

以部分疫苗为例分析我国预防用生物制品的改良情况

刘志磊¹, 李洁², 高思明¹, 李小芳³, 杨建红⁴, 张辉^{5*} (1. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100038; 2. 辉瑞投资有限公司, 北京 100010; 3. 泰州医药高新技术产业园区新药申报服务中心, 泰州 225300; 4. 沈阳药科大学亦弘商学院, 北京 100027; 5. 国家药品监督管理局, 北京 100037)

摘要 目的: 以百日咳疫苗、人用狂犬病疫苗的改良情况为例, 分析监管政策对预防用生物制品技术改良的影响。方法: 通过数据分析和文献研究, 对我国已批准疫苗的技术改良情况进行分析。结果: 技术改良是促进疫苗产业发展的重要手段。结论: 监管机构需要通过政策的引导和鼓励促进疫苗的技术改良。

关键词: 疫苗; 技术改良; 监管; 百日咳疫苗; 人用狂犬病疫苗; 政策

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)01-0001-04

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.01.001

Analysis of the Improvement of Biological Products for Prevention in China Taking Some Vaccines as an Example

Liu Zhilei¹, Li Jie², Gao Enming¹, Li Xiaofang³, Yang Jianhong⁴, Zhang Hui^{5*} (1. Center for Drug Evaluation, NMPA, Beijing 100038, China; 2. Pfizer Investment Co., Ltd., Beijing 100010, China; 3. New Drug Application Service Center of Taizhou Medical New & Hi-tech Industrial Development Zone, Taizhou 225300, China; 4. Yeehong Business School of Shenyang Pharmaceutical University, Beijing 100027, China; 5. National Medical Products Administration, Beijing 100037, China)

Abstract Objective: To review the influence of regulatory policies on technical improvement of biological products for prevention taking the improvement of pertussis vaccine and human rabies vaccine as an example. **Methods:** The technical improvements in approved vaccines in China were analyzed through data analysis and literature research. **Results:** Technical improvement is an important means to promote the development of the vaccine industry. **Conclusion:** Regulatory authority should promote technical improvement of vaccines through policy guidance and encouragement.

Keywords: vaccine; technical improvement; regulatory; pertussis vaccine; human rabies vaccine; policies

从人类制造出第一支牛痘疫苗用于人类预防天花开始,至今已有数百年的历史。在疫苗研发和逐步改良的历史长河中,随着科学技术的进步,疫苗的安全性和有效性在不断提升。我国的疫苗经几代人的不懈努力,除研发出国际领先的创新疫苗(如乙型肝炎减毒活疫苗、肠道病毒71型灭活疫苗、重组埃博拉病毒病疫苗)之外,也在疫苗的更新换代方面有了较大进展。我国药品评价机构和监管机构在鼓励疫苗的更新换代,引导企业淘汰落后工艺,提升疫苗安全性和有效性及疫苗质量方面做出了积极的支持和引导^[1]。

疫苗作为一种特殊药品,其技术更新与创新同样重要,因为在原上市疫苗基础上进行技术更新,提升疫苗的安全性和有效性,对疫苗进行更新换代,使得公众有更多的受益。本文以百日咳疫苗和人用狂犬病疫苗两个较为典型案例阐释疫苗技术改良的重要价值,同时阐述监管政策对疫苗行业的影响、目前仍存在的瓶颈和初步建议,以及对未来的发展趋势进行分析。

1 以百日咳疫苗和人用狂犬病疫苗为例分析疫苗技术改良的重要价值

1.1 百日咳疫苗

人类最开始预防百日咳疾病的所有疫苗是百日咳全细胞灭活疫苗(Whole-cell Pertussis Vaccine, WP),即将百日咳菌培养后进行灭活,并进行简单的处理后配制成疫苗,虽然该疫苗的有效性很好,但接种后的不良反应较重且发生率很高,系第一代百日咳疫苗。WP虽然含有全面的抗原量,免疫保护力持久,但其安全性较差^[2],降低毒性是该类疫苗的主要方向。

