的风险管理状况，重新制定下一评估周期药品上市后RMP，更新年度产品风险管理分级表和年度药品上市后RMP实施计划表。

表2 风险评审主要内容

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **风险评估级别** | **监控方式** | **评审内容** |
| 高 | 主要监控 | 风险措施完成情况、自发主动收集外部数据信息及被动反馈征集数据、内部质量数据和继续完成的研究工作 |
| 中 | 次要监控 | 风险措施完成情况、自发主动收集外部数据信息及被动反馈征集数据、内部质量数据和继续完成的研究工作 |
| 低 | 一般监控 | 被动反馈征集数据信息和内部质量数据 |

备注：除特殊批准外，原则上风险评审期限与该品种评估周期一致。

六、重大质量安全事件处置

重大质量安全事件一般指对社会公众生命健康造成或可能造成严重损害的且与药品质量有关的药品群体不良事件、死亡病例、抽检不合格、药品质量隐患等质量安全事件，或者监管部门监督检查和风险监测中发现的质量安全事件，以及其他严重影响公众健康的质量安全事件。持有人应当首先开展重大质量安全事件信息与药品生产质量关联性分析，经调查分析与生产质量存在相关性的，应当按照以下程序进行调查和处置。

（一）信息收集

持有人应当主动通过销售等渠道收集药品临床不良反应信息，通过热线接听、持有人直接报告药品不良反应监测系统检索、质量公告查询、投诉处理等，及时获取药品聚集性信号、死亡病例、抽检不合格、药品质量隐患等；通过产品稳定性考察、风险警示函、国内外文献报道等，获取产品质量可能存在隐患的信息。

（二）原因调查

持有人对重大质量安全事件应当及时开展调查。对于抽检不合格，应当及时与出具不合格报告的检验单位进行沟通，了解不合格的基本情况，必要时应立即进行留样检验。对于药品聚集性信号，详细了解药品不良反应聚集性事件的发生、药品批次信息、药品使用及药品的生产、储存、流通、同批次其他地区反馈等情况。对于死亡病例，应当根据国家局药品评价中心《药品不良反应/事件死亡病例调查工作指南》的要求进行调查及分析评价，研判与怀疑药品使用的关联性。

持有人应当组织开展企业内部生产、质量调查，查找分析根本原因。对于产品可能存在质量隐患的，应当详细调查质量隐患发生的原因，评估质量隐患对患者可能造成的伤害等。

（三）处置与报告

持有人应当根据可能引发危害的严重程度及时采取风险控制措施。包含但不限于以下的处置措施：

1.在事件获知后持有人应当立即通知销售部门暂停该药品的销售和使用。立即对该药品及其相关原料、辅料以及直接接触药品的包装材料和容器、相关生产线等采取封存、暂停生产等控制措施。第一时间调查药品流向，评估对患者的影响，因药品质量问题造成的伤害，企业应当协助医疗机构救治受影响的患者。

2.对于重大质量安全事件由药品缺陷导致的，持有人应当立即按照召回程序组织产品召回。

3.抽检不合格且经初步调查评估产品质量不存在质量问题的，应当及时申请启动产品复检程序。

4.企业应当根据原因调查情况，判定是否有其他批次或其他种类产品存在类似问题，及时制定并采取风险控制措施，提高产品质量，降低药品上市后的风险。

5.持有人应当立即向当地政府和承担监管职责的药品监管部门报告重大质量安全事件的基本情况、处置进展及风险控制措施。

6.持有人应当建立舆情处置应急预案，加强舆情监控监测，要做到早发现、早上报、早应对、早处置。对舆情影响进行评估并迅速做出处理，及时回应舆情关切，第一时间发布准确、权威信息，最大限度避免或减少不良影响。相关舆情处置情况应当及时向当地政府和承担监管职责的药品监管部门报告。

7.持有人应当开展风险获益评估。对于评估风险大于获益的，持有人应当主动注销药品注册证书或停止该产品生产销售。

七、参考依据：

[1]《中华人民共和国药品管理法》

[2]《中华人民共和国疫苗管理法》

[3]《药品生产监督管理办法》

[4]《药品注册管理办法 》

[5]《药物警戒质量管理规范》

[6]EMA.Guidanceon the format of the risk management plan (RMP) in the EU-in integrated format.

