

国外麻腮风水痘联合减毒活疫苗的临床研发、应用情况及国内对该疫苗研发的基本考虑

陈艳,李英丽,高晨燕

国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022

关键词:麻腮风水痘联合减毒活疫苗;临床研发;应用情况;基本考虑

中图分类号:R969.4 文献标识码:A 文章编号:1004-5503(2021)11-1397-04

DOI:10.13200/j.cnki.cjb.003480

联合疫苗是指两种或两种以上不同病原的抗原按特定比例混合,制备成预防多种疾病的疫苗^[1-2]。在符合接种条件的情况下,联合疫苗的使用可减少受种者的接种访视次数和接种针次,提高适龄儿童的接种依从性及免疫覆盖率^[3-4]。

国内外已上市的联合疫苗有多种,如在吸附无细胞百白破三联疫苗基础上与灭活脊髓灰质炎疫苗、b 型流感嗜血杆菌疫苗及乙肝疫苗联合,制备四联、五联、六联疫苗。麻腮风水痘联合减毒活疫苗(measles, mumps, rubella and varicella combined live attenuated vaccine, MMRV) 是国外已上市联合疫苗中含减毒活病毒种类最多的联合疫苗,可刺激机体产生抗麻疹病毒、腮腺炎病毒、风疹病毒和水痘-带状疱疹病毒的抗体,用于预防相应疾病。我国目前尚无 MMRV 上市,自主研发含相同抗原成分的联合疫苗有麻腮风三联减毒活疫苗(measles, mumps and rubella virus vaccine combined live attenuated vaccine, MMR)和麻风二联减毒活疫苗(measles and rubella virus vaccine combined live attenuated vaccine, MR)。本文对国外 MMRV 临床研究和上市后使用现状进行介绍,结合我国联合疫苗临床研发的基本要求,分析并提出此类联合疫苗目前在我国临床研发的基本考虑。

1 MMRV 国外上市概况

有研究对适龄儿童接种 MMRV 的安全性和免疫原性进行评价,结果表明,接种 MMRV 后产生的免疫应答水平与联合接种 MMR + 水痘减毒活疫苗(varicella virus vaccine live, Var)相当^[5-8]。默克公司和葛兰素史克公司生产的 MMRV 已上市多年,商品名分别为 ProQuad 和 Priorix Tetra。ProQuad 于 2005 和 2006 年分别在美国药监局(Food and Drug

通信作者:高晨燕 E-mail:gaocyc@cde.org.cn

Administration, FDA)和欧盟药监局(European Medicines Agency, EMA)获批上市。FDA 批准 ProQuad 用于 12 月龄 ~ 12 岁儿童,12 ~ 15 月龄接种第 1 剂,如有必要,于 4 ~ 6 岁接种第 2 剂^[9]。EMA 批准 ProQuad 用于 12 月龄及 12 月龄以上儿童,首次接种后,间隔 3 个月可接种第 2 剂,在特殊情况下可用于 9 月龄及 9 月龄以上儿童接种,如与当地免疫规划接种起始月龄保持一致、疫情暴发或前往麻疹高流行地区旅行等,由于 12 月龄以下儿童接种此类疫苗后免疫原性较差,9 ~ 12 月龄接种 1 剂 MMRV 后至少间隔 3 个月应接种第 2 剂^[10]。Priorix Tetra 于 2005 和 2007 年分别在澳大利亚、部分欧洲国家和加拿大获批上市,用于 9 月龄 ~ 6 岁儿童^[11-13];于 2011 年在英国获批上市,用于 11 月龄 ~ 12 岁儿童^[14]。由此可见,基于疫情防控需要,上述部分国家批准 MMRV 的首剂接种时间可早于 12 月龄。

2 MMRV 国外临床研究及上市后安全性评价

2.1 国外临床研究 ProQuad 在美国上市注册时已完成了多项随机、对照临床研究,研究入组的 12 ~ 23 月龄儿童均无含麻疹成分疫苗和 Var 接种史,且无自然感染史,随机分为试验组和对照组。试验组在不同部位同时接种 ProQuad + 安慰剂,对照组在不同部位同时接种 MMR + Var,评价两种接种方式首剂接种后的免疫原性和安全性,间隔 3 ~ 9 个月后评价第 2 剂接种后的免疫原性和安全性,研究还入组首剂接种过 MMR 和 Var 的 4 ~ 6 岁儿童,分别采用 ProQuad + 安慰剂、MMR + 安慰剂、MMR + Var 3 种方式进行第 2 剂接种,比较免疫原性和安全性。结果表明,ProQuad 与 MMR + Var 两种接种方式的免疫原性和安全性相近^[9]。Priorix Tetra 在澳大利亚的注册临床研究中,评价了 11 ~ 23 月龄儿童

