

Assessment report JEVAC

เลขรับที่ 1C 90007/53(NB)

เลขทะเบียนที่ 1C 24/57(NBC)

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

ผู้นำเข้า บริษัท ไบโอเนท-เอเชีย จำกัด

เจ้าหน้าที่ผู้รับผิดชอบ

ภก. ปราโมทย์ อัครภานนท์

ผู้เชี่ยวชาญ

- ด้านเคมีและเภสัชกรรม
 1. ผู้อำนวยการสถาบันชีววัตถุ
 2. รศ.ดร. มณีวรรณ สุขสมทิพย์
- ด้านเภสัชวิทยาและพิษวิทยา
 1. รศ.ดร.โสภิต ธรรมอารี
 2. รศ.ดร. นงลักษณ์ สุขวานิชย์ศิลป์
- ด้านคลินิก
 1. พญ. ปิยนิตย์ ธรรมภรณ์พิลาศ
 2. ศ.พญ. จันทพงษ์ วะสี

โรคไข้สมองอักเสบ เจอี เกิดจากเชื้อไวรัส Japanese B Encephalitis (JE) ซึ่งอยู่ในกลุ่ม Flavivirus ผู้ที่ได้รับเชื้อส่วนใหญ่อาจไม่มีอาการ ส่วนที่มีอาการจะเป็นอาการไข้สูง ปวดศีรษะ คอแข็ง กระจก สัน มีอาการชัก อัมพาตหรือเพ้อ จนกระทั่งหมดสติ มีอัตราการตายประมาณ 10-20 % ส่วนผู้ที่รอดชีวิตอาจเกิดความพิการทั้งทางร่างกายและระบบประสาท พาหะของโรคนี้คือยุงรำคาญ (*Culex tritaeniorhynchus*, *Culex gelidus*)

ในประเทศไทยมีแนวโน้มมีผู้ป่วยจากโรคนี้สูงขึ้น ทั้งจากการติดเชื้อหรือการที่สามารถตรวจสอบจำเพาะเพื่อหาสาเหตุของไข้สมองอักเสบที่มากขึ้น สำหรับวัคซีน JEVAC นี้เป็นวัคซีนชนิดเชื้อตายได้รับการพิจารณาให้จำหน่ายในประเทศไทยตั้งแต่ปี 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 รับรองการปราศจากการปนเปื้อน BSE ตามมาตรฐานของประเทศจีน นอกจากนั้นแล้ววัตถุดิบที่ใช้เป็นการนำเข้ามาจากแหล่งผลิตที่ปราศจากการปนเปื้อน BSE
4. วัตถุดิบที่ใช้ในการผลิตมีมาตรฐานตามข้อกำหนดของประเทศจีน (The Medicine Administration Law and The Administration Law of Material and Container for Medicine Packaging) นอกจากนั้นยังมี 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 serum เป็นไปตามข้อกำหนดขององค์การอนามัยโลก (WHO recommendation for JE Inactivation Vaccine for Human Use, 2007)
7. การทดสอบหา β -Propiolactone ที่ใช้ในการ 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 ซึ่งพบว่ามี ความคงตัวเป็นไปตามเกณฑ์ที่กำหนด
9. การทดสอบ Method verification of Sterility test ได้มีการ 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

10. ดึงได้กล่าวแล้วว่าวัคซีนนี้ประกอบด้วยหลาย serogroup ซึ่งมีแหล่งที่มาที่แตกต่างกันดังนี้เช่น

1. Men A polysaccharide ผลิตจาก N. meningitides Serogroup A 1 จาก Novartis Bacterial Collection โดยได้รับมาจาก Bureau of Biologics, the precursor organization to the Center for Biologics Evaluation and Research, USFDA Master seed ผลิตเมื่อปี 1997 มีการจัดเก็บไว้และมีการตรวจสอบทุก 5 ปีหลังจากนั้นนำมาเตรียมเป็น Working seed เพื่อนำไปทำการศึกษาวิจัยทางคลินิกและการทดสอบทางคุณภาพ
2. Men C polysaccharide ผลิตจาก N. meningitides C11 ที่ได้รับจาก Walter Reed Army Institute of Research, USA โดยได้เป็น Parent seed และได้เตรียมเป็น Master seed เมื่อปี 1997 มีการจัดเก็บไว้และมีการตรวจสอบทุก 5 ปีหลังจากนั้นนำมาเตรียมเป็น Working seed เพื่อนำไปทำการศึกษาวิจัยทางคลินิกและการทดสอบทางคุณภาพ
3. Men W-135 ผลิตจาก N. meningitides ได้รับมาจาก Bureau of International Vaccine Affair Rijks Institute Netherland, Parent seed และได้เตรียมเป็น Master seed เมื่อปี 1997 มีการจัดเก็บไว้และมีการตรวจสอบทุก 5 ปี

