

我国A群C群脑膜炎球菌多糖疫苗有效组分质量趋势分析研究

王珊珊[#], 李亚南[#], 赵 丹, 毛琦琦, 陈苏京, 李茂光, 徐颖华^{*}, 叶 强^{*}

中国食品药品检定研究院 卫生部生物技术产业检定方法及其标准化重点实验室, 北京 102629

摘要: 目的 对我国2014—2016年A群C群脑膜炎球菌多糖疫苗有效组分进行质量趋势分析研究。方法 收集2014—2016年国内两家企业的送检A群C群脑膜炎球菌多糖疫苗批签发资料, 对疫苗有效组分A群和C群多糖含量检测结果进行趋势分析, 同时按规定随机抽取一定批次疫苗进行多糖含量测定, 并与企业自检结果进行统计学比较分析。结果 2014—2016年所有送检疫苗批次的生产及检验记录摘要审查符合标准要求; 趋势分析结果显示, 各企业的A群和C群多糖含量测定结果均在警戒限(平均值 $\pm 2SD$)以内, 环比年度统计学比较分析也未发现显著性差异, 趋势平稳, 一致性较好; 中国食品药品检定研究院对不同批次疫苗多糖含量检测结果与企业自检结果无显著性差异。结论 我国的A群C群脑膜炎球菌多糖疫苗产品中多糖含量稳定, 批间一致性较好, 检验方法可靠, 从而确保了上市产品的质量。

关键词: A群C群脑膜炎球菌多糖疫苗; 多糖含量; 质量; 批签发; 趋势分析

中图分类号: R927.11 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 09-1897-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.09.012

Quality trend analysis for effective components of group A and C meningococcal polysaccharide vaccine in China

WANG shanshan, LI Yanan, ZHAO Dan, MAO Qiqi, CHEN Sujing, LI Maoguang, XU Yinghua, YE Qiang

Key Laboratory of the Ministry of Health for Research on Quality and Standardization of Biotech Products, National Institute for Food and Drug Control, Beijing 102629, China

Abstract: **Object** Quality trend analysis for the effective components of group A and C meningococcal polysaccharide vaccine during 2014-2016 in China. **Methods** The data from group A and C meningococcal polysaccharide vaccine sent to lot release by two domestic manufactories were collected, and the trend analysis for the effective components group A and C polysaccharide content were performed. Meanwhile, some vaccine batches randomly selected, were determined for group A and C polysaccharide content, of which were compared with that of the manufactories for the statistical analysis. **Result** It was found that all batches of vaccine production and inspection records were in accordance with the standard requirements. The trend analysis showed that almost all results of the group A and group C polysaccharide content from its manufactories were within the alert limit (mean $\pm 2SD$). No significant differences were observed in the year-on-year statistical comparison of the group A and group C polysaccharide. The trend was smooth and consistency was better. No significant difference were found in the group A and group C polysaccharide content of different lots determined by NIFDC in comparison with that of manufactories. **Conclusion** These findings indicate that the polysaccharide content from domestic group A group C meningococcal polysaccharide vaccine is stable and has good consistency between different batches. The test methods are reliable. These should ensure the quality of the vaccine products entered into the markets.

Key words: Group A and C meningococcal polysaccharide vaccine; polysaccharide content; quality; lot release; trend analysis

流行性脑脊髓膜炎(简称流脑),是由脑膜炎球菌感染引起的一种严重呼吸道传染病^[1],疫苗的免疫接种是目前预防和控制流脑的有效措施,我国于1980年开始广泛使用A群脑膜炎球菌多糖疫苗,

收稿日期: 2021-01-04

基金项目: 国家重点研发计划项目(2018YFC1603900)和医学微生物资源子平台运行与服务(NIMR-2019)