间隔 6 周接种 2 剂 Priorix Tetra 后 42 d 的免疫原性。结果表明, Priorix Tetra 的免疫原性与对照组 (MMR + Var) 相近^[11]。

2.2 上市后安全性评价 自 2005 年 MMRV 陆续在全球多个国家/地区上市后, KLEIN 等^[15]对 8 个大型健康管理组织收集的数据进行汇总分析, 数据包含接种过 MMRV 或 MMR + Var 的近 50 万 12 ~ 23 月龄儿童, 分析结果表明, MMRV 首剂接种后 7 ~ 10 d, 内受种者发生热性惊厥的风险增加 2 倍。ProQuad 现行说明书所列上市后观察数据表明, 31 298 名 12 ~ 60 月龄儿童(其中 12 ~ 23 月龄儿童 31 043 名)接种 ProQuad 首剂后 5 ~ 7 d, 热性惊厥的发生率约为采用 MMR + Var 接种方式的 2 倍(发生率分别为 0.70% 和 0.32%)。ProQuad 说明书的警告与注意事项中特别指出, 无 MMR 和 Var 接种史, 也未自然感染过的 12 ~ 23 月龄儿童接种本品第 1 剂后 5 ~ 12 d, 发热和热性惊厥的发生率高于采用 MMR + Var 接种方式的儿童^[9]。Priorix Tetra 在澳大利亚、加拿大、英国的现行说明书中对上市后同一项安全性信息研究数据进行了描述, 即上市后研究回顾性收集了 9 ~ 30 月龄儿童接种首剂含麻疹成分疫苗后 5 ~ 12 d 发生热性惊厥的信息, 按照性别和接种年龄等因素形成匹配队列(研究组为首剂接种 Priorix Tetra 的儿童 82 436 名, 对照组为首剂接种 MMR 或 MMR + Var 的儿童共 82 469 名), 分析结果表明, 与对照组比较, 接种后 0 ~ 30 d, 研究组发生热性惊厥的相对危险度为 1.48(95% CI: 1.08 ~ 2.01), 接种后 5 ~ 12 d 的相对危险度为 2.43(95% CI: 1.46 ~ 4.04)^[11, 13, 14]。ProQuad 和 Priorix Tetra 的上市后安全性评价结果均提示, 首次接种 MMRV 后发生热性惊厥的风险均

略有升高^[15-17]。

3 MMRV 国外应用情况

MMRV 已在全球多个国家上市应用, 不同国家儿童免疫规划接种程序对 MMR、Var 和 MMRV 使用的推荐情况不同^[18-22], 见表 1。对于含麻疹和水痘成分疫苗的首剂和第 2 剂接种程序同步的国家或地区, 用 MMRV 替代 MMR 和 Var 具有较为明显的临床优势。

鉴于上市后安全性数据提示, 12 月龄及 12 月龄以上儿童首剂接种 MMRV 发生热性惊厥的风险有增加的趋势, 美国疾病预防控制中心(Centre for Disease Prevention and Control, CDC)免疫咨询委员会 2008 年曾宣布撤回对 MMRV 的优先推荐, 改为优先推荐采用 MMR 与 Var 分别接种的方式^[23]。经进一步调查和总结, 美国 CDC 于 2010 年宣布可继续使用 MMRV 接种, 但需对儿童家长进行风险告知, 对具有热性惊厥个人或家族病史的儿童建议采用 MMR 和 Var 接种^[24]。2017 年, 美国 CDC 发布使用联合疫苗的建议中仍保留了 ProQuad 的名单, 但文中特别强调, 由于 MMRV 具有高热惊厥的轻度风险, 建议 4 岁以下儿童第 1 剂接种时仍采用 MMR 与 Var 分别接种^[25]; 对于 4 ~ 6 岁儿童接种第 2 剂含麻疹成分疫苗的选择无特殊要求, 家长可自愿选择。2018 年 1 月, 为控制麻疹疫情的暴发, 美国 CDC 发布公告, 推荐适龄人群接种第 3 剂次含麻疹成分疫苗, 可选择的含麻疹成分疫苗名单中也包括 MMRV^[26]。由此, 出于安全性考虑, 美国 CDC 对于 4 岁以下儿童首剂接种 MMRV 仍保持较为谨慎的态度。