附件1

XXXX药品获批后商业化生产前

风险检查报告模板

一、检查目的：

XXXX药品自XXX时间获得注册批准批件，计划于XXX时间进行商业化生产，现将准备商业化生产的各项条件与注册批准的条件进行一致性核对检查，确认生产工艺、设备、物料、标准、方法等与注册批准是否一致，是否存在上市生产风险，对于存在风险的项目采取降低风险的措施。

二、检查范围

拟进行XXX药品商业化生产的生产地址/生产线、生产批量、生产厂房设施/设备、原辅包（内）生产商、原辅包质量标准及分析方法、工艺流程及过程控制、中间控制项目及方法、最终产品质量标准及分析方法、说明书及标签、工艺验证、清洁验证、操作SOP、附条件批准、批件中要求持续研究的工作、人员培训和变更情况。

三、检查结果

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 检查项目 | 检查标准 | 检查结果 | 是否存在风险 | 拟定风险控制措施 |
| 生产厂房设施/设备 | 设备的型号、规格、厂家与注册批准一致。厂房设施/设备经过确认满足生产工艺需求。 |  |  |  |
| 原辅包（内）供应商、质量标准及分析方法 | 原料（原材料）、辅料、与药品直接接触的包装材料的供应商、级别与注册批准一致，质量标准、分析方法与注册批准一致。供应商经过质量审核符合生产要求。 |  |  |  |
| 工艺流程及过程控制 | 工艺流程与注册批准一致。过程控制参数与注册批准一致。 |  |  |  |
| 中间控制项目及方法 | 中间控制项目及方法与注册批准一致。 |  |  |  |
| 最终产品质量标准及分析方法 | 最终产品的质量标准及分析方法与注册批准一致。 |  |  |  |
| 说明书及标签 | 已设计的药品说明书、标签的格式、内容与注册批准一致。 |  |  |  |
| 生产地址/生产线 | 拟商业化生产的药品所属生产地址/生产线与注册批准一致。 |  |  |  |
| 生产批量 | 生产批量与注册批准一致 |  |  |  |
| 工艺验证、清洁验证、操作SOP | 拟商业化生产的药品的工艺验证已完成且验证工艺与注册批准一致。拟商业化生产的产品的清洁验证已完成，且制定了相应规程。生产检验相关SOP已建立并经培训。 |  |  |  |
| 附条件批准 | 附条件批准的项目，按照承诺计划按时继续开展，已完成的项目结果与预期一致。 |  |  |  |
| 批件中要求持续研究的工作 | 要求商业化生产前需要完成的持续研究工作，已完成。 |  |  |  |
| 人员培训 | 拟开展生产检验相关的人员经过培训并考核合格。 |  |  |  |
| 所有变更措施 | 所有的变更措施按照批准的实施计划实施，达到预期效果。 |  |  |  |

四、检查结论及拟定风险控制措施

通过以上检查发现的风险项及采取的风险控制措施：

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 风险项目描述 | 风险控制措施 | 完成时限 | 负责部门/人员 | 完成情况描述 | 跟踪确认人/日期 |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |

五、报告批准

检查小组人员签字确认：

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 部门 |  |  |  |  |  |
| 职务 |  |  |  |  |  |
| 签字/日期 |  |  |  |  |  |

批准人签字确认：

质量负责人： 年 月 日

附件2

药品上市后RMP 工作实施流程图

分级维度

年度内新批准的品种

生产批次

已上市超过一年的品种

上市时间/变更补充注册批准后时间

风险

定期

回顾

审核

确定

风险

等级

**风险回顾后再次分级维度**

药物警戒活动

上市后定期风险评估后风险等级

已上市药品风险管理分类评估

风险管理计划实施计划

内部质量数据收集

外部信息数据收集

风险管理评估结果输出

初次风险等级分类

初次风险等级分类

产品年度质量回顾分析

药物警戒活动

附条件批准产品

产品特性与储存运输条件影响

**风险回顾后再次分级维度**

生产批次

上市时间/变更补充注册批准后时间

附条件批准产品

产品年度质量回顾分析

产品特性与储存运输条件影响

风险沟通

附件3

XX年度上市后药品风险评估分级表

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 药品名称、规格 | 所在生产地址/生产单位/生产线 | 生产批次（获批后所有上市批次） | 上市时间/变更补充注册批准后生产时间 | 附条件批准产品 | 产品年度质量回顾分析 | 药物警戒活动 | 上市后定期风险评估后风险等级 | 监控等级分级（主要监控/次要监控/一般监控） | 备注 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