[#]共同第一作者: 王珊珊,女,研究方向为细菌性疫苗质量控制。E-mail:wangss2020@163.com

李亚南,女,研究方向为细菌性疫苗质量控制。E-mail:yananli@nifdc.org.cn

^{*}共同通信作者: 叶 强 E-mail:qiangyee@nifdc.org.cn

徐颖华 E-mail:xuyh@nifdc.org.cn

2000年以后使用A群C群脑膜炎球菌多糖疫苗,2007年将这两种疫苗纳入国家免疫规划,全国流脑发病率大幅度下降^[2]。A群C群脑膜炎球菌多糖疫苗是分别通过从A群和C群脑膜炎球菌培养液中提取和纯化A群和C群荚膜多糖抗原,混合后加入适宜稳定剂冻干制成,该疫苗有效组分为两种多糖成分,其质量分数的高、低直接决定疫苗的有效性^[3-4]。为了保证用于人群接种疫苗的质量,对每批次疫苗出厂上市均要求实施批签发;生物制品的批签发工作包括对每批制品的资料审核和样品的检验^[3,5]。我国自2001年开始逐步实行生物制品批签发,至2006年1月1日将所有预防用疫苗、血液制品及用于血源筛查的体外诊断试剂纳入批签发^[3]。目前,A群C群脑膜炎球菌多糖疫苗均为国产厂家生产,中国食品药品检定研究院(简称中检院)每年接受送检批签发的A群C群脑膜炎球菌多糖疫苗超过150批次,近2 000万人用剂量。为了进一步了解A群C群脑膜炎球菌多糖疫苗的质量,本研究对我国2014—2016年国内两家企业的A群C群脑膜炎球菌多糖疫苗有效组分进行质量趋势分析研究。

1 材料和方法

1.1 数据来源

收集2014—2016年度国内兰州生物制品研究所有限责任公司(企业1)和云南沃森生物技术股份有限公司(企业2)生产的526批次A群C群脑膜炎球菌多糖疫苗成品送检到中检院进行批签发的检定结果数据(批次概况见图1)。按照国家《生物制品批签发管理办法》规定要求^[5],国产疫苗的批签发,主要包括资料审核和样品检验;A群C群脑膜炎球菌多糖疫苗批签发检定项目包括鉴别试验、无菌检查和异常毒性检查,均为批批检定(检验频率100%),其中无菌检查和异常毒性试验为各授权省级药检所完成,而疫苗中关键项目A群和C群多糖含量的检验由中检院按10%~30%比例随机抽取进行^[3,5]。

1.2 疫苗多糖含量测定

参考《中国药典》2015年版三部^[4]推荐的A群多糖检测法定方法——磷含量测定方法与C群多糖检测法定方法——唾液酸含量测定方法对国内两个企业送检批签发疫苗产品进行A群和C群多糖含量测定。

1.3 疫苗多糖含量趋势分析

采集2014—2016年两个生产企业送检的疫苗批签发检验记录中各批次产品中A群和C群多糖含量企业自测结果数据,并以每个企业2013年度生产批次A群C群脑膜炎球菌多糖疫苗的多糖测定结

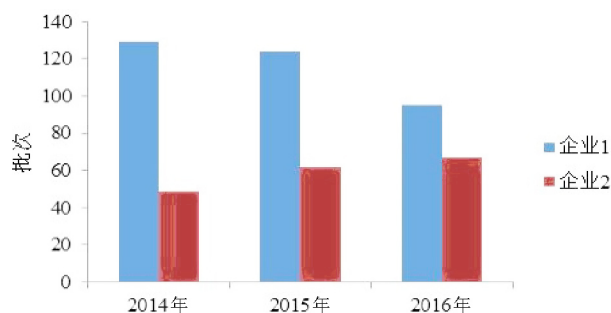


图1 2014—2016年国内2个企业送检的A群C群脑膜炎球菌多糖疫苗批次概况

Fig. 1 Overview of group A and C meningococcal polysaccharide vaccines submitted for inspection by two domestic companies from 2014 to 2016