表 1 国外儿童免疫规划对接种 MMR、Var 及 MMRV 的推荐情况

国家	发布年份	文献	推荐接种程序			备注
			MMR	MMRV	Var	
美国	2021 年	18	第 1 剂: 12 ~ 15 月龄, 第 2 剂: 4 ~ 6 岁	未纳入国家免疫规划	第 1 剂: 12 ~ 15 月龄, 第 2 剂: 4 ~ 6 岁	MMR 与 Var 首剂免疫起始月龄相同
加拿大	2020 年	19	少部分省区推荐, 第 1 剂: 12 月龄, 第 2 剂: 18 月龄 ~ 6 岁	大部分省区, 第 1 剂: 12 月龄, 第 2 剂: 18 月龄 ~ 6 岁	仅少部分省区纳入, 1 岁以上人群根据当地疾病防控需要接种 1 ~ 2 剂次	各省区含麻疹成分疫苗第 2 剂接种时间不同
澳大利亚	2020 年	20-21	1 剂: 12 月龄	1 剂: 18 月龄	1 ~ 2 剂: 10 ~ 19 岁 (补种程序)	根据各地疾病防控需要, 选择 Var 接种
英国	2020 年	22	第 1 剂: 1 岁, 第 2 剂: 3 岁 4 个月	未纳入国家免疫规划	未纳入国家免疫规划	

4 MMRV 在国内临床研发的基本考虑

我国现行的麻疹、腮腺炎、风疹和水痘疫情控制目标及免疫规划策略与上述国家均有所不同。MMR 虽采取 2 剂次接种策略,但首剂接种时间早于 1 岁(为 8 月龄),第 2 剂接种时间为 18 月龄^[27],我国国家免疫规划尚未明确 4~6 岁儿童是否需要接种第 3 剂次含麻疹成分疫苗。

Var 尚未纳入我国国家免疫规划,属于二类疫苗。与上述国家不同,国内尚缺乏 Var 早于 1 岁儿童的使用数据,不建议 8 月龄儿童采用 MMR 与 Var 联合接种。Var 说明书中规定,1~12 岁儿童基础免疫接种 1 剂,可基于当地疫情监测需要,必要时由省级及省级以上卫生主管部门对 12 岁以下人群进行 1 剂加强免疫。我国不同省市采用的管理方式和接种剂次不同。鉴于我国 MMR 和 Var 接种时间和剂次尚不完全同步,MMRV 疫苗目前在我国临床使用的必要性和优势尚待进一步论证。

虽然有研究在临床使用时将 MMR 第 2 剂与 Var 第 1 剂联合接种^[28-29],即对 18 月龄受种者在左右上臂同时分别接种 MMR 和 Var,但目前两者联合接种的安全性数据仍有限。国内若考虑 MMRV 的临床研发,除需慎重考虑国外上市后已知的热性惊厥的安全性风险外,还需考虑受试者 1 岁以前含麻疹成分疫苗接种史对接种 MMRV 免疫原性和安全性的影响及后续剂次的评价,试验设计和临床研发的可行性可能面临较大挑战。

5 小结

联合疫苗的研发应首先从传染病预防的角度考虑其临床需求,临床设计主要考虑各单苗免疫程序的相同或相似性,同时从临床研究角度考虑研究结果的可评价性,综合评估联合的必要性和可行性^[30],联合疫苗研发的目的不应仅为减少接种针次。MMRV 作为国外已上市多年的联合疫苗,其临床研究除遵循《药品临床试验管理规范》的基本要求外,也遵循了联合疫苗开发的基本原则,如基于疫情防控的需要、各单苗现行的国家免疫规划程序或批准公认的免疫程序的一致性和完整性、与各组分单苗联合接种相比具有明显的临床优势等。我国已有企业建立了稳定可行的疫苗生产工艺和检定方法,为我国自主制备 MMRV 奠定了基础,但其临床效果尚有待进一步研究^[16]。基于我国目前的国家免疫规划疫苗儿童免疫程序,MMRV 的临床使用优势尚待进一步论

