

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original article

## คุณภาพของวัคซีนที่มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ ภายหลังการใช้ ระหว่างปี พ.ศ. 2551 ถึง 2560

วิริยามาศย์ เจริญคุณธรรม, วท.ม. (ชีวเคมี)

อภิชัย ศุภสารสาทร, วท.ม. (อายุรศาสตร์เขตร้อน)

สุกัลยาณี ไชยมี วท.ม. (จุลชีววิทยา)

ชลดา เพ็ชรไทย วท.บ. (จุลชีววิทยา)

กนกพร ฤทธิธรรม วท.บ. (ชีววิทยา)

สุภาพร ภูมิอมร วท.ด (ไวรัสวิทยา)

สถาบันชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

วันรับ:	30 มี.ค. 2563
วันแก้ไข:	9 ธ.ค. 2563
วันตอบรับ:	21 ธ.ค. 2563

**บทคัดย่อ** สาเหตุอาการไม่พึงประสงค์หลังการใช้วัคซีนเกิดได้จากหลายปัจจัย การตรวจสอบคุณภาพวัคซีนทางห้องปฏิบัติการเป็นส่วนหนึ่งในการพิจารณาสาเหตุในรายที่อาการรุนแรง การศึกษานี้จึงได้รวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลคุณภาพของวัคซีนที่มีรายงานอาการข้างเคียงหลังการใช้ที่ตรวจโดยสถาบันชีววัตถุ ระหว่างปี พ.ศ. 2551 ถึง 2560 เพื่อเป็นข้อมูลให้หน่วยงานที่เกี่ยวข้อง จากข้อมูลมีวัคซีนส่งตรวจทั้งสิ้น 81 ตัวอย่าง ประกอบด้วยวัคซีน DTPw-HB 32 ตัวอย่าง OPV 16 ตัวอย่าง Influenza 8 ตัวอย่าง DTPw, dT และ HB ชนิดละ 5 ตัวอย่าง MMR 3 ตัวอย่าง JE ชนิดเชื้อตาย และ IPV ชนิดละ 2 ตัวอย่าง BCG, Rabies และ DTPa-HB-IPV+Hib ชนิดละ 1 ตัวอย่าง ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในด้านเอกลักษณ์ ความแรง ความปลอดภัย และการตรวจทางเคมี-ฟิสิกส์ พบว่า วัคซีนมีผลผ่านเกณฑ์ยอมรับตามมาตรฐานข้อกำหนดของแต่ละผลิตภัณฑ์ ยกเว้นการตรวจลักษณะทางกายภาพที่พบตะกอนในวัคซีน DTPw-HB 4 ตัวอย่าง และ JE 1 ตัวอย่าง การตรวจปริมาณไทเมอร์โรซอลได้ค่าต่ำกว่าเกณฑ์ใน DTPw-HepB 1 ตัวอย่าง และพบการปนเปื้อนเชื้อ *B.cereus* ใน DTPw-HB และ *A. acidoterrestris* ในวัคซีน OPV ชนิดที่เปิดตัวแล้ว ซึ่งตะกอนที่พบในวัคซีน DTPw-HB สาเหตุอาจมาจากการเก็บวัคซีนในอุณหภูมิเกินช่วง 2-8 องศาเซลเซียส ส่วนตะกอนที่พบในวัคซีน JE หลังตรวจสอบเพิ่มเติมพบเป็นสารส่วนประกอบของวัคซีน การตรวจเพิ่มจากข้อกำหนดเพื่อยืนยันสายพันธุ์ไวรัสคางทูม ในวัคซีน MMR พบการเปลี่ยนของนิวคลีโอไทด์ 1 ตำแหน่ง ซึ่งไม่มีผลต่อลำดับของกรดอะมิโน สรุปได้ว่าวัคซีนส่วนใหญ่ที่มีรายงานอาการข้างเคียงระหว่างปี พ.ศ. 2551 ถึง 2560 เป็นวัคซีนที่มีคุณภาพผ่านตามเกณฑ์ของผลิตภัณฑ์ ซึ่งสอดคล้องกับผลตรวจวัคซีนที่มีรายงานอาการข้างเคียงระหว่างปี พ.ศ. 2546 ถึง 2550 ที่ไม่พบวัคซีนตกมาตรฐานจากเหตุของการผลิต ดังนั้นวัคซีนที่ผ่านการรับรองรุ่นตามระบบแล้วไม่จำเป็นต้องทำการตรวจสอบคุณภาพทางห้องปฏิบัติการซ้ำอีก ยกเว้นมีข้อบ่งชี้ชัดเจนว่าอาจเกิดจากคุณภาพของวัคซีน

**คำสำคัญ:** วัคซีน; คุณภาพวัคซีน; อาการไม่พึงประสงค์ภายหลังการใช้

## บทนำ

การใช้วัคซีนยังคงเป็นมาตรการที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันและควบคุมโรคในปัจจุบัน เนื่องจากวัคซีนต้องนำมาใช้กับคนจำนวนมากโดยเฉพาะในเด็กเล็ก และส่วนใหญ่เป็นผู้ที่มีสุขภาพปกติ วัคซีนจึงต้องผ่านการตรวจสอบคุณภาพอย่างเข้มงวดทั้งก่อนและหลังการขึ้นทะเบียน โดยเฉพาะความเข้มงวดในการปล่อยผ่านวัคซีนภายหลังการขึ้นทะเบียน ที่วัคซีนทุกรุ่นการผลิตจะต้องได้รับการรับรองรุ่นการผลิตจากหน่วยงานภาครัฐ<sup>(1,2)</sup> ซึ่งเป็นกิจกรรมเพิ่มเติมที่มากกว่ายาทั่วไป ถึงแม้ว่าปัจจุบันเทคโนโลยีการผลิต ระบบการควบคุมกำกับ การประกัน และควบคุมคุณภาพวัคซีน ทั้งภาครัฐและผู้ผลิตจะมีการพัฒนาและมีความเข้มงวดแล้วก็ตาม รายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ภายหลังการได้รับวัคซีนก็ยังคงมีอยู่เป็นระยะ ส่วนใหญ่เป็นอาการที่ไม่รุนแรง<sup>(3)</sup> ซึ่งเกิดได้จากหลายสาเหตุ แต่กรณีที่มีอาการรุนแรง หรือเสียชีวิตมีผลต่อความเชื่อมั่นของผู้ให้บริการและผู้รับวัคซีน ซึ่งจะกระทบถึงประสิทธิภาพในการควบคุมป้องกันโรคของประเทศ

หน่วยบริการหรือสำนักกระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค จะเก็บวัคซีนตัวอย่างที่ผู้ป่วยได้รับส่งตรวจวิเคราะห์ที่สถาบันชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์<sup>(4)</sup> ซึ่งเป็นห้องปฏิบัติการควบคุมคุณภาพและให้การรับรองรุ่นการผลิตวัคซีนภาครัฐของประเทศ ผลตรวจวิเคราะห์ได้นำไปใช้ประกอบการพิจารณาสอบสวนหาสาเหตุ ที่ผ่านมามีรายงานคุณภาพของวัคซีนที่มีรายงานอาการข้างเคียงภายหลังการได้รับวัคซีน ระหว่างปี 2546-2550<sup>(5)</sup> ได้แสดงให้เห็นว่าวัคซีนที่ส่งมาตรวจทั้งหมดนั้นผ่านในเกณฑ์คุณภาพตามมาตรฐานของผลิตภัณฑ์ไม่พบความผิดปกติที่เกิดจากการผลิตที่ไม่ได้มาตรฐาน

การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวม วิเคราะห์ ข้อมูลการตรวจสอบคุณภาพวัคซีนที่มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ภายหลังการได้รับวัคซีน ระหว่างปี พ.ศ. 2551 ถึง 2560 ซึ่งตรวจโดยห้องปฏิบัติการสถาบันชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ เพื่อเป็นข้อมูลของ

ประเทศให้กับหน่วยงานที่เกี่ยวข้องและผู้บริโภคได้ทราบ และใช้ประโยชน์ต่อไป

## วิธีการศึกษา

จัดเก็บและรวบรวมข้อมูลผลการตรวจคุณภาพวัคซีนของสถาบันชีววัตถุ กรณีมีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ภายหลังการใช้ ระหว่างปี พ.ศ. 2551 ถึง 2560 นำมาจำแนกวิเคราะห์ตามชนิดของวัคซีน

ตัวอย่างวัคซีนที่ตรวจวิเคราะห์

เป็นตัวอย่างวัคซีนที่ผู้ให้บริการวัคซีนเก็บมาจากพื้นที่เกิดเหตุ ส่งให้สถาบันชีววัตถุ ตรวจยืนยันคุณภาพ ซึ่งเป็นวัคซีนตัวอย่างชุดเดียวกันกับที่ใช้แล้วเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ปริมาณของตัวอย่างที่ส่งมาแต่ละครั้งจึงมีปริมาณแตกต่างกันขึ้นอยู่กับปริมาณวัคซีนที่มีอยู่ในสถานบริการในขณะนั้น

รายการทดสอบ และวิธีตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ

การกำหนดรายการตรวจวิเคราะห์ของวัคซีนตัวอย่างพิจารณาจากอาการไม่พึงประสงค์ ข้อสงสัยสาเหตุ และปริมาณตัวอย่างที่ส่งตรวจในแต่ละครั้ง โดยหลักการกำหนดรายการทดสอบที่ยืนยันในเรื่องของความปลอดภัย หรือหากสงสัยในเรื่องความสามารถในการป้องกันโรคจะตรวจความแรงของวัคซีน และถ้ามีปริมาณตัวอย่างมากพอจะทดสอบในรายการตามที่ระบุอยู่ในข้อกำหนดเฉพาะของวัคซีนแต่ละชนิดเพิ่มเติม เกณฑ์การตัดสินใช้เกณฑ์ข้อกำหนดตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ วิธีตรวจวิเคราะห์ใช้วิธีของสถาบันชีววัตถุ<sup>(6-8)</sup> รายการตรวจประกอบด้วย การตรวจเอกลักษณ์ (identity) และความแรง (potency) ของวัคซีน การตรวจด้านความปลอดภัย ได้แก่ ความปราศจากเชื้อ (sterility)<sup>(9)</sup> ความเป็นพิษผิดปกติทั่วไป (abnormal toxicity) ความเป็นพิษผิดปกติจำเพาะ (specific toxicity) ต่อท็อกซินคอตีบ บาดทะยัก และเชื้อไอกรน ปริมาณเอ็นโดทอกซิน (endotoxin) และการตรวจทางเคมี-ฟิสิกส์ ได้แก่ ปริมาณโปรตีน (protein) สารกันเสียไทเมอร์โรซอล (thimerosal) สาร 2-phe-

**คุณภาพของวัคซีนที่มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ภายหลังการใช้ ระหว่างปี พ.ศ. 2551 ถึง 2560**

noxyethanol อลูมิเนียม (aluminium) ฟอรัลดีไฮด์ (formaldehyde) ความเป็นกรด-ด่าง (pH) และลักษณะทางกายภาพ (appearance) รายการที่ตรวจโดยสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ได้แก่ การตรวจสอบยืนยันสายพันธุ์ของเชื้อโปลิโอ และการตรวจเอกลักษณ์ของไวรัส หัด คางทูมและหัดเยอรมันในวัคซีน

**ผลการศึกษา**

ตัวอย่างวัคซีนส่งตรวจคุณภาพหลังจากมีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ภายหลังการใช้ ระหว่างปี พ.ศ. 2551- 2560 มีจำนวนทั้งสิ้น 81 ตัวอย่าง จำแนกตามชนิดของวัคซีนได้แก่ วัคซีนคอตีบ บาดทะยัก ไอกรน และตับอักเสบบี (DTPw-HB) 32 ตัวอย่าง วัคซีนโปลิโอชนิดรับประทาน (OPV) 16 ตัวอย่าง วัคซีนไข้หวัดใหญ่ (Influenza) 8 ตัวอย่าง วัคซีนคอตีบ บาดทะยัก และไอกรน (DTPw) 5 ตัวอย่าง วัคซีนคอตีบและบาดทะยัก (dT) 5 ตัวอย่าง วัคซีนตับอักเสบบี (HB) 5 ตัวอย่าง

วัคซีนหัด คางทูม และหัดเยอรมัน (MMR) 3 ตัวอย่าง วัคซีนไข้มองอักเสบ เจอี (JE) 2 ตัวอย่าง วัคซีนโปลิโอชนิดฉีด (IPV) 2 ตัวอย่าง วัคซีนพิษสุนัขบ้า(Rabies) 1 ตัวอย่าง วัคซีนวัณโรค (BCG ) 1 ตัวอย่าง และวัคซีนคอตีบ บาดทะยัก ไอกรน ชนิดไร้เซลล์ ตับอักเสบบี โปลิโอ และฮิบ (DTPa-HB-IPV+Hib) 1 ตัวอย่าง จำแนกตามรายการตรวจวิเคราะห์และจำนวนตัวอย่างที่ทดสอบแสดงในตารางที่ 1

ผลตรวจวิเคราะห์คุณภาพของวัคซีนส่วนใหญ่ โดยเฉพาะวัคซีน DTPw, dT , HB, Influenza, IPV, Rabies, และ DTPa-HB-IPV+Hib ทุกตัวอย่าง มีคุณภาพผ่านเกณฑ์การทดสอบของทุกรายการที่ตรวจวิเคราะห์

สำหรับวัคซีนที่มีบางรายการทดสอบไม่ผ่านเกณฑ์ ได้แก่ DTPw-HB พบว่าไม่ผ่านเกณฑ์ในรายการตรวจลักษณะทางกายภาพ 4 ตัวอย่าง เนื่องจากตรวจพบตะกอนในวัคซีนที่ไม่ละลายหลังการเขย่า และมีปริมาณสารกันเสีย thimerosal ต่ำกว่าเกณฑ์ 1 ตัวอย่าง ตรวจพบการปนเปื้อนเชื้อ *Bacillus cereus* ในตัวอย่างขวดที่เปิด

**ตารางที่ 1 รายการตรวจวิเคราะห์คุณภาพวัคซีนที่มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ภายหลังการใช้ ระหว่างปี พ.ศ. 2551-2560**

รายการตรวจ	วัคซีน (จำนวนตัวอย่าง)											
	DTPw-HB	DTPw	dT	DTPa-HB-IPV+Hib	HB	OPV	MMR	Influenza	JE	IPV	Rabies	BCG
- ความแรง	-	-	-	-	-	5	3	-	-	-	1	-
- ความแรง: ไอกรน	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- ความแรง: บาดทะยัก	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- ความแรง: คอตีบ	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- ความแรง: HB	2	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
- เอกลักษณ์: สายพันธุ์ไวรัส	-	-	-	-	-	10	1*	-	-	-	-	-
- ความปราศจากเชื้อ	26*	4	4	1	1	16*	1	6	2	2	-	1
- ความเป็นพิษเฉพาะ: คอตีบ บาดทะยัก	21	4	3	1	-	-	-	-	-	-	-	-
- ความเป็นพิษเฉพาะ: ไอกรน	21	4	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
- ความเป็นพิษผิดปกติทั่วไป	9	-	-	-	2	12	2	3	1	1	-	-
- ปริมาณเอ็นโดทอกซิน	7	1	-	1	-	12	-	8	2	1	-	-
- ปริมาณไทเมอร์โซล	13*	4	3	-	-	-	-	1	2	-	-	-
- ปริมาณ 2-phenoxyethanol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
- กรด-ด่าง	13	1	3	-	-	2	2	6	1	1	-	-

ตารางที่ 1 รายการตรวจวิเคราะห์คุณภาพวัคซีนที่มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ภายหลังการใช้ ระหว่างปี พ.ศ. 2551-2560 (ต่อ)

รายการตรวจ	วัคซีน (จำนวนตัวอย่าง)											
	DTPw-HB	DTPw	dT	DTPa-HB- IPV+Hib	HB	OPV	MMR	Influenza	JE	IPV	Rabies	BCG
- ปริมาณฟอร์มาลดีไฮด์	19	4	3	-	-	-	-	6	2	1	-	-
- ปริมาณอลูมิเนียม	11	2	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- ปริมาณโปรตีน	-	-	-	-	-	5	-	7	1	1	-	-
- ความชื้น	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
- ลักษณะทางกายภาพ	29*	4	4	1	4	13	2	6	1*	1	-	1