4. Men Y polysaccharide ผลิตจาก N. meningitides Y ได้รับมาจาก Bureau of International Vaccine Affair Rijks Institute Netherland โดยได้เป็น Parent seed และได้เตรียมเป็น Master seed เมื่อปี 1997 มีการจัดเก็บไว้และมีการตรวจสอบทุก 5 ปีหลังจากนั้นนำมาเตรียมเป็น Working seed เพื่อนำไปทำการศึกษาวิจัยทางคลินิกและการทดสอบทางคุณภาพ
5. CRM₁₉₇ ผลิตจาก Corynebacterium diphtheria C7 B 197 ได้รับมาจาก Pappenheimer's group at Harvard University
 11. กระบวนการผลิต ในแต่ละ serotype จะมีกระบวนการผลิตที่เหมือนกันตาม flowchart ที่แนบมาโดยทำขั้นตอน Fermentation ใน Falsk ที่บรรจุ sterile base medium แล้วค่อยเติม Formaldehyde จากนั้นทำการเขย่า ปั่นและกรอง ได้เป็น crude polysaccharide (Humid paste) หลังจากนั้นจึงนำมา purified โดย ethanol 96% กรองและปั่นแยกแล้วทำให้แห้งๆ ได้เป็น Purified polysaccharide
 12. CRM₁₉₇ ทำขั้นตอน fermentation ใน falsk ที่บรรจุ CY medium plus supplement และ maltose หลังจากนั้นนำมาปั่นและกรองเพื่อเก็บส่วน supernatant และทำการ purified โดยใช้ Ion exchange column chromatography แล้วนำมากรองอีกครั้ง
 13. Quality Control of Drug substance
 - a. ได้มีการควบคุมคุณภาพ ในทุก serotype อาทิเช่นการตรวจ Identity and specificity, Kd, Protein concentration, Nucleic acid, Dry weight, Phosphorous, O-acetyl, Endotoxin
 - b. ได้ดำเนินการทำ Analytical procedure, Validation of Analytical procedure, batch analysis การกำหนด specification ได้จาก process development การควบคุมคุณภาพนี้จะดำเนินการตาม Guideline ที่เกี่ยวข้องเช่น WHO/BS/06.2041-Final Version and Requirement for Meningococcal Polysaccharide Vaccine (Requirements for Biological Substances No. 23), WHO TRS No. 800, 1990
 - c. ในขั้นตอนที่ได้เป็น conjugate กับ CRM₁₉₇แล้วก็จะมีการตรวจควบคุมคุณภาพต่างๆ อาทิเช่น Appearance, Total saccharide, Free saccharide, Endotoxin, Endotoxin/saccharide, Protein concentration, pH, Glycosylation grade, Hydrodynamic size,

Percentage of CRM₁₉₇ not conjugate, Identity of CRM₁₉₇ Identity and specificity และ จะมีการตรวจ Molecular size, Sterility และ polysaccharide to protein ratio ตาม guideline ที่เกี่ยวข้อง อาทิเช่น WHO TRS No. 924 และ WHO/BS/06.2041-Final version เป็นต้น

14. Drug Product

- a. ได้ดำเนินการทำ Process validation and Process evaluation ตามข้อกำหนดที่อ้างอิง และได้เพิ่มเติมรายละเอียดของ Validation method, validation report ในส่วนของ final bulk, final product รวมถึง ทุก การทดสอบโดยละเอียดของ final bulk, final product
- b. การควบคุมคุณภาพได้มีการทดสอบ Control of critical steps and Intermediate มีการแสดงถึงขั้นตอน การทดสอบ เกณฑ์การยอมรับและ เกณฑ์การตัดสินใจ โดยมีการอ้างอิง Guideline ของ WHO อาทิเช่น WHO/BS/06.2041-Final version เป็นต้น
- c. ได้ดำเนินการทดสอบความคงตัวในขั้นตอนต่างๆ เช่น ขั้นตอนที่เป็น bulk จำนวน 3 รุ่นการผลิตเช่น Men A polysaccharide purified bulk, Men C polysaccharide purified bulk, Men W-135 polysaccharide purified bulk, Men Y polysaccharide purified bulk, CRM₁₉₇ purified bulk

ซึ่งเมื่อได้รวบรวมข้อมูลและการชี้แจงจากผู้รับอนุญาตแล้วมีความเห็นยอมรับได้

การพิจารณาด้านเภสัชวิทยาและพิษวิทยา

มีการศึกษา nonclinical studies สำหรับการศึกษ Primary Pharmacology (Immunogenicity) ที่ผลการศึกษายอมรับได้ โดยเป็นการศึกษา Antigenicity and Immunogenicity ใน Mice ในการกระตุ้น HIR, CMIR 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 ในกระต่ายและ 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 เมื่อเปรียบเทียบกับมีแนวโน้มที่ดีกว่าวัคซีนเปรียบเทียบ
2. มีการศึกษาใน endemic area โดยศึกษา Primary response (Immunogenicity and safety) ผลการศึกษาพบว่า Safety profile ดี และมีระดับ neutralizing antibody titer ที่ดี ไม่ด้อยกว่า JE Vaccine ตัวอื่น
3. มีผลการศึกษา Immunogenicity, Safety ในเด็กไทยผลการศึกษาพบว่า Immunogenicity ต่อ JE ทั้ง Homologous, Heterologous strain อยู่ในระดับสูงและไม่มีผลข้างเคียงที่รุนแรง
4. เมื่อประกอบกับข้อมูลที่ชี้แจงพิจารณาแล้วเห็นว่าวัคซีนนี้มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยเพียงพอ