



News & Highlights

疫苗获取难题促使发展中国家研发本地疫苗

Chris Palmer

Senior Technology Writer

为应对新型冠状病毒肺炎（简称新冠肺炎），一些中低收入国家在过去一年多的时间里竞相采购突破性的信使核糖核酸（mRNA）疫苗，但目前这些国家正在尝试在本国国内生产这类疫苗。尽管全球的新冠肺炎疫苗可能即将供过于求，但这些尝试仍有助于这些国家建立本土研究和生产基础设施，从而提高防护能力，以应对新冠病毒变种及其他疾病在未来可能造成的全球疫情。

位于美国华盛顿特区的政策分析和咨询公司 Resilient Health Systems 的总裁奥卢索吉·阿德伊表示：“发展中国家绝不能再如此依赖发达国家。”

这场全球大流行暴发数月后，在德国政府和美国政府的资助下，辉瑞（Pfizer，位于美国纽约州纽约市，与德国美因茨的 BioNTech 公司合作）和莫德纳（Moderna，位于美国马萨诸塞州剑桥市）分别研发和试验了预防新冠肺炎的 mRNA 疫苗，并获得了紧急许可[1]。这种研发速度前所未见[1]。这类突破性疫苗依靠疫苗中的 mRNA 来引导细胞产生在严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型（SARS-CoV-2）表面发现的刺突蛋白。免疫系统将该蛋白识别为外源蛋白，从而产生免疫应答以攻击病毒和被感染的细胞。

现有的两种 mRNA 疫苗均能在引起强力免疫应答的同时尽量减少副作用。然而，受昂贵的价格和严格的低温储存条件所限，发展中国家少有人能注射这两种疫苗。实际上，超过 70% 的莫德纳和辉瑞/BioNTech 疫苗被运往了富裕国家[2]。总体而言，截至 2022 年 5 月，低收入国家

只有不到 16% 的人口接种了至少一剂新冠肺炎疫苗，而高收入国家的这一比例超过 65% [3]。

“发展中国家无法轻松获得 mRNA 疫苗，这着实令人大开眼界。”曾担任世界银行健康、营养和人口全球实践局局长的阿德伊表示，“但意识到这一点有益无害，这表明与依赖高收入国家的资助或许可相比，建立自主研发能力、生产基础设施以及物流和供应链系统更符合中低收入国家的最佳利益。”

除了将大部分 mRNA 疫苗送入富裕国家外，莫德纳和辉瑞/BioNTech 拒绝通过共享知识产权（IP）或颁发授权许可的方式允许贫困国家的生产商生产疫苗。印度和南非在 2020 年 10 月召开的世界贸易组织会议上首次提议新冠肺炎疫苗知识产权豁免，尽管此后有多达上百个国家推动这项提议，但因欧盟、瑞士和英国的反对而陷入了僵局[2]。

“回望历史，我们会发现此类囤积居奇的现象以前也发生过，所以并不出人意料，但这种做法毫无远见。”耶鲁大学全球健康研究所的博士后研究员阿明·马利克说。马利克还表示，拒绝向发展中国家提供有效疫苗会使全球更易受到新变种的侵袭：“正如‘大流行’一词所述，我们正在谈论的是一场全球性事件，而非局限在某一个区域。除非全世界的大部分人口接种疫苗，否则我们无法结束这场疫情。”

这些公司保留其知识产权的理由包括疫苗质控难以及发展中国家生产商的速度提升尚需时日[2]。但《纽约时

报》[4]和《自然》[5]独立调查分别发现，在发展中国家有10家和100家生产商有能力生产这两种mRNA疫苗。总部在纽约的非营利机构——药品获取与知识倡议组织——的联合创始人塔希尔·阿明表示：“在过去三年中，莫德纳和辉瑞一再表示他们的能力无人能及，但我们知道事实并非如此，其他人也能办到。”