\* รายการตรวจที่ไม่ผ่านเกณฑ์

ใช้แล้ว 1 ขวด แต่ไม่พบการปนเปื้อนในขวดที่ปิดสนิทของตัวอย่างชุดเดียวกัน OPV พบการปนเปื้อนเชื้อ *Allicyclobacillus acidoterrestris* ในขวดที่เปิดแล้ว 1 ตัวอย่าง ซึ่งไม่พบการปนเปื้อนในวัคซีนชุดเดียวกันที่ยังไม่เปิดใช้ MMR การตรวจยืนยันสายพันธุ์ไวรัสหัด คางทูม และ หัดเยอรมัน ซึ่งเป็นรายการทดสอบเพิ่มเติมด้วยเทคนิค RT-PCR และ sequencing พบว่าไวรัสคางทูมมีความแตกต่างของรหัสพันธุกรรมของวัคซีนที่ตรวจกับสายพันธุ์ที่ขึ้นทะเบียน ในส่วน SH gene ซึ่งมีความเหมือนกับสายพันธุ์ที่ขึ้นทะเบียนคือ L-Zagreb ในระดับนิวคลีโอไทด์ร้อยละ 99.68 (ต่างกัน 1 bp จาก 316 bp) ขณะที่เหมือนกับสายพันธุ์ Leningrad-3 ซึ่งเป็นสายพันธุ์ตั้งต้นของ L-Zagreb ร้อยละ 100 โดยความเหมือนของระดับกรดอะมิโนยังคงเป็นร้อยละ 100 ของทั้งสองสายพันธุ์ และ JE ผลตรวจลักษณะทางกายภาพ 1 ตัวอย่าง ไม่ผ่านเกณฑ์ เนื่องจากพบตะกอนสีขาวขนาดเล็กจำนวนมากในวัคซีนทุกขวด

## วิจารณ์

ผลการตรวจวิเคราะห์คุณภาพของตัวอย่างวัคซีนที่มีรายงานปัญหาภายหลังการใช้เป็นเวลา 10 ปีที่ผ่านมา จำนวน 81 ตัวอย่าง แสดงให้เห็นว่าวัคซีนส่วนใหญ่มีคุณภาพเป็นไปตามเกณฑ์มาตรฐานของแต่ละผลิตภัณฑ์

ถึงแม้จะตรวจพบลักษณะทางกายภาพของตัวอย่างที่ไม่ผ่านเกณฑ์ในวัคซีน DTPw-HB และ JE บางรุ่นการผลิตที่มีตะกอนไม่ละลายหลังการเขย่า แต่เมื่อตรวจสอบหาสาเหตุแล้วสรุปได้ว่าการเกิดลักษณะตะกอนใน DTPw-HB นั้นเกิดขึ้นได้จากการเก็บรักษา หรือการขนส่งวัคซีนในอุณหภูมิที่อยู่นอกช่วงปกติ 2-8 องศาเซลเซียส เนื่องจากไม่พบตะกอนในขวดวัคซีนที่เก็บไว้ในอุณหภูมิปกติ ซึ่งตะกอนเช่นนี้มักพบในวัคซีนชนิดน้ำที่มีอลูมิเนียมเจลเป็นองค์ประกอบและกระทบกับความเย็น<sup>(10)</sup> สำหรับตะกอนที่พบในวัคซีน JE นั้น ผู้ผลิตได้มีการตรวจวิเคราะห์เพิ่มเติมด้วยเทคนิค SDS-PAGE ยืนยันว่าเป็นแถบโปรตีนที่เป็นสารองค์ประกอบในวัคซีน กรณีการตรวจความปราศจากเชื้อพบการปนเปื้อนเชื้อแบคทีเรีย *B.cereus* ใน DTPw-HB และเชื้อ *A. acidoterrestris* ใน OPV ขวดที่เปิดใช้แล้วทั้งคู่ แต่ไม่พบการปนเปื้อนในขวดวัคซีนที่ปิดสนิทในชุดเดียวกัน เป็นการยืนยันได้ว่าวัคซีนเกิดการปนเปื้อนเชื้อภายหลังเปิดใช้ ซึ่งเกิดขึ้นได้ โดยเฉพาะ OPV ที่หยอดวัคซีนทางปาก อย่างไรก็ตามได้มีการตรวจติดตามความปราศจากเชื้อใน OPV เพื่อการรับรองรุ่นการผลิตก่อนปล่อยผ่านต่อมาอีก 3 รุ่นการผลิต และไม่พบปัญหาการปนเปื้อน จึงยืนยันได้ว่าวัคซีนยังคงมีคุณภาพตรงตามมาตรฐาน ส่วนการตรวจพบปริมาณสารไทเมอร์โรซอลมีค่าต่ำกว่าเกณฑ์ใน DTPw-HB เป็น