分级评价人会签：

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 参与评价部门 |  |  |  |  |  |  |
| 参与评价人员 |  |  |  |  |  |  |
| 签字/日期 |  |  |  |  |  |  |

批准人

QA部门负责人： 年 月 日

质量负责人： 年 月 日

附件4

XX年度药品上市后风险管理计划实施计划表

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 药品名称、规格 | 所在生产地址/生产单位/生产线 | 药品RMP 预计完成时间 | 实际完成时间 | 跟踪人/时间 |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |

计划修订情况（简述计划修订时间、原因、主要内容）：

计划制定人会签：

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 参与制定的部门 |  |  |  |  |  |  |
| 参与制定的人员 |  |  |  |  |  |  |
| 签字/日期 |  |  |  |  |  |  |

批准人

质量负责人： 年 月 日

附件5

**XX药品上市后风险管理计划**

文 件 号：RMPXXXXXXXXXXXX–XXXX-XX

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | 部门 | 签名 | 日期 |
| 起草人 |  |  | 年 月 日 |
| 审核人 |  |  | 年 月 日 |
| 审核人 |  |  | 年 月 日 |
| 批准人 |  |  | 年 月 日 |

XX药品上市后风险管理计划

# 一、目的

根据《药品管理法》及公司药品上市后风险管理计划要求，对XX药品在上一期风险评价周期结束至今的上市情况开展风险管理评估，评价在保障药品“三性”方面存在的风险，并根据风险的高低采取相应的改进预防措施，确保公司已上市的药品安全、有效、质量可控。

# 二、范围

依据《XX年度上市后药品风险评估分级表》，该品种为XX监控级别，结合《XX年度药品上市后风险管理计划实施计划表》，开展上一期风险评价周期至今XX药品商业化生产批次在注册环节、生产环节、储存运输环节、临床时使用环节以及监管和行业变化等方面的质量风险管控。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 药品名称 | 规格 | 评价周期内生产批次数 |
|  |  |  |
|  |  |  |

# 三、小组成员及职责

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 部门 | 姓名 | 职责 |
| 1 |  |  |  |
| 2 |  |  |  |
| 3 |  |  |  |
| 4 |  |  |  |

# 四、风险因素及评估水平

从以下五个方面分别定义，最终综合评级采用最高者，其中一个维度确定为高风险，即定义为高风险。

（一）与注册相关问题的研究进展

|  |  |
| --- | --- |
| 等级 | 描述 |
| 高 | 逾期未按照要求完成研究或者不能证明其获益大于风险的。 |
| 中 | 研究工作还在既定的要求下持续进行中。 |
| 低 | 按照要求完成研究并证明药品安全、有效、质量可控。 |

（二）产品年度质量回顾分析结果

|  |  |
| --- | --- |
| 等级 | 描述 |
| 高 | 审核评价结论为工艺不受控，质量趋势不稳定，为高风险。 |
| 中 | 审核评价结论为工艺基本受控质量趋势基本稳定，工艺可以改进的为中风险。 |
| 低 | 审核评价结论为工艺受控，质量趋势稳定，工艺不需要改进的为低风险。 |

（三）储存运输及追溯体系评价结果

|  |  |
| --- | --- |
| 等级 | 描述 |
| 高 | 药品储存运输及追溯体系存在不可控的风险隐患，其风险严重影响上市的药品质量。 |
| 中 | 药品储存运输及追溯体系存在一定的风险隐患，其风险可能影响上市的药品质量。 |
| 低 | 药品储存运输及追溯体系完善，对上市的药品质量无影响。 |

（四）药物警戒活动评价结果

|  |  |
| --- | --- |
| 等级 | 描述 |
| 高 | 总结评价为已确认的、潜在的重大风险或重要缺失信息，未采取有效措施，且风险获益比需要重新评估的品种，定义为高风险。 |
| 中 | 总结评价为已确认的、潜在的重大风险或重要缺失信息，采取了一定的措施，且经评估获益大于风险的品种，定义为中风险。 |
| 低 | 总结评价为未发现已确认的、潜在的重大风险或重要缺失信息的品种，定义为低风险。 |