证。验证性临床研究的设计和实施也面临较大挑战。以上观点仅为基于当前现况的认知,随着国家免疫规划疫苗种类、接种剂次和接种儿童年龄范围的变化,MMRV 的临床研究可行性和临床使用优势或将发生一定变化。

参考文献

- [1] Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of People's Republic of China (Vol.) [S]. Beijing: China Medical Science Press, 2020: 700. (in Chinese)
国家药典委员会. 中华人民共和国药典(三部) [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 700.
- [2] FDA. For the evaluation of combination vaccines for preventable diseases production testing and clinical studies [S/OL]. (1997-10-04)[2021-05-30]. <https://www.fda.gov/media/77191/download>.
- [3] KUROSKY S K, DAVIS K L, KRISHNARAJAH G. Effect of combination vaccines on completion and compliance of childhood vaccinations in the United States [J]. Hum Vaccin Immunother, 2017, 13 (11): 2494-2502.
- [4] LIU H Y, WEI X, ZHAO T S, et al. Review on immunogenicity, safety and social value of combined vaccines for children used both at home and abroad [J]. Chin J Epidemiol, 2021, 42 (5): 948-954. (in Chinese)
刘翰宇, 魏霞, 赵天朔, 等. 国内外儿童用联合疫苗免疫原性、安全性和社会价值 [J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42 (5): 948-954.
- [5] MA S J, LI X, XIONG Y Q, et al. Combination measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy children: A systematic review and meta-analysis of immunogenicity and safety [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94 (44): e1721.
- [6] KOWALZIK F, FABER J, KNUF M. MMR and MMRV vaccines [J]. Vaccine, 2018, 36 (36): 5402-5407.
- [7] SEO C Y, RASHID M, HARRIS T, et al. Assessing safety of Ontario's publicly funded MMR and MMRV immunization programs, 2012 to 2016 [J]. Paediatr Child Health, 2019, 25 (6): 358-364.
- [8] DI PIETRANTONJ C, RIVETTI A, MARCHIONE P, et al. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 4 (4): CD004407.
- [9] FDA. ProQuad (measles, mumps, rubella and varicella virus vaccine live suspension for subcutaneous injection) package insert [S/OL]. (2018-10-23)[2021-05-30]. <https://www.fda.gov/media/75195/download>.
- [10] EMA. ProQuad: EPAR-product information [S/OL]. (2018-12-06)[2021-05-30]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/proquad-epar-product-information_en.pdf.
- [11] TGA. Australian product information: Priorix Tetra (measles, mumps, rubella and varicella) vaccine (live, attenuated), powder and diluent for solution for injection [S/OL]. (2019-05-20)[2021-05-30]. <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/pic-mirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2011-PI-03392-3&d=2019070410-16933>.