因为难以获得mRNA新冠肺炎疫苗，所以许多发展中国家转而依赖于灭活疫苗，如中国科兴和北京生物的新冠病毒灭活疫苗；或病毒载体疫苗，如俄罗斯卫星V疫苗以及总部在美国新泽西州新不伦瑞克的强生公司（Johnson & Johnson）生产的疫苗，这类疫苗通过经修饰的非致病性病毒传递免疫原性病毒蛋白。但据报道，由活体哺乳动物细胞培养腺病毒，再以此生产病毒载体疫苗的难度比生产mRNA疫苗的难度更高且疗效较差，这促使部分中低收入国家转而继续寻找在本国生产mRNA疫苗的途径[2]（尽管一项新的报告指出强生疫苗至少在预防感染、住院和死亡方面的效果足以媲美mRNA疫苗[6]）。

人们为使发展中国家获取更多的mRNA疫苗而采取了一系列行动，其中主要包括由世界卫生组织（WHO）主导设立了技术转让中心。世界卫生组织技术转让中心正与南非开普敦的安福里根生物制剂与疫苗公司（Afrigen Biologics and Vaccines）合作，对莫德纳的mRNA疫苗开展逆向工程。世界卫生组织于2021年6月在南非建立该中心。因公开的莫德纳疫苗研发信息比辉瑞/BioNTech疫苗更详细，而且莫德纳承诺在大流行期间不行使其新冠肺炎疫苗的专利权，所以该中心选择复制莫德纳疫苗[7]。

世界卫生组织和安福里根的研究人员从2021年9月开始进行这项逆向工程，他们最初采取的措施包括：生产一种脱氧核糖核酸分子，并以其为模板合成mRNA；以及将遗传物质封装在一种通用的非专利脂质鞘中。他们接下来需重建莫德纳封装mRNA所使用的脂质纳米颗粒混合物[6]。不过阿德伊表示这些计划可能有变，因为有三家生物技术公司声称莫德纳的脂质纳米颗粒处方侵犯其知识产权并提起了诉讼[8-9]。

到目前为止，安福里根仅生产了数微升疫苗，如需提高产量还需更多创新。世界卫生组织预计将于2022年11月底用莫德纳疫苗的复制品开展临床试验[7]。在该项目的后续阶段，安福里根将教授来自南非、突尼斯、尼日利亚、埃及和塞内加尔的公司生产各自的疫苗[10]。阿德伊表示：“这将有望帮助这些国家培养疫苗生产能力。”

在2022年2月宣布的另一项研发活动中，BioNTech表示它将向非洲运输模块化工厂，用以生产mRNA疫苗（最后的灌封步骤除外）[11]。这种模块化工厂名为BioN-

Tainer，它由一个原料药模块和一个配方模块构成，并被分别装入六个标准船运集装箱（图1）。BioNTech声称每一整套装置的年产量约为5000万剂，并且建设成本远低于传统的工厂[11]。



图1. BioNTech的模块化工厂由原料药模块和配方模块构成，用于生产与辉瑞合作研发的mRNA疫苗。这种工厂被称为BioNTainer，其设计年产量可达5000万剂，并且建设成本远低于传统的工厂。来源：BioNTech（公有领域）。

BioNTech计划于2022年年中在塞内加尔、卢旺达和南非（待定）建立模块化工厂，并在大约12个月后开始生产疫苗。BioNTech仅在前2~3年内提供人员并运行这些设施，之后BioNTainers将独立运行[11]。莫德纳最近宣布，它将在肯尼亚建立一家年产量达5亿剂mRNA疫苗的工厂[12]。

除了莫德纳和辉瑞/BioNTech的相关努力外，一些发展中国家的本土公司也在努力研制各自的mRNA疫苗。目前，中国、印度、越南和泰国等十个国家正在研发十多种新型mRNA疫苗。与莫德纳和辉瑞/BioNTech的疫苗相比，其中某些疫苗更易储存，大多数价格更低廉。位于中国昆明的云南沃森生物技术股份有限公司正在研发最前沿的技术[13]。沃森生物疫苗仅编码作为刺突蛋白关键部分的受体结合域，而非使用编码整个刺突蛋白的mRNA，并且仅需标准型冰箱即可保存该疫苗。2021年7月，该公司在中国、印度尼西亚、墨西哥和尼泊尔开始进行安慰剂对照的3期临床试验，将招募28000人参与试验；该公司预计每年能生产4亿剂疫苗[13]。

