

## Assessment report Menactra

เลขรับที่ 2C 90001/54(NB)

เลขทะเบียนที่ 2C 2/55(NBC)

ผู้ผลิต Sanofi Pasteur Inc. เมือง Pennsylvania ประเทศ USA

ผู้นำเข้า บริษัท ซาโนฟี ปาสเตอร์ จำกัด

เจ้าหน้าที่ผู้รับผิดชอบ

ภก. ปราโมทย์ อัครภานนท์ (รับผิดชอบต่อจาก ภญ. ประภัสสร ธนะผลเลิศ)

ผู้เชี่ยวชาญ

- ด้านเคมีและเภสัชกรรม
  1. ผู้อำนวยการสถาบันชีววัตถุ
  2. ผศ.ดร. มณีวรรณ สุขสมทิพย์
- ด้านเภสัชวิทยาและพิษวิทยา
  1. รศ.ดร.โสภิต ธรรมอารี
  2. รศ.ดร. นงลักษณ์ สุขวานิชย์ศิลป์
- ด้านคลินิก
  1. ศ.นพ. ประเสริฐ ทองเจริญ
  2. รศ.(พิเศษ) นพ. ทวี โชติพิทยสุนนท์

เชื้อ Bacteria meningococcus (N meningitides) นั้นเป็นเชื้อโรค(แบคทีเรีย) ที่ก่อให้เกิดโรค ส่วนใหญ่คือโรค เยื่อหุ้มสมองอักเสบและการติดเชื้อในกระแสเลือด ทั้งนี้สามารถแบ่งเชื้อนี้ได้เป็น serogroup ได้อย่างน้อย 13 serogroup โดยพบว่ามี 5 serogroup (A, B, C, Y และ W-135) ที่เป็นสาเหตุให้เกิดโรคติดเชื้อมินิงโกคอคคัส(ไข้กาฬหลังแอ่น)

Menactra เป็น Polysaccharide vaccine จากเชื้อ Meningococcus กลุ่ม A, C, Y และ W-135 โดยได้ Conjugate กับ Diphtheria toxoid ประกอบด้วย Polysaccharide ของ antigen ที่ได้จากแคปซูลของเชื้อ Neisseria meningitides serogroup A, C, Y และ W-135 ทำให้บริสุทธิ์โดยการ centrifuge แล้วตกตะกอนด้วย alcohol หลังจากนั้นสกัดด้วยตัวทำละลายและทำการกรอง(diafiltration)

หลังจากนั้นทำการ Conjugate โดยนำ Polysaccharide ที่ได้มาแยก Polymer ออก แล้วทำให้บริสุทธิ์ ผ่านการกรอง แล้วนำมา Conjugate กับ Diphtheria toxoid ที่ได้จากการเพาะเชื้อ Corynebacterium diphtheria ที่ทำให้หมดพิษด้วย Formaldehyde

โดย Polysaccharide นั้นจะเชื่อมกับ Toxoid ด้วยการเติมสารอนุพันธ์เพื่อให้เชื่อมกันด้วยพันธะ Covalent เมื่อได้แล้วนำมาทำให้บริสุทธิ์โดยการกรอง

กลไกการออกฤทธิ์นั้นเกิดจากการที่ antibody ที่ถูกกระตุ้นจาก capsule ของเชื้อ meningococcus (Serogroup A, C, Y และ W-135) มีฤทธิ์ฆ่า bacteria โดยเฉพาะ