（五）监管和行业变化对上市后药品质量影响评价

|  |  |
| --- | --- |
| 等级 | 描述 |
| 高 | 监管和行业变化，如新法规/新标准/新技术引入，监管部门反馈的监督检查信息、抽检信息等。企业未开展相应的研究或经研究评估后确认药品质量不可控。 |
| 中 | 监管和行业变化，如新法规/新标准/新技术引入，监管部门反馈的监督检查信息、抽检信息等。初步研究评估存在潜在的风险，药品质量可能受影响。 |
| 低 | 监管和行业变化，如新法规/新标准/新技术引入，监管部门反馈的监督检查信息、抽检信息等。开展了充分的研究或评估确认药品质量可控。 |

说明：该附件是基于风险严重性优先排序的风险评估工具所做的风险评估报告实例，企业可根据自身情况选择适当的风险评估工具开展风险管理。

# 五、风险等级划分（可接受标准）

因以上五个评价维度中任何一个维度都对药品的安全性、有效性、质量可控性有直接影响，故选取任何一个维度出现高风险即定义为高风险。五个维度均为低风险才可定义为低风险，其余为中风险。

|  |  |
| --- | --- |
| 风险等级 | 可接受标准 |
| 高 | 高风险为不可接受风险，必须采取措施，降低为中等风险或低风险，并采取主要监控。 |
| 中 | 中等风险为可接受风险，建议采取措施降低风险，并进行次要监控。 |
| 低 | 低风险为可接受风险，不需要采取任何的措施，一般监控即可。 |

# 六、风险评估结果输出

通过对各环节收集的数据信息进行风险识别，对识别的风险项进行风险分析和风险评估，形成XXX药品风险综合评估结果，见下表。

表1 XX上市后药品风险识别和风险评估

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 风险评价项目 | 已识别的风险项 | 风险等级 |
| 1 | 与注册相关问题的研究进展 |  |  |
| 2 | 产品年度质量回顾分析的结果 |  |  |
| 3 | 储存运输及追溯体系评价结果 |  |  |
| 4 | 药物警戒活动评价结果 |  |  |
| 5 | 监管和行业变化对上市后药品质量影响评价 |  |  |

# 七、风险降低和接受

根据以上表1识别出的风险项和经评估确定的风险等级，针对高/中级别风险项，制定计划采取的风险控制措施。再次对采取措施后的风险进行评估，经采取措施后，所有的高/中风险项目均应降低为可控和可接受项目。

表2 对高/中等风险项目，制定风险控制措施

| 序号 | 风险项目 | 采取措施前的风险等级 | 计划采取的风险控制措施 | 计划采取风险控制措施后的风险等级 | 是否可接受 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 严重性（S） | 可能性（P） | 风险等级 |
| 1 |  |  |  |  |  |  |  |
| 2 |  |  |  |  |  |  |  |
| 3 |  |  |  |  |  |  |  |

# 八、风险评估结论

该风险评估使用风险严重性综合排序的形式，从药品注册、生产控制、储存运输、临床使用、监管及行业动态变化五个方面开展风险评估。经评估发现高风险XX项，中风险XX项，且已经制定了风险控制措施，计划采取风险控制措施后均能将风险降低至可接受水平。该评估过程代表了目前对风险最新的认知，未刻意降低风险等级。后续根据经验的积累和科学认知，持续开展风险评估来确保上市后药品安全、有效、质量可控。

# 九、风险控制措施跟踪确认情况

对表2中所列计划采取的风险控制措施，进一步明确具体责任人及计划完成时间，并跟踪确认控制措施实施情况，形成汇总表3。

表3 风险控制措施跟踪确认表

| 序号 | 需降低的风险项目 | 计划采取的风险控制措施 | 责任人 | 计划完成时间 | 措施完成情况 | 跟踪确认人及时间 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |

# 十、风险定期回顾

XXX药品经风险评估，综合风险等级为高/中/低风险，对应的监控级别为主要监控/次要监控/一般监控，风险定期回顾周期为每年/每两年/每三年。