วัคซีนที่ตรวจในปี 2555 ได้ค่าเท่ากับ 41 ไมโครกรัมต่อ มิลลิลิตร ขณะที่เกณฑ์ยอมรับขั้นต่ำกำหนดไว้ที่ 42 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร จะเห็นว่ามีความใกล้เคียงกันมาก ทั้งนี้ปริมาณความเข้มข้นของสารไทเมอร์โรซอลตั้งแต่ 10-100 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ยังคงมีฤทธิ์ในการยับยั้ง เชื้อจุลชีพได้<sup>(11)</sup> และปริมาณไทเมอร์โรซอลที่มีค่าต่ำใน ตัวอย่างนี้ไม่ได้เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดอาการข้างเคียงใน ผู้ป่วย อย่างไรก็ตามหน่วยงานได้มีการตรวจติดตามและ ไม่พบเหตุการณ์นี้ในวัคซีนรุ่นการผลิตต่อมา

สำหรับรายการที่ตรวจเพิ่มเติมจากข้อกำหนดวัคซีน สำเร็จรูปได้แก่ การตรวจปริมาณเอ็นโดท็อกซินในวัคซีน DTPw-HB, DTPw และ OPV การตรวจยืนยันสายพันธุ์ ของเชื้อไวรัสโปลิโอในวัคซีน OPV และการตรวจยืนยัน สายพันธุ์ไวรัสหัด คางทูม และหัดเยอรมัน ผลการตรวจ ยืนยันสายพันธุ์ของเชื้อไวรัสโปลิโอในวัคซีน OPV แสดง ให้เห็นว่าวัคซีนทุกรุ่นการผลิตยังคงเป็นเชื้อไวรัสโปลิโอ สายพันธุ์วัคซีน ไม่มีการเปลี่ยนไปเป็นไวรัสสายพันธุ์ก่อ โรค ผลการตรวจยืนยันสายพันธุ์ไวรัส MMR ที่พบการ เปลี่ยนระดับนิวคลีโอไทด์ของเชื้อไวรัสคางทูม ได้รายงาน ผลให้กับหน่วยงานควบคุมกำกับและผู้ที่เกี่ยวข้องตรวจ สอบนำไปสู่การแก้ไขและวางมาตรการป้องกันการเกิด ปัญหาจากการใช้วัคซีนในคนนอกช่วงอายุที่กำหนด และมีทีมนักวิจัยได้ศึกษาเพิ่มเติมตรวจเชื้อไวรัสคางทูมของ ผู้ป่วยที่เกิดปัญหายืนยันว่าเป็นจากเชื้อไวรัสคางทูม L-Zagreb และพบการกลายพันธุ์ในส่วนของ fusion pro- tein (P209S) แต่ไม่สามารถระบุได้ว่าการเปลี่ยนแปลง นี้เกี่ยวข้องกับการเกิดอาการข้างเคียง<sup>(12)</sup> และเนื่องจาก ไม่มีข้อมูลรายละเอียดถึงลำดับนิวคลีโอไทด์ของสายพันธุ์ ไวรัสในทะเบียนตำรับ จึงไม่สามารถระบุได้ว่าการเปลี่ยน- แปลงนี้เกิดขึ้นตั้งแต่เมื่อไร ปัจจุบันทั้งสองสายพันธุ์ยังคง มีใช้ในการผลิตวัคซีนคางทูม<sup>(13)</sup>

