

การวิจัยพัฒนาวัคซีนในประเทศไทย:

วัคซีนไข้หวัดใหญ่ วัคซีนไข้เลือดออกแดงก็ และวัคซีนเอตส์

รวบรวมและเรียบเรียงโดย นางสาววรรณ กลิ่นสุภา  
สำนักโรคติดต่อทั่วไป กรมควบคุมโรค

## คำนำ

การป้องกันควบคุมโรคติดต่อด้วยมาตรการการใช้วัคซีนได้รับการยอมรับและแพร่หลายไปทั่วโลก เนื่องจากวัคซีนเป็นเครื่องมือทางการแพทย์และสาธารณสุขที่มีประสิทธิภาพและคุ้มค่าสูง นักวิจัยจึงไม่หยุดยั้งที่จะพัฒนาวัคซีนใหม่หลายชนิดสำหรับโรคที่ยังไม่เคยมีวัคซีนมาก่อน และโรคที่มีวัคซีนอยู่แล้วแต่ต้องการให้มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพมากขึ้น

สำหรับประเทศไทย ขณะนี้มีวัคซีนหลายชนิดที่อยู่ระหว่างกระบวนการพัฒนาเพื่อตอบสนองในการป้องกันควบคุมโรคที่เป็นปัญหาสาธารณสุขของประเทศ ที่สำคัญได้แก่ วัคซีนไข้หวัดใหญ่ วัคซีนไข้เลือดออกเดงกี และวัคซีนเอชอีบี ซึ่งจากการทบทวนสถานการณ์การพัฒนาวัคซีนดังกล่าว ทำให้ทราบว่า การพัฒนาวัคซีนทั้งสามชนิดมีความยุ่งยากซับซ้อนเป็นอย่างมาก โดยเฉพาะวัคซีนไข้เลือดออกเดงกีและวัคซีนเอชอีบีที่มีข้อจำกัดในด้านองค์ความรู้ด้านภูมิคุ้มกันวิทยาที่เกี่ยวข้องกับการป้องกันควบคุมโรค ซึ่งมีความสำคัญต่อการพัฒนาวัคซีน

วัคซีนไข้หวัดใหญ่ เป็นวัคซีนที่ประสบความสำเร็จในการพัฒนาและนำมาใช้กับประชาชนทั่วทุกภูมิภาคของโลกได้อย่างปลอดภัย สำหรับการพัฒนาวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในประเทศไทย มีวัคซีนตัวเลือกที่พัฒนาในหลายรูปแบบและอยู่ในระยะที่มีการพัฒนาต่างกัน ได้แก่ วัคซีนตัวเลือกที่ชนิดเชื้อตายอยู่ระหว่างการพัฒนาในห้องปฏิบัติการและวัคซีนตัวเลือกชนิดเชื้อเป็นที่ได้รับการขึ้นทะเบียนแล้วและอยู่ระหว่างการพัฒนาวัคซีนในกระบวนการผลิตระดับอุตสาหกรรม ซึ่งองค์การเภสัชกรรมได้รับการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่จากต่างประเทศโดยใช้ไข่ไก่ฟัก ส่วนวัคซีนไข้เลือดออกเดงกีและวัคซีนเอชอีบี แม้ว่าจะยังไม่มีวัคซีนที่สามารถขึ้นทะเบียนและจำหน่ายในท้องตลาดได้ แต่ประเทศไทยก็มีกลุ่มนักวิจัยที่มีศักยภาพและทำงานร่วมมืออย่างต่อเนื่องทั้งด้านการวิจัยพัฒนาวัคซีนต้นแบบรูปแบบต่าง ๆ และด้านการทดสอบวัคซีนทางคลินิกภาคสนาม เพื่อพัฒนาวัคซีนที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันควบคุมโรคในวงกว้างต่อไป

จากข้อมูลการพัฒนาวัคซีนทั้งสามชนิด เป็นตัวอย่างแสดงให้เห็นโอกาสและความพยายามของนักวิจัยไทยที่ต้องการสร้างเครื่องมือสำหรับป้องกันควบคุมโรค ซึ่งถือเป็นสิ่งที่ท้าทายอย่างยิ่ง แม้กำลังอยู่ระหว่างการพัฒนาที่ตาม การที่ประเทศไทยมีการดำเนินงานวิจัยพัฒนาวัคซีน ได้ส่งผลให้เกิดประโยชน์ด้านอื่น ๆ นอกเหนือจากการพัฒนาวัคซีนเป็นผลสำเร็จ เช่น การสร้างและพัฒนาศักยภาพของนักวิจัย การมีเครือข่ายนักวิจัยที่เข้มแข็งทั้งในประเทศและต่างประเทศ และการพัฒนาโครงสร้างพื้นฐานที่สำคัญต่าง ๆ รวมถึงการสร้างองค์ความรู้ใหม่ ๆ ที่สามารถนำมาต่อยอดการศึกษาวิจัยวัคซีนในอนาคตได้ เป็นต้น

เอกสารทางวิชาการฉบับนี้ รวบรวมมาจากบทความทางวิชาการที่ได้ตีพิมพ์ในจดหมายข่าว เผยแพร่ในเว็บไซต์สถาบันวัคซีนแห่งชาติ รวมทั้งจากการถอดเนื้อหา สรุป และเรียบเรียงบทบรรยายของวิทยากรจากการประชุมวิทยาการวัคซีน ของสถาบันวัคซีนแห่งชาติ จึงหวังว่าจะมีประโยชน์ต่อผู้ที่เกี่ยวข้องและผู้สนใจการพัฒนาวัคซีน หากมีข้อผิดพลาดประการใด ต้องขออภัยมา ณ ที่นี้ และยินดีน้อมรับข้อเสนอแนะเพื่อปรับปรุงต่อไป