果,计算平均值及标准差(SD),以平均值 $\pm 2SD$ 作为警戒限,平均值 $\pm 3SD$ 作为行动限^[4]。以检验结果为纵坐标,批号为横坐标,绘制趋势图,观察图中检测结果的趋势线是否有较大的波动,是否有超出警戒限及行动限的情况,同时应用SPSS 20.0统计软件单因素方差比较分析企业与中检院多糖测定结果。

2 结果

2014—2016年两个国内企业送中检院进行批签发的A群C群脑膜炎球菌多糖疫苗批次共计526批。参考《中国药典》2015年版三部中“A群C群脑膜炎球菌多糖疫苗”以及各个企业产品批准的国家质量标准要求,该疫苗成品的检定包括鉴别试验、物理检测(外观和装量差异)、化学检定(水分、多糖含量和多糖分子大小测定)、无菌检查、异常毒性检查、内毒素检查、热原检查以及稀释剂检定。经资料审查,2014—2016年送检A群C群脑膜炎球菌多糖疫苗所有批次的批生产及检验记录摘要均符合标准要求。

同时对与疫苗有效性直接相关的关键项目——多糖含量测定结果进行趋势分析。分析结果显示,两家企业疫苗产品的A群和C群多糖含量测定结果总体趋势平稳,检测值均在警戒限以内,无过高或过低的结果(图2),环比年度统计学分析,每个企业年度之间A群和C群多糖含量结果无显著性差异。

在2014—2016 3个年度中分别随机抽取企业1和2中13、16、19和33、31、28批次疫苗进行A群和C群多糖含量测定,每年度检验频率为26.1%、25.4%和29.0%。结果显示中检院测定的企业1和2生产的疫苗产品中A群和C群多糖含量结果均在50~65 $\mu\text{g}/\text{剂}$ 合格范围内,其中2014—2016年测定企业1产品中的A群和C群多糖每年度含量结果平

