

人乳头瘤病毒疫苗的申报现状及药学研发思考

赵翔

(青岛市市北区疾病预防控制中心 山东青岛 266000)

摘要：自从 2006 年世界上首支人乳头瘤病毒 (HPV) 疫苗注册上市到现在，很多国内的企业着手实施 HPV 疫苗的研究以及申报相关工作。相关部门致力于有效引导 HPV 疫苗具有更为良好与有序的申报以及研发，进一步加强申报之前各个方面的分析与研究，从而提升申报资料整体质量。于是，本文主要针对当前已经上市的 HPV 疫苗、处在上市注册和申请阶段以及临床试验阶段的 HPV 疫苗实施详细梳理，并且针对申报资料当中出现的药学问题实施进一步总结，归纳出 HPV 疫苗公开研讨会所形成的药学主要共识。

关键词：人乳头瘤病毒；疫苗；申报现状；药学研究

在 2006 年世界上第一支人乳头瘤病毒 (HPV) 疫苗在美国国家上市，能够有效预防因为人乳头瘤病毒感染所导致的有关疾病，并且可以覆盖血清型人乳头瘤病毒感染，所以一经发布就受到了广泛关注。所以，我国很多企业都着手实施针对 HPV 疫苗的研究与申报相应工作。到目前为止，HPV 疫苗的临床试验申请有很多，但是申报企业之间的研究水平并不一致，一些研发项目的实际质量较低。为了进一步加强申报项目的相关研究，加强申报资料整体专业性与质量，科学引导 HPV 疫苗更为良好的发展，需要提升 HPV 疫苗研发与申报整体效率。于是，本文主要针对人乳头瘤病毒疫苗的申报现状及药学研发展开以下相应分析和研究，希望具有相应借鉴价值。

一、HPV 病毒的概述

(一) HPV 简介

HPV 被称之为乳头瘤病毒，属于 100 多种型别的病毒，会在人身体皮肤的各个部位进行感染，但是不同型别的 HPV 病毒会在身体之上的不同位置进行感染，但是彼此之间并不会出现传染。比如，长在受伤，就是人们常说的瘰子；在脸上被称作扁平疣；长在后背之上，被称作传染性软疣；在很多来年轻人的脖子上会出现一些扁状小肉揪，这也是乳头瘤病，属于 HPV 的其中一种^[1]。但是，在手上感染并不会传染到脚上，并不会跨位置和区域进行传染。外阴以及生殖道部位出现感染情况，就会出现宫颈癌。但是并不是所有 HPV 病毒都会发展成宫颈癌，只有一些高危型的 HPV 感染才会导致人们患上宫颈癌。

(二) HPV 疫苗的接种人群

国内所引入的九价疫苗主要是针对 6、11、16、18 这四价疫苗的基础之上，还增加针对 31、33、45、52 以及 58 型别病毒的预防。对于国内人而言，九价疫苗覆盖面比较广泛，国内在不同环境之下人群感染上 HPV 病毒的型别当中，16、18 并不是最高的，比如在江浙地带，52 型感染率比较高，在粤东、深圳以及重庆等地，处在第二位的是 58、33 以及 52。上述出现的型别病毒，均属九价范畴之内，九价疫苗将中国人最容易得的 HPV 型别病毒都覆盖在内。因此，对于中国女性来讲，预防 HPV 病毒、预防宫颈癌，最好的选择就是接种 HPV 疫苗。最开始只有二价疫苗出现的时候，主要建议没有性生活的小女孩进行接种，推荐小于 15 岁的女孩子进行接种，通常来讲这一年龄阶段的小女孩只需要接种两针，大于这一年龄的女性则需要接种三针疫苗。而且对于女性而言，年龄越小、接种越早，其未来对于 HPV 病毒的免疫能力就会更强。当前在四价和九价疫苗的问世与普及，对于接种年龄放宽很多，现在九价疫苗的接种年龄层位于 9-45 岁，相较于之前的 16-26 岁已经放宽很多，这是一项新突破。虽然疫苗的接种年龄被放宽，但是还是越早接种，对于 HPV 病毒的预防效果越好，所以建议适龄女性尽早接种。但是，现在很多女性想接种疫苗，预约却十分困难，专家建议，能够预约到哪一种就打哪一种，越早接种的预防效果就会更为显著^[2]。

(三) 接种 HPV 疫苗的安全性

经过科学验证，HPV 疫苗的接种可以有效预防宫颈癌。HPV 可以实现终身免疫，在人们接种之后，女女性就不会感染到 HPV 病毒，也就不会患上宫颈癌。经过数据显示，HPV 疫苗长期具有安全性。当前有很多适龄女性已经接种了 HPV 疫苗，经过大量数据研究表明，HPV 疫苗可以长期存在安全性，并且十分可信。在生活之中宫颈癌疾病比较常见，有效预防 HPV 病毒是关键，所以选择 HPV 疫苗变得十分迫切，依照国家的相关政策，可以选择适合自己的 HPV 疫苗，并且尽早接种，效果会更好。

(四) 已获批临床试验和临床试验申请阶段的 HPV 疫苗

当前，已经有 15 个 HPV 疫苗在临床试验申请获批，其中不包括已经上市申请阶段的 HPV 疫苗产品。针对各个申报的产品实施科学树立，自从在 2014 年以后，HPV 疫苗整体临床试验的申请已经出现进一步增加。很多企业在研究 HPV 疫苗主要体现在体系、抗原型号类别以及含量等等。HPV 疫苗整体价数出现不断上升的趋势，在一开始的 2 价疫苗，到 14 价疫苗，其中包含 3 价、4 价、9 价以及 11 价疫苗。在表达系统这个方面，需要通过大肠杆菌以及酵母等。另外，一些对于 HPV 疫苗研发企业，也在很多不同价数的 HPV 疫苗展开同时研究和申报。目前国内市场之中的宫颈癌疫苗可以被分成三种类型，即：二价疫苗是对于 16 型 HPV 感染、18 型 HPV 感染，这两个型别的 HPV 病毒感染，属于诱发宫颈癌最为关键的 HPV 类型，二价宫颈癌疫苗进行接种的实际年龄在 9-45 岁之间；四价疫苗不仅能够预防 HPV16 型别、HPV18 型之外，还能够预防 HPV6 型、HPV11 型，后面两个型别属于导致生殖道湿疣主要 HPV 感染病毒，这种疫苗型别适合进行接种的年龄在 20-45 岁之间；九价疫苗不仅可以预防四价疫苗之下的 HPV 类型之外，还能够有效预防 31 型 HPV 病毒感染、33 型 HPV 病毒感染、45 型 HPV 病毒感染、52 型 HPV 病毒感染和 58 型 HPV 病毒感染，九价疫苗在我国推荐进行接种的年龄区间在 16-26 岁之间。

二、申报资料之中普遍具有的药学问题

(一) 工程菌

已申报的 HPV 疫苗实际选择使用的氨基酸序列的实际来源并不相同，不同企业所选择的序列之间具有一定程度上的差异，和已经上市产品之间所使用的序列之间也并不相同。申请人要阐述清楚基因的实际来源，选择的主要依据，实际选择序列整体保护性以及代表性，并且和已经上市的 HPV 疫苗之间开展氨基酸序列的深入对比，分析出其免疫原性的整体影响^[3]。如果出现目的基因呈现出改造的现象，要调查清楚这种改造对于最终病毒样颗粒整体结构以及免疫原性是否会带来影响。很多企业的实际目的基因具有 N 端/C 端截短基本现状，要提供截短主要依据以及相关研究数据信息，阐明是否实施过全长序列产品、不同截短序列和申报产品整体质量特点以及免疫原性等多个方面的对比。要提供外源基因在工程菌当中实际状态的最终调查结果，包含整合位点和状态等多方面数据的调查和分析。

(二) 生产工艺

第一，要上报各个纯化工艺步骤和解聚步骤工作针对工艺有关杂志和产品有关杂质的最终去除效果和抗原整体回收相应资料。第二，通过动态光散射仪器等形式对于解聚之时粒径以及纯度实施动态化监测，可以确认好最为适合的工艺制作参数，使得 VLP 粒径整体分布和分散程度当作最为重要的工艺控制参数和数据，实施工程整体把控。第三，要提供解聚前后 VLP 均度，主要就是其纯度与粒径大小，调查整体稳定性，展开多方面数据研究与分析，最终实施对比。

(三) 质量标准以及监测手段

第一，单价原液。制作工艺流程有关杂志的残留需要被纳入到原则整体质量以及标准，结构正确的项目其实包含 N 末端氨基酸的具体序列进行测量，实施肽图分析，调查分子量和 VLP 粒径等等。同时针对不同原理纯度实施深入检查，通过 SDS-PAGE 来检测实际纯度，可以实施电泳法检测，其纯度指标包含 L1 蛋白以及 L1 蛋白单体的百分率。第二，吸附原液。如果通过相应单价原液以及铝佐剂分开分别吸附，然后将其混合可以配置为半成品，依照先吸附后混合的手段，针对单价吸附的原液实施质量把握。如果通过各个单价原液根据比例展开混合，将其配置为九价混合原液以后，再和

(下转第 78 页)

(上接第 76 页)

佐剂之间展开吸附,也就是先混合后进行吸附的途径,要针对吸附后的原液实施质量分析。第三,成品。要同时实施体内效价以及体外效价的具体检测。第四,佐剂。当前所申报的产品进行选择的佐剂具有不同,都需要依照《预防用疫苗铝佐剂技术指导原则》来实施相应研究,并且确认质量标准的界定。第五,检测手段。WHO 表示中和抗体主要就是评价 HPV 疫苗诱导整体免疫反应是否具备保护性作用的主要标准。药理学研究领域之中,建议通过假病毒以及试验来进行动物血清相应监测,调查出中和抗体的整体滴度,这样做能够真正调查出疫苗对于人体的有效性^[4]。

如果当前阶段身体之内的效力监测通过其他形式,比如 Elisa,需要和效价监测金标准之中的抗体监测方式实施进一步对比和论证。在临床之中实施多批次产品以及抗体效价相应数据的收集和保管,展开结合抗体效价以及中和抗体效价二两间存在的相关性进行研究,依照最终研究结果来确认更为适合的效价监测手段。要上交体外效价监测实际使用的单抗具体来源、中和表位以及优势表位等有关的调查研究资料。

(四) 结构确证

第一,要针对 SDS-PAGE 当中目标蛋白之外的条带实施详细分析,进一步确认实际属性。科学针对色谱以及质谱图中未知峰实施归纳与总结。第二,整体涉及到 HPV L1 蛋白折叠属性正确和组装处于完整状态的标志,展开二硫键和游离巯基的深入分析。第三,建议实施 C 端序列确认的深入研究。要实施圆二色谱、傅立叶变换红外(FTHR)光谱法和差示扫描热量法(DSC)等,展开二、三级基本结构的调查与分析。第四,如果结构证明研究出产品整体结构产生不均衡情况,要针对对不均一的成分实施深入分析,比如截短形式以及翻译之后的修饰等。同时,有效结合临床之中变更实际所需要的可比性研究,实施多批次产品的有效扩展,针对最终结果实施解构与分析。

三、HPV 疫苗公开研讨会达成的药学共识

国家药监局在 2017 年 3 月召开了 HPV 疫苗的公开专题研讨会,降推动 HPV 疫苗整体研发以及审评作为主要目的。充分结合结合国际技术相关要求以及专家意见等,解学形成针对类型的疫苗病毒

实施最终选择,并实施临床试验点,整体调查具有学术性以及专业性,可供业界作为参考依据。当前针对研讨会和后期展开疫苗适应证团队内部分析与研究的药学问题展开深入总结。同时,针对 9 价以下的多种类型疫苗,分析未来此类 HPV 疫苗,在其上市申请时期,会展现出的高危类型覆盖率比较高,高出同种类型疫苗。已经上市的疫苗,其申请人需要在立题的时候深入分析出实际研发的产品,并且和高价次疫苗的免疫衔接相应问题,科学在风险获益这个角度来进一步分析出研发产品在临床之中的价值。过多类型组合会影响 HPV 疫苗上市之后实际使用情况。这里建议需要申请人在展开和已经上市的低价次疫苗产品多构成的不同产品,在进行立项之前需要做好调查工作,进行慎重考虑^[5]。为了有效鼓励先进生产工艺项目的研究,要科学引导申请人在临床之中有效提高生产工艺,同时优化产品整体质量,可以保证未来上市之后的疫苗质量能够把握在可控范围之内。从而为 HPV 疫苗一致性评价打下更为良好的基础。

结束语

综上所述,为了进一步加强申报之前的相关研究,加强申报资料实际质量,科学引导 HPV 疫苗进行良性研发以及申报,本文实施科学梳理,同时纳 HPV 疫苗公开进行研讨,可以真正达成药学这个领域的共识,更为慎重的决断,进而推进 HPV 疫苗产业整体良好发展。

参考文献:

- [1]罗凌霄,丛青. 人乳头瘤病毒疫苗基本原理及免疫有效性[J]. 实用妇产科杂志,2022,38(11):801-804.
- [2]王新宇,顾轩妍. 人乳头瘤病毒疫苗对已感染女性的保护[J]. 实用妇产科杂志,2022,38(11):806-808.
- [3]贺思易,张国楠. 人乳头瘤病毒疫苗单剂接种的探讨[J]. 实用妇产科杂志,2022,38(11):815-818.
- [4]高杭静,蔡良知,孙蓬明. 治疗性人乳头瘤病毒疫苗的展望[J]. 实用妇产科杂志,2022,38(11):820-823.
- [5]任慧梅,李敏,罗建辉. 人乳头瘤病毒疫苗的申报现状及药学研发思考[J]. 中国新药杂志,2020,29(21):2465-2469.

作者简介:赵翔,女,汉族,籍贯:山东济南 生于:1987-06,工作单位:青岛市市北区疾病预防控制中心,职称:主管药师本科学历,研究方向:疫苗和药学相关