美国马里兰州盖瑟斯堡的诺瓦瓦克斯医药公司（Novavax）研发了一种并非mRNA疫苗但可惠及低收入国家的疫苗。这种名为Nuvaxovid的疫苗采用许多发展中国家已掌握的传统疫苗研发技术[14]——诱导动物细胞（Nuvaxovid采用的蛾细胞）产生蛋白质亚基，这种蛋白质亚基极其类似于病毒的一种关键蛋白质（即SARS-CoV-2刺突蛋白），并添加一种免疫增强剂，以帮助激发免疫应答。该疫苗产生的抗体应答率与现有的竞品相当，

并已获批用于 28 个国家[15]。正如用于预防带状疱疹和流感的疫苗一样，这种疫苗基于蛋白质研发。诺瓦瓦克斯公司希望那些对基于基因的 mRNA 疫苗顾虑重重的人们能接受这种疫苗。

研究人员正在寻找新的方法提供新冠肺炎疫苗，包括微针阵列贴剂，即数十乃至数千个由疫苗包裹（干压包衣法）的亚毫米级突刺构成的格栅。这些具有室温稳定性的无针贴剂无需冷链运输和储存，还可实现自我给药[15]。总部位于马萨诸塞州剑桥市的 Vaxxas 公司正在研制此类阵列贴剂，并刚进入临床试验阶段。该贴剂将用于注射得克萨斯州大学奥斯汀分校研发的 HexaPro 疫苗[16]。

尽管如此，这些创新对于新冠肺炎疫情而言可能是徒劳的。对新冠肺炎疫苗的需求日益减少，但供应还在增加。由于发展中国家存在资金缺乏、疫苗犹豫、供应链障碍和其他妨碍疫苗分配的因素，导致供应的疫苗难以接种到位，因此非洲联盟和新冠肺炎疫苗全球供给计划（COVAX，由世界卫生组织支持，旨在确保全球公平获取新冠肺炎疫苗）最近拒绝了数亿支 mRNA 疫苗。到 2022 年，疫苗的全球年产量可能超过 90 亿剂，但到 2023 年，年需求量可能下降到 22 亿~44 亿剂，仅辉瑞/BioNTech 就可满足该需求量[17]。

无论如何，就理论上而言，发展中国家建立各自的 mRNA 疫苗生产工厂还会带来其他好处，即这些工厂可以快速转型用于生产其他疫苗来预防新冠病毒新兴变种和其他病原体引发的疾病。例如，BioNTech 正在研究预防疟疾和结核病的 mRNA 疫苗[11]，莫德纳于 2022 年 3 月在美国开展了一项临床试验，以评估基于 mRNA 的人类免疫缺陷病毒（HIV）疫苗[18]。

“研究和生产需要全球化。”阿明说，“由本次疫情可见，我们不能仅仅依靠几家制药公司为全球市场供货。”