- [12] GSK. Priorix-Tetra :summary of product characteristics [S/OL]. (2019-01-24) [2021-05-30]. https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/en_MT/PDF/Homepage/Products/productlisting/priorix-tetra/Priorix_Tetra_PI_II_078_18_Apr_2017.pdf.
- [13] GSK. Product monograph :Priorix-Tetra [S/OL]. (2019-08-14) [2021-05-30]. <https://ca.gsk.com/media/591336/priorix-tetra.pdf>.
- [14] UK Drug information. Package leaflet : Information for the user Priorix-Tetra? , powder and solvent for solution for injection in pre-filled syringe [S/OL]. (2013-02-26)[2021-05-30]. <https://www.drugs.com/uk/pdf/leaflet/192283.pdf>.
- [15] KLEIN N P , FIREMAN B , YIH W K , *et al.* Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures [J]. *Pediatrics* , 2010 , 126 (1) : e1-8.
- [16] XI L L , GONG J , MA L F , *et al.* Research situation on measles , mumps , rubella and varicella combined vaccine [J]. *Int J Epidemiol Infect Dis* , 2017 , 44 (2) : 135-138. (in Chinese)
奚莱蕾, 龚杰, 马凌飞, 等. 麻疹-腮腺炎-风疹-水痘四联疫苗的研究现状 [J]. *国际流行病学传染病学杂志* , 2017 , 44 (2) : 135-138.
- [17] ZHANG Q , CHEN M. Risk of febrile convulsion after combined measles , mumps , rubella and varicella vaccination [J]. *Int J Biologicals* , 2010 (6) : 324. (in Chinese)
张蕾, 陈敏. 麻疹-腮腺炎-风疹-水痘联合疫苗接种后发生热性惊厥的危险性 [J]. *国际生物制品学杂志* , 2010 (6) : 324.
- [18] CDC. Recommended child and adolescent immunization schedule for ages 18 years or younger [S/OL]. (2021-02-11) [2021-05-30]. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-child-combined-schedule.pdf>.
- [19] Public Health Agency of Canada. Canada's provincial and territorial routine (and catch-up) vaccination routine schedule programs for infants and children [S/OL]. (2020-12-01) [2021-05-30]. <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/provincial-territorial-immunization-information/childhood-vaccination-schedule-2021-eng.pdf>.
- [20] Department of Health of Australia. National Immunisation Program schedule for all people [S/OL]. (2020-07-01) [2021-05-30]. <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/09/national-immunisation-program-schedule-for-all-people.pdf>.
- [21] Department of Health of Australia. Free catch-up vaccines for 10 to 19 years fact sheet of National Immunisation Program [S/OL]. (2020-07-01) [2021-05-30]. <https://www.health.gov.au/sites/default/files/free-catch-up-vaccines-for-10-to-19-year-olds-fact-sheet-free-catch-up-vaccines-for-10-to-19-years-fact-sheet.pdf>.
- [22] National Health Station of UK. Routine childhood immunisation schedule [S/OL]. (2020-03-01) [2021-05-30]. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/899422/PHE_Routine_Childhood_Immunisation_Schedule_Jun2020_03.pdf.
- [23] CDC , Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Update : recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) regarding administration of combination MMRV vaccine [J]. *MMWR* , 2008 , 57 (10) : 258-260.
- [24] CDC , Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Use of combination measles , mumps , rubella , and varicella vaccine [J]. *MMWR* , 2010 , 59 (3) : 1-10.
- [25] CDC. Information for parents : Combination vaccines [S/OL]. (2017-05-01) [2021-05-30]. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/conversations/downloads/fs-combo-vac.pdf>.
- [26] CDC. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of a third dose of mumps virus-containing vaccine in persons at increased risk for mumps during an outbreak [S/OL]. (2018-01-12) [2021-05-30]. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6701a7.htm>.
- [27] National Health Commission of the People's Republic of China. The routine immunization schedule of National Immunization Program vaccine for children (Version 2021) [S/OL]. (2021-02-23) [2021-05-30]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3581/202103/590a8c7915054aa682a8d2ae8199e222.shtml>. (in Chinese)
国家卫生健康委员会. 国家免疫规划疫苗儿童免疫程序及说明(2021年版) [S/OL]. (2021-02-23) [2021-05-30]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3581/202103/590a8c7915054aa682a8d2ae8199e222.shtml>.
- [28] SUN X D , MA X H , LI Z , *et al.* Immunogenicity and safety of combined immunization of healthy children with varicella vaccine and measles , mumps and rubella vaccine [J]. *Chin J Microbiol Immunol* , 2016 , 36 (3) : 182-188. (in Chinese)
孙晓东, 马相虎, 李智, 等. 水痘减毒活疫苗与麻疹流行性腮腺炎风疹联合疫苗同时接种的免疫效果和安全性观察 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志* , 2016 , 36 (3) : 182-188.
- [29] YANG X M. A review of combined immunization : current research situation and its promising future [J]. *Chin J Epidemiol* , 2020 , 41 (1) : 120-126. (in Chinese)
杨晓明. 联合接种和联合疫苗研究进展 [J]. *中华流行病学杂志* , 2020 , 41 (1) : 120-126.
- [30] Center for Drug Evaluation , NMPA. Guidelines for clinical research of combined vaccine (Draft for comments) [S/OL]. (2020-11-27) [2021-05-30]. <http://www.cde.org.cn/zdzy.do?method=largePage&id=2fb4c030119b9c76>. (in Chinese)
国家药品监督管理局药品审评中心. 多联疫苗临床研究技术指导原则(征求意见稿)[S/OL]. (2020-11-27)[2021-05-30]. <http://www.cde.org.cn/zdzy.do?method=largePage&id=2fb4c030119b9c76>.

收稿日期 2021-06-06 编辑 李靓