20世纪90年代,我国科学家参照国外的先进技术^[3],对百日咳疫苗进行更新换代的研究,研发出无细胞百日咳疫苗(Acellular Pertussis Vaccine, AP),由于不含有百日咳细胞,在使用中大大降低了接种后的不良反应的严重程度和发生率,系第二代百日咳疫苗。但研究发现,AP产生的免疫力与WP相比会迅速衰减,且记忆免疫应答低。增加有效抗原以达到诱导免疫反应类型平衡,增强免疫保护水平的效果是该类疫苗的方向^[4]。

自20世纪末至今,欧美发达国家开始使用组分百日咳疫苗,通过纯化百日咳三组分(PT、FHA、Prn)或五组分(PT、FHA、Prn和

Fimbriae2/3、Fim2/3)抗原,按照一定比例配制成疫苗。由于疫苗中的几种保护性抗原的纯度很高,杂质很少,进一步降低了接种后的不良反应的严重程度和发生率。但其免疫持久性稍差,需要加强免疫才可以达到很好的保护效果^[5],系第三代百日咳疫苗。此类疫苗以调整免疫策略,弥补疫苗保护力衰减的缺陷,提供高效持久的保护为研发方向。

1.2 人用狂犬病疫苗

我国人用狂犬病疫苗的发展史上有几次重大的技术更新。直到20世纪90年代末期,我国使用的人用狂犬病疫苗还是粗制疫苗。所谓粗制疫苗即为狂犬病毒在地鼠肾细胞上培养,灭活后加入氢氧化铝分装制成疫苗,2 mL的注射剂量,含有大量细胞蛋白等杂质。连续注射5针,其不良反应较严重,给患者带来较大的痛苦。

20世纪90年代,我国开始进行纯化疫苗的研究,并于90年代末期获准上市。所谓纯化疫苗即为狂犬病毒在地鼠肾细胞上培养灭活后,经过澄清去除大颗粒细胞碎片,超滤浓缩和柱层析去除大部分细胞蛋白及杂质后,加氢氧化铝配制分装制成疫苗。这类疫苗每支0.5 mL,且大量细胞蛋白等杂质均被去除,其不良反应程度及不良反应率大大降低,已经基本能够被公众接受^[6]。

进入21世纪初,随着新技术的发展与更新,我国科学家和疫苗生产企业及监管部门继续进行人用狂犬病疫苗与国际疫苗接轨的研究,从两方面入手:1)人用狂犬病疫苗中不应添加氢氧化铝佐剂(国食药监注[2005]327号);2)发展疫苗的规模化产业化生产。上文中明确提出了自2005年9月1日起不再受理含有氢氧化铝佐剂的疫苗的批签发申请,疫苗生产企业应加快无氢氧化铝佐剂疫苗的申报。在监管部门的引导下,纯化疫苗去除了氢氧化铝佐剂,疫苗生产企业引进Vero细胞进行发酵罐培养,增加区带密度离心法纯化等,进一步提升了产业化产品的质量,能够满足国际标准。

人二倍体细胞狂犬病疫苗是目前国际公认的安全性与免疫原性最好的狂犬病疫苗。随着疫苗的生产工艺的创新,国产人用狂犬疫苗通过生物反应器微载体培养工艺培养人二倍体细胞,采用层析纯化工艺对疫苗进行纯化,提高了疫苗的质量指标,为人类抵抗狂犬病提供更安全、有效的防控手段^[7]。目前,我国疫苗企业还在进行高端人用狂犬

病疫苗的研究和申报,包括亚单位疫苗和基因工程重组疫苗等。

从以上两个实例不难看出,企业和监管部门主要关注的是提高疫苗产品安全性的同时,依然能保留甚至提高产品的有效性和质量可控性,特别是在控制外源性物质或细胞基质成分残留等方面,做出了较大的努力,产品质量得到较大的提升。疫苗产品的技术更新、整体质量的提升最终受益的是广大公众,其价值和意义不比创新差。在疫苗的技术改良的历史进程中,监管政策和一些法规的出台对疫苗行业的发展是起到了至关重要的作用。

2 监管政策对疫苗行业的促进或影响

我国药品监管体系建立以后,医药产业包括疫苗产业有了快速的发展。在不同时期,药品监管政策对疫苗产品的申请和批准有很大影响。1995年之前,国产疫苗获得77个批准文号;1996-2000年间,有42个批准文号;2001-2007年间,有101个批准文号;2008-2015年间,有69个批准文号^[8]。本文从如下几个方面进行初步的分析。