References

- [1] Welsh J. Coronavirus variants—will new mRNA vaccines meet the challenge? *Engineering* 2021;7(6):712–4.
- [2] Maxmen A. The fight to manufacture COVID vaccines in lower-income countries [Internet]. London: Nature; 2021 Sep 15 [cited 2022 Apr 24]. Available from: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-02383-z>.
- [3] Coronavirus (COVID-19) vaccinations [Internet]. London: Our World in Data; 2022 Jun 1 [cited 2022 Jun 1]. Available from: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations#what-share-of-the-population-has-received-at-least-one-dose-and-completed-the-initial-vaccination-protocol>.
- [4] Nolen S. Here’s why developing countries can make mRNA COVID vaccines [Internet]. New York City: The New York Times; 2021 Oct 22 [cited 2022 Apr 24]. Available from: <https://www.nytimes.com/interactive/2021/10/22/science/developing-country-covid-vaccines.html>.
- [5] Prabhala A, Alsalhani A. Developing countries can make the mRNA vaccines they need. *Nat Hum Behav* 2022;6(2):167.
- [6] Mandavilli A. As virus data mounts, the J&J vaccine holds its own [Internet]. New York City: The New York Times; 2022 Mar 15 [cited 2022 Apr 24]. Available from: <https://www.nytimes.com/2022/03/15/health/covid-johnsonvaccine.html>.
- [7] Maxmen A. South African scientists copy Moderna’s COVID vaccine [Internet]. London: Nature; 2022 Feb 3 [cited 2022 Apr 24]. Available from: <https://www.nature.com/articles/d41586-022-00293-2>.
- [8] Abutaleb Y, Rowland C. Moderna faces new lawsuit over lucrative coronavirus vaccine [Internet]. Washington, DC: Washington Post; 2022 Feb 28 [cited 2022 Apr 24]. Available from: <https://www.washingtonpost.com/health/2022/02/28/moderna-arbutus-patent-infringement-lawsuit/>.
- [9] Cross R. Alnylam sues Moderna and Pfizer over key COVID vaccine ingredient [Internet]. Boston: Boston Globe; 2022 Mar 22 [cited 2022 Apr 24]. Available from: <https://www.bostonglobe.com/2022/03/22/business/alnylam-suesmoderna-pfizer-over-key-covid-vaccine-ingredient/>.
- [10] WHO announces first technology recipients of mRNA vaccine hub with strong support from African and European partners [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 Feb 18 [cited 2022 Apr 24]. Available from: <https://www.who.int/news/item/18-02-2022-who-announces-first-technology-recipients-of-mrna-vaccine-hub-with-strong-support-from-african-and-european-partners>.
- [11] Kansteiner F. BioNTech to ship modular mRNA factories to Africa starting this year [Internet]. New York City: Fierce Pharma; 2021 Sep 16 [cited 2022 Apr 24]. Available from: <https://www.fiercepharma.com/manufacturing/biontechplots-first-modular-mrna-factory-africa-by-middle-2022>.
- [12] Keenan J. Moderna taps Kenya as site for \$500M mRNA manufacturing facility [Internet]. New York City: Fierce Pharma; 2021 Mar 7 [cited 2022 Apr 24]. Available from: <https://www.fiercepharma.com/manufacturing/modernataps-kenya-site-500m-mrna-manufacturing-facility>.
- [13] Cohen J. New crop of COVID-19 mRNA vaccines could be easier to store, cheaper to use [Internet]. Washington, DC: Science; 2022 Apr 5 [cited 2022 Apr 24]. Available from: <https://www.science.org/content/article/new-crop-covid-19-mrna-vaccines-could-be-easier-store-cheaper-use>.
- [14] Healy M. With old-school technology, can Novavax win over COVID vaccine skeptics? [Internet]. Los Angeles: Los Angeles Times; 2022 May 16 [cited 2022 May 19]. Available from: <https://www.latimes.com/science/story/2022-05-16/novavax-covid-vaccine-skeptics>.
- [15] Weiss P. Microneedle makers seek to engineer a better shot. *Engineering* 2021; 7(12):1661–4.
- [16] Taylor NP. Vaxxas strikes deal to tee up trial of COVID-19 vaccine patch [Internet]. New York City: Fierce Pharma; 2022 Mar 29 [cited 2022 May 19]. Available from: <https://www.fiercepharma.com/pharma/vaxxas-strikes-deal-tee-trial-covid-19-vaccine-patch>.
- [17] Paton J. Moderna COVID shots turned down by buyers on delivery woes [Internet]. New York City: Bloomberg News; 2022 Apr 5 [cited 2022 Apr 24]. Available from: <https://www.bloomberg.com/news/articles/2022-04-05/buyers-turn-down-moderna-covid-vaccine-as-pandemic-demand-wanes>.
- [18] Rogers J. NIH launches clinical trial of three mRNA HIV vaccines [Internet]. Bethesda: National Institutes of Health; 2022 Mar 14 [cited 2022 Apr 24]. Available from: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nihlaunches-clinical-trial-three-mrna-hiv-vaccines>.