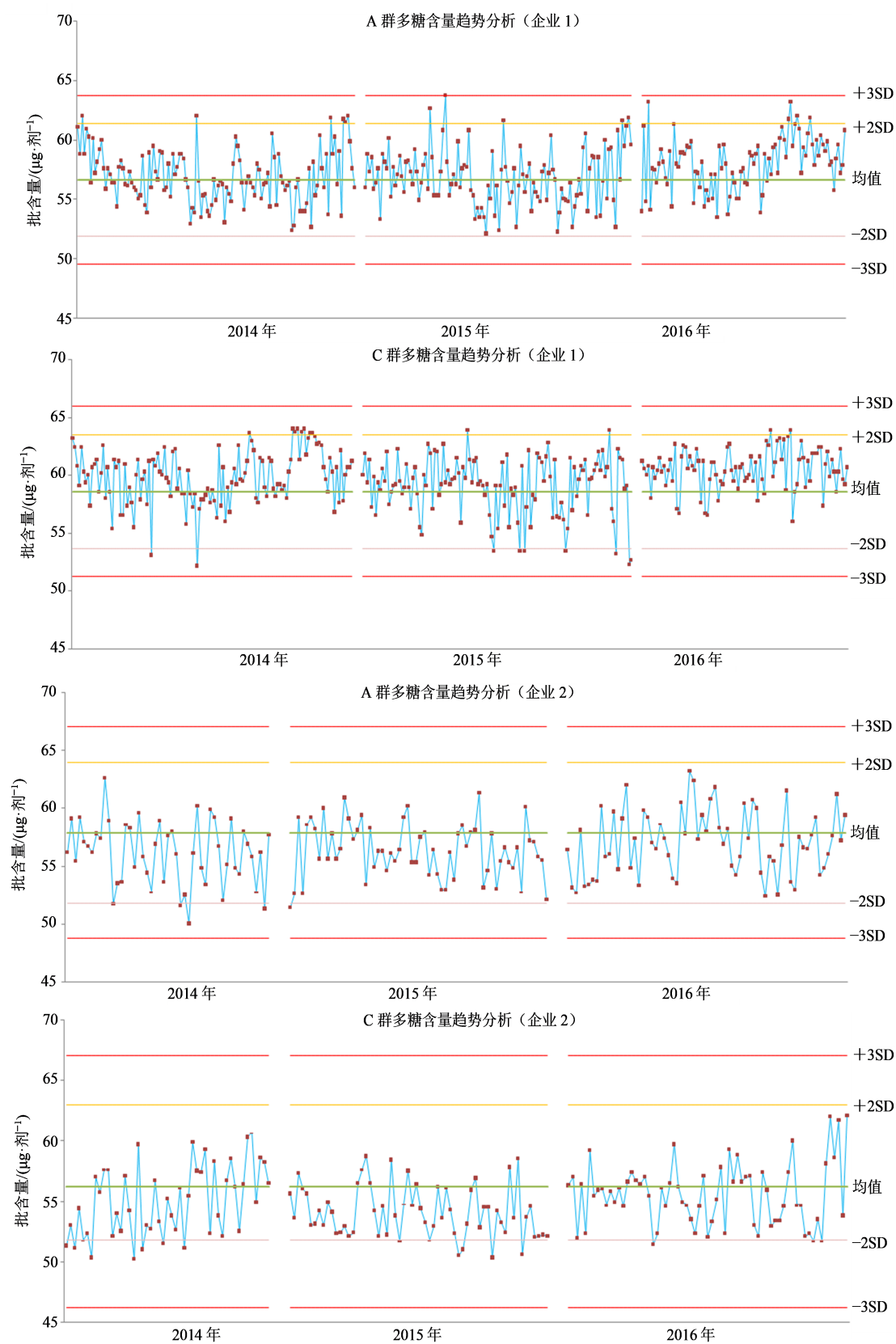


图2 2014—2016年国内2个企业生产的A群C群脑膜炎球菌多糖疫苗中A群和C群多糖含量趋势分析

Fig. 2 Trend analysis for group A and C polysaccharide contents in group A and C meningococcal polysaccharide vaccine from two domestic manufactures from 2014 to 2016

均值分别为55.8、55.8、58.3和58.1、56.9、58.8 $\mu\text{g}/\text{剂}$ ，企业的自检结果平均值分别为57.0、56.7、58.0和59.4、58.8、60.4 $\mu\text{g}/\text{剂}$ 。

2014—2016年测定企业2产品中的A群和C群多糖每年度含量结果平均值分别为55.3、58.7、59.6和53.0、52.0、56.0 $\mu\text{g}/\text{剂}$ （图3），而其企业的自检结果平均值分别为57.0、56.5、57.1和54.8、