2.1 《中华人民共和国药典》的影响

2010年版《中华人民共和国药典》新增规定,在疫苗生产过程中只能使用一种抗生素,并对抗生素残留量、Vero细胞DNA残留量等进行了限定,抗生素残留量每剂疫苗不高于50 ng, Vero细胞DNA残留量每剂疫苗不高于100 pg^[9]。在当时,这两项规定均高于国际上主流国家药典的相关标准,尤其对人用狂犬疫苗产业化的影响较大^[10]。新规定一方面有利于疫苗整体安全性的提升,另一方面也给相关疫苗生产商带来了不小的挑战。一些外资企业的疫苗因不符合新标准而在2011-2015年间相继被取消了进口许可。

《中华人民共和国药典》对生物制品包括疫苗有特有的制造和检定规程要求,规定生产企业在批准上市时要将相关产品的原液和成品的生产过程和质量控制方法形成一个特定的批准文件,此规定对于规范生物制品,尤其是疫苗的生产和质量控制起到了积极的作用,但过于固化的生产过程不利于企业不断优化生产工艺、及时应用新技术提高产品质量。

2.2 《药品注册管理办法》及相关要求的影响

《药品注册管理办法》(药监局第28号令)的颁布^[11],对于加强疫苗注册监管、提升疫苗质量

起到了极大的促进作用。该办法明确了申报资料要求、临床试验例数要求、药物研制现场核查,规定了生产规模,增加了一些安全性的风险控制要求。国家药品监督管理局和药品审评中心随之颁布了诸多指导原则和新的技术标准,审评标准趋于更严格,风险管控更合理。

2010年12月31日,原国家药品监督管理局发布了《关于进一步加强疫苗质量安全监管工作的通知》(国食药监注[2010]498号)^[12],该通知以进一步提高疫苗质量安全保障水平为目的。涵盖推动疫苗标准提高及技术进步,确保疫苗产品质量安全,提升疫苗生产经营环节质量保障能力等方面,对我国疫苗研制、注册、生产和流通秩序等进行强化监管,通过政策调控与提高技术要求,促进工艺升级和标准提高^[13]。

3 目前仍存在的瓶颈和初步建议

我国现行注册法规上市后变更分类比较粗放,对进口药品分国家局备案和国家局批准两类,国产药品分省局备案、审批和国家局批准等多类管理方式,对于不属于法规明确规定的备案类项目但又属微小或中度变更的情形,尚无清晰的规定,这在一定程度上,限制了疫苗的技术改良,不利于行业的发展和需求。

疫苗的技术改良,除了企业积极投入外,更需要监管机构的政策扶持。建议监管部门进一步加大鼓励疫苗的技术更新,第一,给予一定的优先审评,从审评时限上予以支持,使得质量更好、安全性风险更低的产品尽早上市;第二,如能够通过可比性研究解决问题的就不需要再做临床试验,从而调动疫苗生产企业进行技术更新的积极性;第三,进一步细化完善变更类型、技术要求并明确申报路径,共同推动疫苗技术进步,推动行业发展。

4 未来趋势分析

截至2018年1月,我国共有四种疫苗产品通过WHO预认证,标志着国产疫苗的质量已经达到国际认可水平,有助于扩大我国疫苗出口量、推动我国疫苗产品进入海外市场,并带动我国疫苗产业转型升级^[14]。这些产品采用了与国际接轨的先进工艺和产品质量,无疑会推动国产疫苗的技术改良与升级^[15]。2019年6月29日,十三届全国人大常委会第十一次会议表决通过了《中华人民共和国疫苗管理法》,明确提到国家鼓励疫苗上市许可持有人加大