จากข้อมูลผลการตรวจคุณภาพวัคซีนภายหลังที่มี รายงานอาการข้างเคียงระหว่างปี 2551 ถึง 2560 มีความ สอดคล้องกับผลตรวจวัคซีนที่มีรายงานอาการข้างเคียง ระหว่างปี พ.ศ. 2546 ถึง 2550<sup>(5)</sup> ที่ไม่พบวัคซีนตก

มาตรฐานจากสาเหตุของการผลิต มีประเด็นที่ห้องปฏิบัติ การและหน่วยงานที่เกี่ยวข้องควรพิจารณาได้แก่ การ ตรวจวิเคราะห์วัคซีนตัวอย่างตามข้อกำหนดของวัคซีน สำเร็จรูปหลังเกิดเหตุอาจไม่มีความจำเป็น โดยเฉพาะ รายการทดสอบที่ต้องใช้สัตว์ทดลอง มีราคาแพง หรือใช้ ระยะเวลาานาน เนื่องจากผลการทดสอบวัคซีนจำนวนมาก ที่มีปัญหาหลังการใช้ ไม่พบวัคซีนที่ตกมาตรฐานที่มี สาเหตุจากการผลิต และเป็นการปฏิบัติตามคำแนะนำของ สากลที่ให้ลดการใช้สัตว์ทดลอง และยกเลิกการทดสอบ ความเป็นพิษผิดปกติทั่วไปในข้อกำหนดของวัคซีนทุก ชนิดในขั้นตอนของการผลิตเพื่อจำหน่าย<sup>(14)</sup> ยกเว้นมีข้อ บังชี้ชัดเจนว่าสาเหตุอาจเกิดจากคุณภาพของวัคซีน ซึ่ง กรณีนี้ควรพิจารณาตรวจเฉพาะรายการที่เป็นข้อสงสัย เช่น การตรวจยืนยันสายพันธุ์ของวัคซีนเชื้อเป็น ทั้งนี้ควร กำหนดให้ผู้ผลิตแสดงข้อมูลของลำดับนิวคลีโอไทด์สาย- พันธุ์เชื้อที่ใช้ในการผลิตวัคซีนเชื้อเป็นไว้ในทะเบียนตำรับ จะทำให้สามารถตรวจสอบสายพันธุ์ของเชื้อในตัวอย่างได้ ชัดเจน

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณนางธีรนาถ จิระไพศาลพงศ์ อดีต ผู้อำนวยการสถาบันชีววัตถุ และขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ กลุ่มวัคซีน สถาบันชีววัตถุ และเจ้าหน้าที่ของสถาบันวิจัย- วิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ที่มี ส่วนเกี่ยวข้องในงานตรวจวิเคราะห์คุณภาพของวัคซีน

## เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. WHO expert committee on biological standardization. WHO Technical Report Series 2013;978(61):47-77.
2. กฎกระทรวงว่าด้วยการรับรองรุ่นการผลิตยาแผนปัจจุบันที่เป็นยาชีววัตถุ พ.ศ. 2553. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 127, ตอนที่ 66 ก (ลงวันที่ 3 พฤศจิกายน 2553).
3. สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค. การเฝ้าระวังอาการ ภายหลังได้รับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกัน [Internet]. 2020



- [cited 2020 Feb 13]. Available from: <http://www.boe.moph.go.th/boedb/prior09/aefi/>
4. สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. คู่มือการเฝ้าระวังและสอบสวนอาการภายหลังได้รับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพมหานคร: องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก; 2551.
  5. วิริยามัตย์ เจริญคุณธรรม, พันธวิทย์ นทกุล, อุษา กิตติศักดิ์ชัย, ชนิตา แม้นเหมือน. คุณภาพของวัคซีนที่มีรายงานอาการข้างเคียงภายหลังการได้รับวัคซีน ระหว่างปี 2546-2550. วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ 2552;51(1): 31-46.
  6. สถาบันชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. วิธีมาตรฐานสำหรับการวิเคราะห์ยาชีววัตถุ เล่ม 1. กรุงเทพมหานคร: FULL FORSE; 2558.
  7. สถาบันชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. วิธีมาตรฐานสำหรับการวิเคราะห์ยาชีววัตถุ เล่ม 2. กรุงเทพมหานคร: FULL FORSE; 2558.
  8. กระทรวงสาธารณสุข. ข้อกำหนดชีววัตถุ เล่ม 1 พ.ศ. 2541. นนทบุรี: เอสอาร์พรีนติ้ง แมสโปรดักส์; 2541.
  9. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare of the Council of Europe. 2.6.1. Sterility. In: European Pharmacopoeia Vol 1. 10<sup>th</sup> ed. Nördlingen: Druckerei CH Beck; 2019. p. 191-4.
  10. Kartoglu Ü, Özgüler NK, Wolfson LJ, Kurzatkowski W. Validation of the shake test for detecting freeze damage to adsorbed vaccines. Bull World Health Organ 2010; 88(8):624-31.
  11. US Administration. Thimerosal and vaccines [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 2]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/thimerosal-and-vaccines>
  12. Gilliland SM, Jenkins A, Parker L, Somdach N, Pattamadilok S, Incomserb P, et al. Vaccine-related mumps infections in Thailand and the identification of a novel mutation in the mumps fusion protein. Biologicals 2013;41:84-7.
  13. World Health Organization. Information sheet observed rate of vaccine reactions measles, mumps and rubella vaccines [Internet]. 2014 [cited 2020 Jun 30]. Available from: [https://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/MMR\\_vaccine\\_rates\\_information\\_sheet.pdf](https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/MMR_vaccine_rates_information_sheet.pdf)
  14. World Health Organization. Main outcomes of the meeting of the WHO expert committee on biological standardization held from 29 October to 2 November 2018 [Internet]. 2018 [cited 2020 Mar 24] Available from: [https://www.who.int/biologicals/expert\\_committee/ECBS\\_Executive\\_Summary\\_final\\_20\\_NOV\\_2018.IK.pdf?ua=1](https://www.who.int/biologicals/expert_committee/ECBS_Executive_Summary_final_20_NOV_2018.IK.pdf?ua=1)

**Abstract: Quality of Vaccines Related Adverse Event Following Immunization Between 2008 and 2017**

Wereyarmarst Jaroenkunathum, M.Sc. (Biochemistry); Apichai Supasansatorn, M.Sc. (Tropical medicine); Sukanlayanee Chaimee, M.Sc. (Microbiology); Chonlada Petthai, B.Sc. (Microbiology); Kanokphon Ritthitham, B.Sc. (Biology); Supaporn Phumiamorn Ph.D. (Virology)

*Institute of Biological Products, Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health, Thailand  
Journal of Health Science 2021;30(5):955-61.*

The cause of adverse events following immunization may come from various factors. Vaccine quality testing is a part of a causality assessment in serious cases. The objective of this study was to collect and analyze the vaccine quality which was tested by Institute of Biological Products, Department of Medical Sciences, between 2008 and 2017 for relevant agencies' information. There were a total of 81 vaccine samples tested comprising of DTPw-HB (32), OPV (16), Influenza (8), DTPw, dT and HB (5 each), MMR (3), JE inactivated and IPV (2 each), BCG, Rabies and DTPa-HB-IPV+Hib (1 each). The results showed that vaccines had met the acceptance criteria for identity, potency, safety and physico-chemical testing of each product except the appearance of particles in tests of DTPw-HB (4 samples) and JE (1 sample), lower amount of thimerosal in DTPw-HB (1 sample) while the sterility test of each one opened vial of DTPw-HB and OPV had found *B.cerus* and *A. acidoterrestris* contamination respectively. The particles found in DTPw-HB might have been caused from storing vaccines outside the range of 2-8 °C while the particles in JE vaccine were endogenous compounds. Testing to confirm virus strains by RT-PCR and sequencing which were beyond the MMR specification had identified changes to nucleotide 1 position of mumps virus but there was no effect to amino acid sequence. In conclusion, most results of adverse event related vaccines between 2008 and 2017 passed their product specifications. The results complied with the previous report of adverse event related vaccines between 2003 and 2007 which were found not to have failed because of substandard production. Therefore, repeat testing in case of adverse event may not be necessary if those vaccines have been released by lot release system. Exception may apply if there is any strong evidence related to vaccine quality.

**Keywords:** vaccines; vaccine quality; adverse event following immunization