54.3、54.8 $\mu\text{g}/\text{剂}$ ；经统计学分析，中检院检测结果与企业1和2两种多糖含量测定结果无显著差异。

3 讨论

疫苗批签发工作中的主要任务为企业生产资料的审核与关键项目的检验，通过对批生产与检验记录全过程的审核，检查申请批签发疫苗批次是否

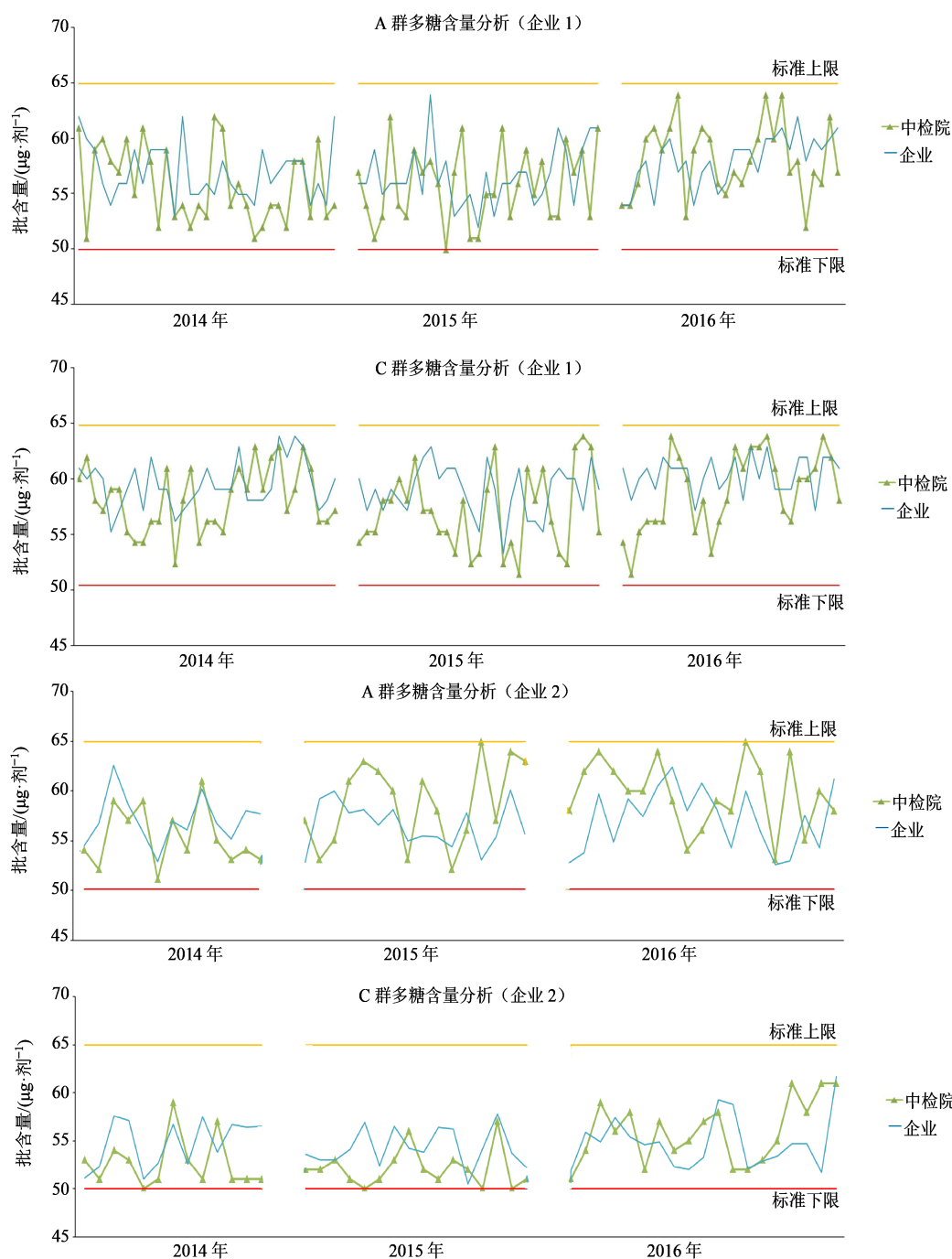


图3 2014—2016年国内2个企业生产的A群C群脑膜炎球菌多糖疫苗中A群和C群多糖含量企业自检与中检院复核比对结果分析

Fig. 3 Comparison of group A and C polysaccharide contents of different vaccine lots determined by NIFDC and its domestic manufactories from 2014 to 2016

按照国家批准的生产工艺生产,使用的检验方法是否为批准的方法,企业自检结果是否符合标准要求,并同时进行随机对疫苗质控关键项目进行样品检定,进一步保障疫苗的质量^[3,5]。通过回顾性分析显示,2014—2016年度送检所有批次A群C群脑膜炎球菌多糖疫苗的资料审核符合标准规范要求。

