Public Assessment report Inactivated Japanese Encephalitis Vaccine for Human Use (Vero cell) Freeze-dried Final Bulk

เลขรับที่ 1C 90009/60(NB)

เลขทะเบียนที่ 1C 12/62(NBC)

ผู้ผลิต Liaoning Cheng Da Biotechnology Co., Ltd เมือง Shenyang
ประเทศ People's Republic of China

ผู้นำเข้า บริษัท ไบโอเนท-เอเซีย จำกัด

เจ้าหน้าที่ผู้รับผิดชอบ

ภก. ปราโมทย์ อัครภานนท์

ผู้เชี่ยวชาญ

- ด้านเคมีและเภสัชกรรม
    1. ผู้อำนวยการสถาบันชีววัตถุ
    2. รศ.ดร. มณีวรรณ สุขสมทิพย์

คำขอนี้เป็นการนำเข้า Bulk ที่อยู่ในรูปแบบของเหลวเพื่อนำเข้ามาผลิตในประเทศ จึงขอใช้เอกสาร Nonclinical และ Clinical จากทะเบียนตำรับยา JEVAC ที่ได้รับอนุญาตแล้ว

โรคไข้สมองอักเสบ เจอี เกิดจากเชื้อไวรัส Japanese B Encephalitis (JE) ซึ่งอยู่ในกลุ่ม Flavivirus ผู้ที่ได้รับเชื้อส่วนใหญ่อาจจะไม่มีอาการ ส่วนที่มีอาการจะเป็นอาการไข้สูง ปวดศรีษะ คอแข็ง กระตุก สั่น มีอาการชัก อัมพาตหรือเพ้อ จนกระทั่งหมดสติ มีอัตราตายประมาณ 10-20 % ส่วนผู่ที่รอดชีวิตอาจเกิดความพิการทั้งทางร่างกายและระบบประสาท พาหะของโรคนี้คือยุงรำคาญ (Culex tritaeniorhynchus, Culex gelidus)

ในประเทศไทยมีแนวโน้มมีผู้ป่วยจากโรคนี้สูงขึ้น ทั้งจากการติดเชื้อหรือการที่สามารถตรวจสอบจำเพาะเพื่อหาสาเหตุของไข้สมองอักเสบที่มากขึ้น สำหรับวัคซีน JEVAC นี้เป็นวัคซีนชนิดเชื้อตายได้รับการพิจารณาให้จำหน่ายในประเทศจีนตั้งแต่ปี 2551

การพิจารณาด้านเคมีและเภสัชกรรม

- **Drug substance**

1. วัคซีนนี้ผลิตโดยการเพาะเลี้ยงเชื้อด้วย Perfusion culture of Vero cell with high density microcarrier in bioreactor ผ่านขบวนการทำให้เข้มข้นด้วยการกรองผ่าน 300 KD cut-off membrane และทำให้เชื้อตายโดย β-Propiolactone หลังจากนั้นทำให้บริสุทธิ์ด้วยการกรองด้วย Separose 6FF gel filtration

2. ผู้ผลิตระบุขนาดภาชนะเก็บ Purified bulk 10 ลิตร ใน Cold tank (sterile Schott bottle with blue cap) ที่ 2-8 C ไม่เกิน 3 เดือน

3. มี COA รับรองการปราศจากการปนเปื่อน BSE ตามมาตรฐานของประเทศจีน นอกจากนั้นแล้ววัตถุดิบที่ใช้เป็นการนำเข้ามาจากแหล่งผลิตที่ปราศจากการปนเปื้อน BSE

4. วัตถุดิบที่ใช้ในการผลิตมีมาตรฐานตามข้อกำหนดของประเทศจีน (The Medicine Administration Law and The Administration Law of Material and Container for Medicine Packaging) นอกจากนั้นมี COA จาก Supplier ที่มีมาตรฐานตาม ISO 9001:2008 จาก International Certificate Network and China Quality Certification Centre, Registration Certificate of Material and Containers for Medicine Packaging(Type 1) สำหรับ rubber and ampoule

5. การทดสอบ Bacterial endotoxin, Bacterial endotoxin standard ผู้ผลิตซื้อจาก NICPBP (National Institute of Control of Pharmaceutical and Biological Products, China) ซึ่งได้มีการเปรียบเทียบกับ International standard (USP endotoxin reference standard ซึ่งผลไม่แตกต่างกัน

6. มีการเพิ่มการตรวจ Identity โดยวิธี ELISA ใน Single harvest และการตรวจหา antigen content ใน Purified bulk และการตรวจสอบ residual animal serumเป็นไปตามข้อกำหนดขององค์การอนามัยโลก (WHO recommendation for JE Inactivation Vaccine for Human Use, 2007)

7. การทดสอบหา β-Propiolactone ที่ใช่ในการ Inactivate ได้มีการทดสอบและ validate วิธีการหาโดยใช้ 3 batches พบว่าเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ (Method validation for residual of β-Propiolactone, system suitability, specificity, limit of detection

8. การศึกษาหาปริมาณ Human Serum Albumin ที่ใช้เป็น Stabilizer ที่เหมาะสมมีการศึกษา 3 batches ในหลายความเข้มข้นและได้เลือกความเข้มข้นของ HSA ที่เหมาะสมในการนำไปใช้และมีการศึกษาความคงตัวของ JE Virus Harvest, JE virus inactivation, JE Virus Purification ที่ 2-8 C จนถึง day 90 ซึ่งพบว่ามีความคงตัวเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนด

9. การทดสอบ Method verification of Sterility testได้มีการ verification ข้อมูลการทดสอบตามวิธีที่กำหนดใน USP พบว่าเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนด และการทำ Process Validation มีการศึกษาข้อมูล Inactivation process, validation and test standards of cell thawing and cell amplification, validation and test standard of cell culture in bioreactor, bioreactor working parameter(pressure holding time, sterilizing time, number of the cell inoculated, MOI, Volume of virus harvest), test for Virus harvest, Validation and test standards of virus concentration, Validation and test standards of virus inactivation, Validation and test standard of purified bulk, Validation and test standard of final bulk, Validation and test standard of linkage process, Validation and key production parameter of

lyophilization, Packaging procedure and test result of finished product ทุกการทดสอบเป็นไปตามเกณฑ์

- **Drug Product**

1. มีการทดสอบหา Potency, neutralizing antibody (Determination of Potency of Inactivated JE vaccine for Human Use (Vero cell)

2. ในการวิเคราะห์ Final bulk and Finished product ได้ทำ Method Validation (Method validation verification of Potency Test on JE Vaccine for Human Use (Vero cell) by Plaque reduction neutralizing test, Verification of Analytical method for Sterility Test in Finished Product

3. Stability Study for Final Bulk มีการศึกษา Sterility, Bacteria endotoxin และ Potency พบว่าผ่านการทดสอบเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนด

4. ได้ทำการทดสอบ Total Protein Content, Residual Protein Content of Vero Cell in Finished Product และเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนด

5. การศึกษาความคงตัวมีการศึกษาทั้ง Accelerated(37 C, 60 % ± 5% R.H) และ Long term real time (2-8 C) พบว่าเป็นไปตามเกณฑ์

1. Drug Product
    a. ได้ดำเนินการทำ Process validation and Process evaluation ตามข้อกำหนดที่อ้างถึง และได้เพิ่มเติมรายละเอียดของ Validation method, validation report ในส่วนของ final bulk, final product รวมถึง ทุกการทดสอบโดยละเอียดของ final bulk, final product
    b. การควบคุมคุณภาพได้มีการทดสอบ Control of critical steps and Intermediate มีการแสดงถึงขั้นตอน การทดสอบ เกณฑ์การยอมรับและเกณฑ์การตัดสินใจ โดยมีการอ้างอิง Guideline ของ WHO อาทิเช่น WHO/BS/06.2041-Final version เป็นต้น
    c. ได้ดำเนินการทดสอบความคงตัวในขั้นตอนต่างๆ เช่นขั้นตอนที่เป็น bulk จำนวน 3 รุ่นการผลิตเช่น Purified bulk

ซึ่งเมื่อได้รวบรวมข้อมูลและการชี้แจงจากผู้รับอนุญาตแล้วมีความเห็นยอมรับได้

การพิจารณาด้านเภสัชวิทยาและพิษวิทยา

มีการศึกษา nonclinical studies สำหรับการศึกษา Primary Pharmacology (Immunogenicity) ที่ผลการศึกษายอมรับได้ โดยเป็นการศึกษา Antigenicity and Immunogenicity ใน Mice ในการกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันได้ ซึ่งสอดคล้องกับ official regulation on JE Vaccine ส่วนการศึกษาด้านพิษวิทยา เนื่องจากไม่ใช่วัคซีนใหม่จึงไม่มีการทดสอบ General toxicity แต่มีการศึกษา Carcinogenicity of Vero cells and JE virus

P3 strain ที่ใช้เป็น Production virus strain ทั้ง Primary seed lot, Master seed lot สรุปได้ว่าเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนด นอกจากนั้นแล้วมีการทดสอบ Local tolerance ในกระต่าย และ Allergenicity ใน guinea pig

จากการศึกษา nonclinical studies ทั้งหมดนี้พบว่าข้อมูลทั้งหมดและการชี้แจงของบริษัทฯยอมรับได้และข้อมูลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าวัคซีนมีความปลอดภัยสามารถยอมรับได้

การพิจารณาด้านคลินิก

1. ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกในมนุษย์ ในประเทศจีนโดยทำการศึกษาในผู้ใหญ่และเด็ก เปรียบเทียบJEVAC กับวัคซีนที่ได้ขึ้นทะเบียนแล้ว ผลการศึกษาพบว่าวัคซีนมีความปลอดภัย มีผลข้างเคียงเล็กน้อยเช่น อาการเป็นลม(Acupuncture syncope) และมีการศึกษา Neutralizing antibody มี seroconversion rate 90-93% GMT 22-24 เมื่อเปรียบเทียบมีแนวโน้มที่ดีกว่าวัคซีนเปรียบเทียบ

2. มีการศึกษาใน endemic area โดยศึกษา Primary response (Immunogenicity and safety) ผลการศึกษาพบว่ามีSafety profile ดี และ มีระดับ neutralizing antibody titer ที่ดีไม่ด้อยกว่า JE Vaccine ตัวอื่น

3. มีผลการศึกษา Immunogenicity, Safety ในเด็กไทยผลการศึกษาพบว่ามี Immunogenicity ต่อ JE ทั้ง Homologous, Heterologous strain อยู่ในระดับสูงและไม่มีผลข้างเคียงที่รุนแรง

4. เมื่อประกอบกับข้อมูลที่ชี้แจงพิจารณาแล้วเห็นว่าวัคซีนนี้มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยเพียงพอ