

浅析按照药品管理的变应原制品注册技术要求

贾燕花,张影,李敏

(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100076)

[摘要] 变态反应性疾病被世界卫生组织(WHO)认为是当前世界性的重大卫生学问题,当前,变应原制品在国内外临床上已被广泛用于各类变应性疾病的治疗。变应原治疗是目前唯一可调节变应性鼻炎(AR)患者免疫系统的对因治疗措施,然而,高质量的变应原制品关系着制品的有效性。鉴于变应原制品在临床上的重要价值,结合已上市变应原制品和已注册申报变应原制品的研发现状,本文简要介绍变应原制品在我国和美国的注册管理分类,以及我国对该类制品的注册技术要求。

[关键词] 变应原;药品;注册

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)24-2513-04

Technical requirements for allergen products registration regulated as drug management

JIA Yan-hua, ZHANG Ying, LI Min

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China)

[Abstract] Allergic diseases are recognized by the World Health Organization (WHO) as a major health problem in the world. At present, allergen products have been widely used in the treatment of various allergic diseases at home and abroad. Allergen therapy is currently the only therapy that can regulate the immune system in patients with allergic rhinitis. However, high quality allergen products are related to the effectiveness of the products. In view of the important clinical value of allergen products, combined with the status quo of listed allergen products and registered allergen products, this paper briefly introduces the registration management classification of allergen products in China and the United States and the technical requirements for the registration of such products in China.

[Key words] allergen; drug; registration

变态反应性疾病被世界卫生组织(WHO)认为是当前世界性的重大卫生学问题,主要包括变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)、变应性结膜炎、过敏性哮喘以及接触性皮炎等。而变应原(变应原)是指能够引起人类变态反应(过敏反应)性疾病的物质,变应原种类繁多,可来源于微生物、昆虫、动物皮毛、植物及其花粉、食物等。当前,变应原制品是一类从能够引起和(或)激发过敏反应的天然原材料中提取出来的有生物活性的蛋白制品,用于诊断或

治疗人类变态反应性疾病,在国内外临床上已被广泛用于各类变应性疾病的治疗。在我国,AR 平均患病率逐渐增高,变应原治疗是目前唯一可调节 AR 患者免疫系统的对因治疗措施^[1]。然而,高质量的变应原制品关系着制品的有效性。在 WHO 及一些发达国家和我国均将这些应用于临床的“变应原”归类于药品中的生物制品进行管理。鉴于变应原制品在临床上的重要价值,结合已上市变应原制品和已注册申报变应原制品的研发现状,本文简要介绍变应原制品在我国和美国的注册管理分类,以及我国对该类制品的注册技术要求,本文仅适用于天然原材料来源的变应原制品,不适用于重组 DNA 技术来源和化学来源的变应原制品。

[作者简介] 贾燕花,女,主管药师,主要从事生物制品药学技术审评工作。联系电话:(010)80996172,E-mail:jiayh@cde.org.cn。

[通讯作者] 李敏,女,主任药师,主要从事预防用生物技术产品药学审评。联系电话:(010)80996187,E-mail:lim@cde.org.cn。

1 我国变应原制品注册管理分类

随着科技的发展,目前变应原制品商业化上市申请逐渐增多。变应原制品根据在临床上的用途主要分为治疗用变应原制品、体内诊断用变应原制品和体外诊断用变应原制品,不同类别的变应原制品在药品注册管理上有所不同。

1.1 治疗用变应原制品 根据我国现行《药品注册管理办法》(2020年版),治疗用变应原制品在注册分类上属于“生物制品”中治疗用生物制品类别。在我国已上市和已注册申报的治疗用变应原制品均为经过质量控制、标明变应原生物学活性的变应原提取物,包括皮下注射和舌下含服2种给药途径。其中,皮下注射的制品按照无菌产品管理、舌下含服制品不需要按照无菌产品管理。

1.2 体内诊断用变应原制品 根据我国现行《生物制品注册分类及申报资料要求》(2020年版)中体内诊断试剂按照治疗用生物制品管理,因此,体内诊断用变应原制品在注册分类上属于“生物制品”中治疗用生物制品类别。目前在我国已上市和已注册申报的体内诊断用变应原制品主要包括变应原皮肤点刺产品和皮肤斑贴试验产品。

变应原皮肤点刺产品为变应原提取物,其原材料来自天然物质(如尘螨、花粉、动物皮毛等),诱发过敏反应的物质多为天然物质中所含的特定变应原蛋白,按照无菌产品管理。

目前已获批的皮肤斑贴试验产品的原材料多为可诱发接触性皮炎的化学物质,但是在目前的注册管理中皮肤斑贴试验产品也按照“生物制品”中体内诊断试剂管理。

1.3 体外诊断用变应原制品 根据我国现行《药品注册管理办法》(2020年版),除了按照药品管理的用于血源筛查的体外诊断试剂、采用放射性核素标记的体外诊断试剂外,其余的体外诊断产品均按照医疗器械管理。根据国家药品监督管理局关于发布《体外诊断试剂分类规则》的公告(2021年第129号),变应原体外诊断试剂作为第二类体外诊断试剂管理。

由于“变应原”种类繁多,目前绝大多数尚未确定其有效成分,难以提取和纯化,不能工业化大批量生产,且临床对每一品种的需求总量不大但又不可或缺,因此在我国还存在一类特殊的变应原制剂,即院内制剂,往往是具有变态反应科的医院制剂室制备、自用,并可通过一定审批程序提供给开展变态反

应性疾病诊断和治疗的其他医院使用。鉴于上述实际情况,我国对尚未工业化生产的“变应原”按特殊医院制剂由国家按照生物制品统一管理。除院内制剂外,我国获批的变应原制品均是以终产品的形式上市销售。

2 美国变应原制品注册管理现状

美国FDA的生物制品评估和研究中心(CBER)负责变应原制品注册工作。根据美国FDA对医药产品的分类(网址:<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/allergenics#63f54f243265a>),变应原制品被归类为“Vaccines, Blood & Biologics”大类中“Allergenics”类别,主要有变应原提取物制备的舌下片剂(allergen extract sublingual tablets)、注射用变应原提取物(allergen extracts injectable)、变应原斑贴试验产品(allergen patch tests)、抗原皮肤试验产品(antigen skin tests)、口服免疫治疗产品(oral immunotherapy)。

2.1 注射用变应原提取物 注射用变应原提取物是从可诱发过敏反应的天然物质(如霉菌、花粉、昆虫、动物皮毛等)中分离出来,可被用于体内诊断和脱敏治疗,其中针对食物过敏的可注射用变应原提取物仅用于诊断用途。皮下注射给药途径的治疗用变应原药物、变应原皮肤点刺产品均属于美国FDA注册管理中的可注射用变应原提取物。

注射用变应原提取物分为标准化(standardized)和非标准化(non-standardized)2类。标准化制品涵盖了动物皮毛、尘螨、花粉、昆虫毒素/毒素蛋白等19个变应原种类,采用CBER管理的美国参考标准品来确定每批产品活性。非标准化产品是指没有进行活性定量的变应原提取物。

2.2 变应原提取物舌下片剂 变应原提取物舌下片剂是以可诱发过敏反应的天然物质为原料制备而成的通过舌下给药途径进行脱敏治疗的固体制剂,目前主要有4类产品,分别为梯牧草花粉舌下片剂(GRASTEK),由黄花茅、鸭茅、多年生黑麦、梯牧草和早熟禾5类花粉变应原提取物混合制备的舌下片剂(ORALAIR),由屋尘螨和粉尘螨变应原提取物制备而成的尘螨舌下片剂(ODACTRA),由短豚草花粉变应原提取物制备的舌下片剂(RAGWITEK)。此类产品多是2017年后在美国批准上市,仅具有特异性脱敏治疗用途,用于治疗相关变应原引起的AR,并发或不并发变应性结膜炎。这类产品在美国的获批上市意味着美国FDA对变应原免疫治疗终产

品开始接纳。美国 FDA 分类中未见舌下含服的变应原提取物液体剂。

2.3 变应原斑贴试验产品 变应原斑贴试验产品是被用于皮肤表面的诊断用产品,使用已知可引起接触性皮炎的天然物质或化学物质(如镍、橡胶、芳香混合物等等)制备而成。专业医护人员用斑贴试验来识别接触性皮炎的发病原因。

2.4 抗原皮肤试验产品 美国 FDA 已批准的抗原皮肤试验产品是指用于皮肤试验辅助诊断能引起变态反应的体内诊断类抗原,不仅包括我们通常理解的变应原类产品。该产品可包括引起过敏反应的变应原类抗原,也可包括用于诊断特定病原体感染的诊断抗原,如结核菌素纯化蛋白衍生物(PPD)。

3 我国按照药品管理变应原制品的技术要求^[2-8]

3.1 初始原材料 由于天然原材料来源的变应原制品固有的可变性,该类制品在批间一致性方面具有特殊的挑战性,因此应加强该类制品初始原材料控制,申报中应详细说明初始原材料的收集和(或)培养方法、处理方法和储存要求,应纳入每批次原始材料的检测报告和结果,以保证原材料的质量可控性。常见的初始原材料相关技术要求如下,其余种类的初始原材料可参照执行:花粉类应明确收获的生态环境和收集方法;真菌类应明确相关谱系、培养基组成和培养方法;螨虫类原材料的质量控制可见《中华人民共和国药典》2020 年版三部的螨变应原制品总论,应明确选用螨虫的谱系、饲养物组成和培养方法等。

初始原材料的质控方面,应包括鉴别、纯度、效价分析等项目并设定标准限度,以保证初始原材料质量属性的批间一致性。

3.2 生产工艺 生产工艺应经过验证,明确关键工艺步骤、参数和范围,以及过程控制的关键质量属性。应按照《药品生产质量管理规范》相关要求和批准的生产工艺进行生产,以保证制品的批间一致性。

生产过程控制方面,应具有生产过程流程图,同时详细说明生产步骤的相关参数,明确关键生产工艺步骤、参数和具体的控制范围。制品的开发历史中说明生产工艺具体的纯化和分离原理。生产工艺描述部分,提取工艺中应纳入起始物料、起始物料与缓冲液的比例、温度、时间、贮存条件(必要时)等。纯化工艺中应纳入温度、时间、过滤装置和孔径、储存条件(必要时)。无菌过滤工艺中应纳入温度、时

间、过滤装置和孔径等。

制剂中辅料应符合《中华人民共和国药典》2020 年版相关要求,尽可能避免含有对人有免疫原性或过敏性的成分。

3.3 质量标准和标准品 变应原制品本身具有质量属性的复杂性,存贮和运输条件不当均可导致制品质量的改变,造成安全隐患,例如,有文献报告,屋尘螨变应原制剂的储存过程的低温冻结引起的外观异常导致制品生物活性的降低^[9],因此其质量管理体系是确保制品的安全性和有效性的关键,应贯穿制品生产的整个生命周期。研发者应对变应原制品的原液、半成品和成品进行质量检测以保证批间的一致性,同时应明确质控的所有检测方法和标准,以及方法建立的依据。质控的项目一般包括总蛋白质含量、蛋白质电泳图谱、变应原反应图谱、主要变应原含量、总变应原活性等。其他质控项目中,注射剂和体内诊断制剂应进行无菌检查,口服制剂应进行微生物限度检查。若添加其他组分(如抑菌剂、甘油、佐剂等),应采用适宜的方法测定,明确标准范围。质控项目和标准应符合《中华人民共和国药典》2020 年版、ICH Q6B 等相关要求。变应原制品基本都是天然粗抗原提取物,成分比较复杂,参比品对于变应原制品质量的质量评价尤为重要,企业内部参考品应来源于代表性工艺制备的样品,以用于变应原制品的鉴别和效价测定。应明确内部参考品的结构表征,包括蛋白质含量、蛋白质图谱、主要变应原组分的含量等,方法包括电泳法、色谱技术和质谱等,以及批次间效价的桥接。

4 展望

我国过敏患者日益增多与相应治疗产品严重缺乏的矛盾日益突出。我国脱敏治疗产品极度缺乏的主要原因在于我国对变应原制品的质控技术体系比较薄弱,缺乏国家标准、标准品以及标准化的检定方法。欧洲和美国等国家对于变应原制品的质量控制标准也存在差异。虽然欧洲变应原制品的品种丰富,但质量标准也不完善,且缺乏明确疗效指标,临床试验开展难度大,导致进口我国存在困难。为推动我国脱敏治疗产业的发展,首先需要完善变应原制品质量控制体系,为制品发展提供行业指导。《中华人民共和国药典》2020 年版新增了“螨变应原制品总论”,规定了螨变应原制品的生产工艺基本要求和关键质控要求,重点描述了对螨虫的虫种管理要求,规定了包括原材料、原液、半成品、成品的检

查项目和通用的标准,可供该类制品参考。其次也需要探索质量评价关键技术,一方面我们需要建立通用效力评价方法及效力评价参考品,克服当前各企业变应原制品效力单位多样化,溯源性差等不足,另一方面也需要建立脱敏制剂疗效评价体系,筛选客观的疗效考核指标,解决临床试验和上市效果评价等关键问题,为制品申报提供技术支撑。同时,建议采用新的方法来进行该类产品的质量控制。变应原通用参考品的建立可提高制品的批间一致性和同类制品厂家间的可比性^[10]。

[参 考 文 献]

- [1] 储俊才,程雷. 变应性鼻炎变应原免疫治疗新指南[J]. 中国中西医结合耳鼻喉科杂志, 2018, 26(3): 161-162.
- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 变态反应原(变应原)制品质量控制技术指导原则[S]. 2003.
- [3] 张影,杨蕾,赵爱华. 螨变应原制品总论增订概况[J]. 中国

药品标准, 2022, 23(3): 258-262.

- [4] 张影. 2020版《中华人民共和国药典》螨变应原制品总论解读[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2021, 15(1): 106-107.
- [5] GOODMAN RE, CHAPMAN MD, SLATER JE. The allergen: sources, extracts, and molecules for diagnosis of allergic disease [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020, 8(8): 2506-2514.
- [6] RABIN RL, BRIDGEWATER J, SLATER JE. Regulation of allergen immunotherapy products in Europe and the United States [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(4): 1140.
- [7] BONERTZ A, ROBERTS G, SLATER JE, et al. Allergen manufacturing and quality aspects for allergen immunotherapy in Europe and the United States: an analysis from the EAACI AIT Guidelines Project [J]. *Allergy*, 2018, 73(4): 816-826.
- [8] 石继春,王春娥,王珊珊,等. 屋尘螨变应原制剂质量标准的研究[J]. 中国药事, 2014, 28(6): 622-625.
- [9] 张影,鲁旭,梁昊宇,等. 屋尘螨变应原制剂外观异常对其质量的影响[J]. 中国生物制品学杂志, 2020, 33(3): 280-285.
- [10] 张影,鲁旭,王斌,等. 螨变应原制品的质量控制及标准化研究进展[J]. 中国生物制品学杂志, 2019(5): 594-599.

编辑:毕晓帆/接受日期:2023-11-06