多糖抗原这类疫苗的主要抗原成分,直接与疫苗的有效性相关。因此在其疫苗质量控制中,多糖含量测定就显得尤为重要^[4,6]。通过对同一产品不同时间生产实验室检验结果的趋势分析,可以分析出产品是否均一,生产工艺是否稳定及检验方法是否一致的。当一批疫苗的检验结果超出行动限,或连续3批疫苗检验结果超出警戒限,或检验结果趋势有严重的漂移(例如连续3~5批疫苗在均值一侧且接近警戒限时),应启动调查,分析查找原因,评估对疫苗质量的影响风险,确定相关批次疫苗是否予以签发放行^[3]。本研究分析显示两个企业的A群和C群多糖含量测定结果绝大部分均在警戒限(平均值 $\pm 2SD$)以内,总体趋势平稳,无过高或过低的结果,2014—2016年度两个企业环比年度统计学比较分析也未发现显著性差异,说明疫苗中两种多糖含量较稳定,批间一致性较好,也反映企业的生产工艺较稳定。但也发现企业2有1~2批次疫苗中A多糖含量测定结果超过平均值 $\pm 2SD$,尽管非连续3批疫苗检验结果超出警戒限,这也提示国家疫苗监管人员应密切关注。此外中检院按照年度送检样品随机抽取10%~30%批次进行疫苗质控关键项目检定的原则^[3,5],进行了A和C多糖含量测定(包括一批企业A群多糖自检结果超出均值 $+2SD$),发现每年度中偶尔有1~2批中检院测定结果接近标准下限,但与企业提供自检结果进行年度统计比较分析,结果均无显著性差异。这些结果进一步表明我国A群C群脑膜炎球菌多糖疫苗产品一致性较好,检验方法可靠,质量控制较好,确保了上市产品的质量。

2010年,世界卫生组织对我国国家疫苗监管体系及职能进行了评估,其中批签发部分获得了满分

好评,得到了国际同行的认可^[3,7]。在此基础之上,将继续完善疫苗批签发系统,增加关键项目的检验频次,使其最大限度地发挥功效,确保上市产品的安全性和有效性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Li J, Li Y, Shao Z, et al. Prevalence of meningococcal meningitis in China from 2005 to 2010 [J]. Vaccine, 2015, 33(8): 1092-1097.
- [2] Li J, Shao Z, Liu G, et al. Meningococcal disease and control in China: Findings and updates from the Global Meningococcal Initiative (GMI) [J]. J Infect, 2018, 76(5): 429-437.
- [3] 王军志. 疫苗的质量控制与评价 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 57-68.
Wang J Z. *Quality Control And Evaluation Of The Vaccine* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013: 57-68
- [4] 中国药典 [S]. 三部. 2015.
Pharmacopoeia the People's Republic of China [S]. Volume III. 2015.
- [5] 国家食品药品监督管理总局. 生物制品批签发管理办法[EB/OL]. (2009-04-27) [2020-08-28]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0053/220852.html>.
SFDA. Measures for the Administration of the Release of Biological Products [EB/OL]. (2009-04-27) [2020-08-28]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0053/220852.html>.
- [6] 柴志凯, 李 军, 邵祝军, 等. 流行性脑脊髓膜炎监测与免疫预防专家研讨会会议纪要 [J]. 中国预防医学杂志, 2015, 16(12): 901-903.
Cai Z, Li J, Shao Z, et al. Minutes of the meningococcal meningitis surveillance and immunization prevention seminar [J]. Chin Prev Med, 2015, 16(12): 901-903.
- [7] 于 一, 王亚丽. 疫苗国家监管体系评估的警戒板块要求浅析与启示 [J]. 中国药物警戒, 2021, 18(4): 324-327.
Yu Y, Wang Y. Requirements of vaccine vigilance function from NRA assessment [J]. Chin J Pharmacov, 2021, 18(4): 324-327.

[责任编辑 兰新新]