研制和资金投入,优化生产工艺,提升质量水平,推动疫苗技术进步。

根据近三年药品审评中心受理的疫苗临床试验申请、上市申请和批准情况来看,近年已批准上市和未来即将批准上市的国产疫苗品种中,创新型疫苗企业从品种选择到技术开发,紧追国际新型技术疫苗脚步,国内企业自主研发的创新或改良型疫苗(1类),有全球首创的重组埃博拉病毒病疫苗,四价流感病毒亚单位疫苗、甲型H7N9流感病毒裂解疫苗、重组肺炎球菌蛋白疫苗、轮状病毒灭活疫苗(Vero细胞)、重组诺如病毒双价(G I.1/G II.4)疫苗(汉逊酵母)、冻干人用皮卡狂犬病疫苗(Vero细胞)、重组肠道病毒71型疫苗(汉逊酵母)、无细胞百白破-Sabin株脊髓灰质炎联合疫苗等。其中,狂犬病疫苗仍是重复申报率较高的品种,但作为改良创新型疫苗申报,是选择了不同的表达体系,或在技术上进行了不同程度的改良提升。

5 总结

疫苗产品已经成为现代健康观点中引人注目的重要部分,对于疫苗的有效性、安全性等方面的要求也越来越高。由于历史的原因,我国市场上仍存在一些副反应大、免疫效果不够理想的品种,所以在改良细胞株和优化生产过程、使用非注射的其他给药途径、优化纯化过程、去除宿主残留等疫苗工艺改良与革新方面,还有很长的路要走。监管机构也应该采取措施,鼓励企业深入开展技术改良研究,共同推动我国疫苗质量的整体提升,让我国民众用上安全性更高、免疫效果更好的疫苗,也助于企业走向国际市场。

【致谢:本文来自亦弘商学院组织开展的“我国生物制品产品目录分析及建立我国‘紫皮书’的必要性和可行性研究课题”,该课题由国家药品监督管理局药品注册管理司委托。感谢研究期间课题委托单位及业界专家同仁给予的大力支持!】

参考文献:

[1] 常卫红,韩培,曹连之.中国新药研发与注册管理30年回顾与展望(一)—生物制品注册管理法规回顾与思考[J].中国新药杂志,2010,19(23):2127-2131.

- [2] 骆鹏,马霄.新型百日咳疫苗研究进展[J].微生物学免疫学进展,2018,46(5):97-103.
- [3] Sato Y., Kimura M., Fukumi H., et al. Development of a Pertussis Component Vaccine in Japan[J]. The Lancet, 1984, 323(8369):122-126.
- [4] Diavatopoulos D A, Edwards K M. What Is Wrong with Pertussis Vaccine Immunity?: Why Immunological Memory to Pertussis Is Failing[J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2017, 9(12):a029553.
- [5] Michael B. A New Whooping Cough Vaccine That May Prevent Colonization and Transmission[J]. Vaccines, 2017, 5(4):43.
- [6] 王传林.狂犬病疫苗研究进展[J].中华实验和临床病毒学杂志,2018,32(3):323-327.
- [7] 刘理,董关木.人二倍体细胞狂犬病疫苗研究进展[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2018,(11):1117-1120.
- [8] 刘志磊,张彦彦,李洁,等.已上市生物制品的批准情况及创新性浅析[J].中国生物制品学杂志,2018,31(10):1160-1162.
- [9] 郭中平.实施《中国药典》2010年版三部完善生物制品质量控制[J].中国药事,2010,24(7):627-630.
- [10] 李冲之,王春华,张信,等.2010年版《中国药典》的实施对人用狂犬病疫苗产业化的影响[C].2011,新型疫苗与抗体创制关键技术及质量控制研讨会.
- [11] 国家药品监督管理局.药品注册管理办法[EB/OL].(2007-10-01)[2019-06-02].<http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0053/24529.html>.
- [12] 国家药品监督管理局.关于进一步加强疫苗质量安全监管工作的通知[EB/OL].(2010-12-31)[2019-06-02].<http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0844/57856.html>.
- [13] 白鹤.对我国近年来疫苗注册监管发展的几点看法[J].药品评价,2011,8(22):8-10.
- [14] 刘志磊,张彦彦,李小芳.我国生物制品的注册历程分析[J].中国新药杂志,2018,27(21):124-127.
- [15] 樊蓉.2017疫苗创新与工艺技术论坛[J].国际生物制品学杂志,2018,41(1):49-51.

(收稿日期 2019年10月29日 编辑 范玉明)