### การพิจารณาด้านเคมีและเภสัชกรรม

- I. ดังได้กล่าวแล้วว่าวัคซีนนี้ประกอบด้วยหลาย serogroup ซึ่งมีแหล่งที่มาที่แตกต่างกันดังนี้เช่น
  1. N. meningitidis Serogroup A นั้นได้รับมาจาก Walter Reed Army Institute of Research, USA โดยได้ culture จนได้เป็น Frozen Master seed (เก็บที่  $-60^{\circ}\text{C}$ )
  2. N. meningitidis Serogroup C และ Y แหล่งที่มาเช่นเดียวกันกับ serogroup A
  3. N. meningitidis Serogroup W-135 ได้รับมาจาก Bureau of International Vaccine Affair Rijks Institute Netherland
  4. C. diphtheria seed ได้รับมาจาก Massachusetts Department of Health
- II. กระบวนการผลิต ในแต่ละ serotype จะมีกระบวนการผลิตที่เหมือนกันตาม flowchart ที่แนบมาโดย N. meningitidis crude paste จะทำเป็น Polysaccharide purified bulk powder และ Polysaccharide depolymerized และ Polysaccharide derivative แล้วนำมา Conjugate กับ Diphtheria Toxoid purified preservative free
- III. Control of material
  - a. ได้มีการควบคุมคุณภาพ สารเคมีต่างๆที่ใช้ในการผลิต ทั้งที่มีข้อกำหนดมาตรฐานตาม Pharmacopoeia and non-Pharmacopoeia grade
  - b. แสดงรายละเอียด Material of biological origin ที่ต้องใช้ในการแต่ละขั้นตอนการผลิตตามข้อกำหนดที่เกี่ยวข้อง
  - c. ได้ดำเนินการทำ Process Validation and Process evaluation ทุก serotype รวมถึง Diphtheria toxoid โดยได้ทำ 3 รุ่นการผลิตติดต่อกัน

รวมถึงการทดสอบ Drug substance characterization ในแต่ละขั้นตอนตาม II.

- IV. Packaging and container closure system of drug substance ทั้ง 4 serotype เก็บใน ขวดขนาด 1 และ 2 ลิตรที่ผลิตจาก Polyethylene terephthalate copolyester glycol modified (PETG) with high density polyethylene screw cap โดย ผิวของขวดทำให้ปราศจากเชื้อโดยใช้รังสีแกมมาและทดสอบ endotoxin โดยใช้ LAL TEST
- V. การทดสอบความคงตัว Stability of Drug substance มีการทดสอบ 3 batches, manufacturing scale, real time ผลการทดสอบเป็นไปตามข้อกำหนดที่อ้างถึง
- VI. Drug Product Batch size = 34-55 L, ประมาณ 47,000-98,000 vials(finished 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. การควบคุมคุณภาพได้มีการทดสอบทั้งใน Bulk, Unit dose vial(before labeling), Unit dose vial(after labeling) แต่อย่างไรก็ตามในเบื้องต้น ยังไม่มีข้อมูลในบางส่วนอาทิเช่น รายละเอียด analytical procedure ยังไม่มีรายละเอียดที่เพียงพอซึ่งได้ชี้แจงและเพิ่มเติมแล้ว นอกจากนั้นแล้วจากการพิจารณาโดยรวมได้มีการแสดง Justification of specification ของทุกการทดสอบและเป็นไปตามมาตรฐานของ WHO
  - c. Stability of Drug product
    - i. Bulk ได้มีการทำการศึกษาความคงตัว 3 batches (ขนาด 34-55 ลิตร) 2-8 C, real time 30 months โดยใช้ Stabilities and clinical trial batches
      - 1. Parameter ที่ใช้คือ pH, Physical examination, total polysaccharide content, free polysaccharide , LAL, sterility, Molecular size, Lowry protein
    - ii. Drug product ได้มีการทำการศึกษา 4 batches (stabilities studies and clinical trials, manufacturing consistency), real time 30 months, 2-8 C

1. Parameter ที่ใช้คือ pH, Physical examination, total polysaccharide content, free polysaccharide , LAL, sterility, Molecular size(HPSEC), Specific toxicity, Lowry protein, Volume check

นอกจากนั้นได้มีการพิจารณาถึง Primary seed ของทุกสายพันธุ์ที่นำมาผลิตวัคซีนใน ประเด็นของแหล่งที่มาและการ certified primary seed ดังกล่าวรวมทั้งการทำ master seed และ working seed ควรมีการกำหนดความถี่ในการทดสอบของMSL, WSL ของทุก serotype

ในกระบวนการผลิตได้พิจารณาถึง Impurity ที่เกิดขึ้น (process related impurity) ซึ่งผู้ผลิตแจ้งว่าได้ถูกนำออกไปจากผลิตภัณฑ์จนไม่ทำให้เกิดปัญหาที่เกิดจากพิษของมันได้แต่ ไม่ได้แจ้งว่าimpurity ดังกล่าวนั้นถูกนำออกไปในขั้นตอนใด

ดังได้กล่าวแล้วจากหลักการในการผลิตวัคซีนที่ต้องนำมา conjugate กับ diphtheria toxoid ที่ต้องทำให้หมดฤทธิ์โดย formaldehyde แต่เนื่องจากสารดังกล่าวมีพิษจึงขอให้ แสดงให้เห็นถึงการควบคุม กำจัดสารดังกล่าวให้ต่ำจนถึงระดับที่ไม่ก่อให้เกิดพิษได้และควรมี การตรวจ Irreversibility ตาม requirements for diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccine ตาม WHO TRS number 800

ในการพิจารณา Molecular size determination และ Free protein ขอให้แสดง ข้อมูลที่ระบุว่าได้มีการวิเคราะห์และควบคุม ตามที่กำหนดไว้ใน Product specification ซึ่ง เมื่อได้รวบรวมข้อมูลและการชี้แจงจากผู้รับอนุญาตแล้วมีความเห็นยอมรับได้

### การพิจารณาด้านเภสัชวิทยาและพิษวิทยา

มีการศึกษา nonclinical studies สำหรับการศึกษาด้าน Primary Pharmacology (Immunogenicity) ที่ผลการศึกษายอมรับได้ โดยเป็นการให้วัคซีนใต้ผิวหนังในหนู mice ซึ่ง จะแตกต่างจากการให้วัคซีนนี้ในคนซึ่งให้โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ซึ่งได้รับการชี้แจงว่ามีการ ทดสอบในขั้นตอน toxicity studies ในหนู Rat โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อเพื่อเป็นการยืนยัน Immunogenicity และมีการศึกษาว่าเป็นการยืนยันว่าให้ผลกระตุ้นการสร้าง Ab ที่เฉพาะกับ ทั้ง 4 serotype

มีการดำเนินการศึกษา Single dose/repeat dose toxicity studies ได้มีการศึกษา ในสัตว์ทดลองหลายชนิดตามรูปแบบการศึกษาพิษวิทยา อาทิเช่น mouse, rat, rabbit ทั้งตัว

ผู้และตัวเมีย ผลการศึกษาไม่พบอาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับวัคซีนและมีการศึกษาทางคลินิกในประชากรเด็กอายุ 2-10 ปี ซึ่งสามารถแสดงให้เห็นว่าวัคซีนมีความปลอดภัยในการใช้ในเด็ก แต่ไม่มีการศึกษา Genotoxicity เนื่องจาก vaccine antigen ไม่สามารถเข้าถึง nucleic DNA, ส่วนการศึกษา Reproductive and developmental toxicity ผลการศึกษาพบว่าทั้ง pre และ post natal maternal Ab transport ในสัตว์ทดลองทุกชนิดระดับ Ab ในลูก mouse, rabbit สูงกว่าในแม่แต่ Ab ในลูก rat ต่ำกว่าในแม่และวัคซีนไม่มีผลต่อ clinical condition หรือผลต่อ reproductive system ใน mice, rat, rabbit ในส่วนของ Local tolerance study พบว่าวัคซีนทำให้เกิดการอักเสบในบริเวณที่ฉีดแต่ไม่ได้เกิดจากวัคซีน จากการศึกษา nonclinical studies ทั้งหมดนี้พบว่าข้อมูลทั้งหมดและการชี้แจงของบริษัทฯยอมรับได้และข้อมูลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าวัคซีนมีความปลอดภัยสามารถยอมรับได้

#### การพิจารณาด้านคลินิก

1. ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกในมนุษย์ ยอมรับได้ clinical safety profile รับผิดชอบ อัตราต่ำและเทียบเคียงกับ Menomune polysaccharide vaccine, ไม่พบ SAE ที่มีความสำคัญ
2. Immunogenicity ดีขึ้นกว่า Polysaccharide vaccine โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มเด็กและพบ memory response เมื่อมีการฉีดกระตุ้นซึ่งเป็นผลที่เหนือกว่า Polysaccharide meningococcal vaccine (Menomune) และพบการลดลงของ nasopharyngeal carriage ของเชื้อ meningococcal ซึ่งทำให้เกิดผลดีต่อผู้ได้รับวัคซีนและผู้สัมผัสใกล้ชิด
3. วัคซีนนี้เป็น Conjugated tetravalent Meningococcal vaccine ที่มีความปลอดภัยและกระตุ้นภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ Meningococcal serotype A, C, Y, W-135 ได้ดีสามารถยอมรับได้