

关于精准医学时代转变药物监管技术体系的思考

朱效德

(山东省成武县市场监督管理局, 山东 菏泽 274200)

【摘要】在新时代, 中国医药产业发展迅速, 相继研发了各种新药, 有效提高了药品治疗效果。与此同时, 也伴随着药品安全监管工作问题, 对此, 须重视健全当前的药物监管技术体系, 完善药物监管模式, 优化药品市场监管结构, 依法加强药品市场监管力度。本文将简单介绍药品安全监管意义, 系统论述精准医学时代的药物特征, 并综合探讨精准医学时代转变药物监管技术体系的方案。

【关键词】精准医学时代; 转变; 药物监管; 技术体系

从发展角度来看, 医学行业是将精准医学作为主要发展目标与方向, 在传统医学的基础上, 相继建立和完善了病理学、生理学、药理学、解剖学等体系, 在药物研制工作中, 不仅注重以植物、动物材料为主的天然药物生产, 而且高度重视研发性能安全、良好的化学药物, 严格把控其有效成分与质量标准, 加强生产过程安全管理, 优化作用机制。为了确保药品安全, 国家构建了更完善的药物监管技术体系。

一、药品安全监管意义

从基本概念来讲, “药品安全”包括“药品”与“安全”两层含义, 其中, 药品是能够预防和治疗疾病以及可以调节人体生理功能的物质, 包括各种中药材、抗生素、疫苗、血清、血液制品与中成药。“药品安全”是对药品研发、生产加工、销售与使用等整个过程实施全面监管, 力保在各项不同环节防止风险, 消除内在隐患。“药品安全”的界定标准体现在四个方面: 其一, 符合质量标准要求; 其二, 在临床应用中无差错; 其三, 不良反应程度; 其四, 药品可及性。“十三五”国家药品安全规划中明确指出了四项基本原则: 第一, 维护广大人民群众的身心健康, 满足用药安全需求; 第二, 完善药品审核批准管理制度, 加强药品安全监督管理工作, 提升监管质量; 第三, 全面做好药品研发工作, 积极创新, 努力提高药品研发质量, 确保药品安全; 第四, 全面开展药品安全监管工作, 加强监管力度, 建设更为安全的用药环境^[1]。

二、精准医学时代的药物特征

目前, “个性化”是精准医学时代的药物特征。

在新医改背景下, 为了提升疾病治愈的针对性, 医疗机构会认真研发某一类药物, 即“定制药”, 这一类药物可以诊治和预防一些罕见疾病。为了确保“定制药”的安全质量, 国家政府部门制定了一系列监管技术体系, 包括GMP规范, DNA测序技术体系、“定制药”安全评估体系等。在药物特征研究工作中, 普遍会采用DNA测序技术。举例而言, 美国有一个六岁的失明女童发育迟缓, 患有癫痫和共济失调。波士顿儿童医院神经遗传学家兼神经学家Timothy Yu对该女童的基因测序进行了分析, 发现该女童患有CLN7基因型敦氏症。基因的突变会致使表达产物错接, 进而产生出一种没有活性的溶酶体蛋白, 导致溶酶体清除废物的能力降低, 患者的大脑中的细胞废物因此越来越多, 正常脑细胞被杀死, 最终导致该女童失明, 出现癫痫与抽搐症状。Timothy Yu带领研究团队为该女童研发了“定制药”——milasen, 这种药是根据女童基因突变所设计的由22个单核苷酸共同组成的反义核苷酸, 能够与该女童的CLN7突变基因匹配, 之前错误的剪接方式得以修正, 进而生成正常状态下的溶酶体蛋白^[2]。Timothy Yu先带领研究团队为白鼠做了急性安全性试验, 将试验报告递交FDA申请批准, 经过批准后, Timothy Yu为该女童注射了milasen, 几个月后, 该女童的病情有所好转, 癫痫发作频率降低。该案例说明在精准医学时代, 会在治疗某些罕见病的过程中研发“唯一适用者的定制药”, 药物因此具有个体化特征。

另外, 精准化是精准医学时代的药物核心特征。例如在肿瘤治疗过程中, 当前已经研制了个体化肿

瘤疫苗技术，该技术兼具精准化与个体化特征，会根据每一位肿瘤患者自身的肿瘤细胞基因组的体细胞突变状况来研制用药，每位患者的用药大多只有一种，同一种药不能为多名肿瘤患者用。个体化肿瘤疫苗技术会依托新生抗原，研究多肽与 mRNA，有效治疗黑色素瘤。

三、关于精准医学时代转变药物监管技术体系的思考

（一）健全药物监管技术体系

顺应精准医学时代的发展，转变药物监管技术体系，提升药物治疗效果，加强药物安全监管力度，首先要健全药物监管技术体系，深化药物研发管理改革。在“定制药”研发生产和临床应用过程中，需要启用安全评估体系，量化五项评估指标：其一，通过应用试验来评估药物合成工艺中是否存在有害性杂质，如果存在，要将有害性杂质含量控制在安全范围内。其二，对药品的有效成分实施定性与定量分析，确保物质和量符合标准要求。其三，评估药物研发生产是否无菌、无热源。其四，通过机制验证来制定新机制。其五，结合实际需求和具体条件，做好急性与毒性验证工作。

其次，要发挥 DNA 测序技术体系的作用，对该体系进行持续优化和完善。当前个体化肿瘤疫苗用药主要分为三种形式：其一，多肽；其二，mRNA；其三，DAN。这三种药物形式的共同流程表现为先对患者的肿瘤样本与正常对照样本实施基因测序，接着分析生物信息学和体细胞的突变状况，然后，对可递呈的新生抗原实施分析，以此设计疫苗序列，研制个体化疫苗。医生为所有肿瘤患者研制的疫苗不尽相同，而分析工作流程与疫苗制备流程一致。在具体监管工作中，需要以工艺流程为监管技术重点，这样能够确保采集样本的精准性，加强样本质量控制，使基因测序和生物信息分析结果更精准，研发更有效的疫苗，控制其中的有害性杂质，确保疫苗制备技术的科学性与规范性。在多肽药物研发应用中，国内已经有多种多肽药物因为符合安全标准要求而获批上市，包括胸腺五肽、胸腺肽、利拉鲁肽和 GLP-1 等，许多医药企业已经熟练掌握了多肽生产制备技术，确保多肽序列的正确性，控制好药物的有害成分。对于 mRNA 与 DAN，医药机构会先借助 DAN 合成仪完成 DAN 序列的合成设计工作，接着，会在专业实验室做好基因重组工作，运用细胞生物或者细菌来合成 mRNA，并对

DAN 实施扩增，做好分离纯化工作，加强药物质量安全控制，确保序列的正确性，将药物中的有害性杂质含量控制到标准限值以内。

再次，要遵循 GMP 规范，该规范的英文全称是 Good Manufacturing Practice of Medical Products，即“药品生产质量管理规范”^[3]。GMP 规范针对药品的生产与质量管理制定了一系列准则，将此规范用于药品制剂的整个生产过程中，同时，深度分析在原料药品生产中会影响药品质量的主要工序。早在上世纪 60 年代，世界卫生组织就制定了“药品生产质量管理规范”。到了 80 年代，中国开始执行 GMP 规范，并制定了适合本国药品质量安全监管工作的 GMP，对国内医药企业研制的药品 GMP 实施认证与规范，确保药品生产工艺流程与质量能达标，从而有效提高了中国医药行业服务水平。进入新世纪以后，国家再次对 GMP 规范进行了完善与细化，该规范大概包括“总则”，“质量管理”（包含质量管理原则、质量保证、质量控制、质量风险管理），“机构与人员管理”（包含相关原则、关键人员管理、培训管理、人员卫生管理），“厂房设施管理”（包括相关原则、药品生产区管理、药品仓储区安全管理），“设备管理”（包括设备管理原则、设备设计与安装、设备维护与装修、设备使用和清洁管理、设备校准等），“物料与产品管理”（包括相关原则、原辅料管理、中间产品与待包装产品管理、包装材料管理、成品管理、特殊管理物料与产品等），“确认与验证”，“文件管理”（包括相关原则、质量标准管理文件、工艺规程文件、批生产记录文件、批包装记录文件等），“生产管理”（包括相关原则、防止药品生产过程中的污染与交叉污染、生产操作管理、包装操作管理），“质量控制与质量保证”，“委托生产与委托检验”，“产品发运和召回”，“自检管理”等。简而言之，遵循 GMP 规范，方能尽可能避免药品生产期间出现污染问题（包括交叉污染），努力提高药品质量。

（二）优化药品市场安全监管体制

提升药物监管技术体系应用效果，优化国内药品市场安全监管机制，首先要重视健全药品市场安全管理制度，推进监管机制改革。国内不少城市在完善和改革药品市场监管机制的过程中，成立了基层市场监管局，在基层市场监管局内，有负责药品安全监管工作的副局长，其任命有上级指派，也有

本单位任命,这样有助于实现药品市场安全监管的双重管理。在发挥基层市场监管局行政职能的同时,会对科室职能进行细化,整合行政资源,注重药品监管科室优化工作,不少城市也增设了医疗器械监管机构,为医院制剂室配置了更先进的设备,增加了更多专业人才。其次,要重视加强药品安全考核管理工作,对药品安全考核比重予以适当提升。据了解,国内已经有城市颁布了《地方党政领导干部药品安全责任清单》,对市、区、县级的党政领导干部要负责的药品安全监督管理职责进行了明确,同时,深度分析了本市药品市场安全形势,针对药品安全管理工作现存问题制定了解决对策,倡导完善药品安全考核管理制度,对药品安全分值的比重进行适当增加,进一步推进药品市场安全监管工作^[4]。再次,要重视针对药物监管技术体系转变工作制定完善的法律法规,对关于药品安全监督管理的法律条文进行整合,促进立法与执法的有效对接,依法完善药物研发生产、销售与使用规则。在进行立法期间,要结合本国国情,学习美国、日本与欧洲等国家药品安全法的经验,结合不同种类的药品(包括定制药、中药材、抗生素、疫苗、血清、血液制品与中成药等药品)在原料生产、研发加工、制备、流通销售以及医学使用环节的属性,对药品市场安全监督管理法律条文进行细化与整合。另外,必须培养一支专业监管队伍,持续优化药品市场监管结构。在监管队伍培养过程中,国家非常重视引导药品市场监管技术人员树立严格的行政执法意识,消除任意执法与人情执法思想,秉承正确的执法理念,对药品市场主体进行依法、公正监管,恪守职业道德。在药品市场监管队伍结构优化工作中,各城市会将药品研发人才、生产技术人才、销售人员、药剂师、医护人员等不同职业人才一并纳入监管队伍内,实施互相监督机制,以便于做好各环节的安全监管工作。与此同时,地方政府会积极引导药品企业与高校加强合作,从高校培养人才,借助大数据技术构建专业人才数据库,满足药物安全监管工作在不同环节对专业技术人才的需求。

(三) 创新药物监管技术手段

创新药物监管技术手段,完善监管模式,理应同步发挥药品市场行政监管、技术监管、社会监管与标准监管方法的作用。作为地方政府,在药品市场安全监管工作中,首先要注重促进各部门之间的

合作,提升药品市场监管行政力度,依法处理药品质量问题。与此同时,要重视提高药品生产加工企业和销售企业的自律意识,通过宣传教育来树立企业内部工作人员的责任感,加强他们的安全意识与职业技能,规范药品安全生产流程,严格把控药品原材料的质量,加强药品销售市场监督管理力度^[5]。在信息时代,要发挥网络技术在药物监管工作中的作用,优化网络监控手段,建立药品安全监管网络平台,促进线上监管与线下监管的有效对接,定期开展网络药品安全监管整治工作,落实专项检查理念,搭建专业的药品信息库软件系统,实现本系统全面覆盖,为每一个种类与批次的药物设置唯一的条形码,实现药物安全赋码管理。另外,要定期在药品安全监管网络平台上发布关于药物的完整信息,包括药物的特性、研发生产流程、制药企业信息等。与此同时,可以通过网络互动交流来反馈药物安全监管工作效果,进一步加强监管力度。

结束语

综上所述,顺应精准医学时代的发展,转变药物监管技术体系,加强药物安全监管力度,首先要健全药物监管技术体系,发挥DNA测序技术体系的作用,严格遵守GMP规范。其次,要重视优化国内药品市场安全监管机制,健全药品市场安全管理制度。再次,要发挥网络技术在药物监管工作中的作用,实现药物安全赋码管理。

参考文献:

- [1] 陈育文. 网格化食品药品安全监管平台的研究与设计[J]. 安阳工学院学报, 2022, (31): 93-96.
- [2] 胡颖廉. 产业安全和质量安全: 中国药品监管体制改革逻辑[J]. 社会科学战线, 2022, (24): 29-31.
- [3] 蔡万青, 孙利华, 高勇博. 我国药品安全监管效率的实证研究[J]. 现代商贸工业, 2022, (26): 10-12.
- [4] 史可佳. 药品监管法律机制研究——以“长生疫苗”事件为思考[J]. 现代商贸工业, 2019, 40(02): 133-134.
- [5] 李霞. 我国基层食品药品监管存在的主要问题及应对办法[J]. 中国卫生产业, 2018, 15(17): 162-164.

作者简介: 朱效德(1972—)男,汉族,山东成武人,大专,药师,现任职于山东省成武县市场监督管理局,研究方向为药品监管。