## สารบัญ

	หน้า
วัคซีนไขหวัดใหญ่	1 - 12
วัคซีนแดงก่	13 - 22
วัคซีนเอดส์	23 - 29

## วัคซีนไข้หวัดใหญ่

### บทนำ

เวลาเกือบสี่ปีที่ผ่านมาคงไม่มีใครได้ที่สร้างความสนใจและตื่นตัวแก่ประชาชนมากเท่ากับโรคไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ 2009 ที่ระบาดต่อเนื่องข้ามปี จนกระทั่งองค์การอนามัยโลกต้องประกาศให้การระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ดังกล่าวเป็นการระบาดใหญ่ที่แพร่กระจายไปทั่วโลก (pandemic) โดยปกติการระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่นั้นเกิดขึ้นอยู่ทุกปีในประเทศต่าง ๆ ทั่วโลก เรียกว่าการระบาดประจำปีหรือตามฤดูกาล (annual หรือ seasonal influenza) ซึ่งช่วงเวลาที่มีการระบาดของโรคระหว่างซีกโลกเหนือและซีกโลกใต้จะแตกต่างกัน ถือว่าเป็นการระบาดในวงจำกัด (epidemic)

จากบันทึกทางประวัติศาสตร์สันนิษฐานว่าโรคไข้หวัดใหญ่ที่มีสาเหตุจากเชื้อไวรัส Influenza นั้นอาจเกิดขึ้นมานานกว่า 400 ปีก่อนคริสตกาลแล้ว ในช่วงเวลาศตวรรษที่ผ่านมาพบว่าการระบาดใหญ่ของโรคไข้หวัดใหญ่เกิดขึ้นถึง 4 ครั้ง แต่แต่ละครั้งก่อให้เกิดการสูญเสียต่อชีวิต เศรษฐกิจ และสังคมเป็นจำนวนมาก ครั้งที่ร้ายแรงที่สุดเกิดขึ้นในพ.ศ. 2461-2462 เรียกว่า Spanish flu มีสาเหตุจากไวรัส H1N1 การระบาดครั้งนั้นได้คร่าชีวิตผู้คนจำนวนมากถึง 40 ล้านคนทั่วโลก ครั้งต่อมาเกิดขึ้นในพ.ศ. 2500-2501 เรียกว่า Asian flu เกิดจากไวรัส H2N2 มีผู้เสียชีวิตทั่วโลกประมาณ 1 แสนคน ครั้งที่สาม Hong Kong flu เกิดเมื่อพ.ศ. 2511-2512 ทำให้มีผู้เสียชีวิตทั่วโลกราว 7 แสนคน และครั้งล่าสุดคือไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ 2009 ที่มีผู้เสียชีวิตประมาณ 18,449 คนทั่วโลก (ข้อมูลตั้งแต่ เดือนเมษายน 2552 – สิงหาคม 2553 จากองค์การอนามัยโลก)

### วิวัฒนาการการพัฒนาวัคซีนจากอดีตถึงปัจจุบัน

ปัจจุบันมียารักษาโรคไข้หวัดใหญ่ ทั้งที่เป็นยารักษาตามอาการและยาต้านไวรัสที่เป็นสาเหตุของโรค แต่สำหรับการป้องกันการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ “วัคซีน” ถือเป็นเครื่องมือที่มีประสิทธิภาพและให้ผลดีที่สุด มีบทบาทสำคัญในการควบคุมและลดความรุนแรงของการระบาด ลดอัตราป่วยและตาย รวมทั้งลดความสูญเสียทางเศรษฐกิจและสังคม วัคซีนไข้หวัดใหญ่มีการพัฒนาและใช้แพร่หลายมานานกว่า 60 ปี และเป็นที่ยอมรับว่าเป็นวัคซีนที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัย การพัฒนาวัคซีนเริ่มต้นจากการค้นพบสำคัญในพ.ศ. 2476 โดย Patrick Playfair Laidlaw และคณะ สามารถเพาะแยกเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ได้โดยใช้สัตว์ฟันแทะ ferret และหนูขาว ต่อมาในพ.ศ. 2481 Jonas Salk ร่วมกับ Thomas Francis Jr. ได้ร่วมกันพัฒนาวัคซีนรุ่นแรก ซึ่งผลิตโดยใช้เทคโนโลยีการเพาะเลี้ยงไวรัสด้วยไข่ไก่ฟักและนำไปใช้อย่างแพร่หลายในกองทัพระหว่างช่วงสงครามโลกครั้งที่ 2 วัคซีนชนิดนี้ถือเป็นจุดเริ่มต้นของการพัฒนาวัคซีนในยุคต่อมา

วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ในยุคแรก เป็นวัคซีนชนิดเชื้อตาย ซึ่งไม่ได้ผ่านกระบวนการทำให้บริสุทธิ์ที่ใช้เทคโนโลยีที่ก้าวหน้าเช่นในปัจจุบัน ทำให้วัคซีนในยุคนั้นก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งชนิดเฉาและทั้งระบบในอัตราสูง โดยเฉพาะในกลุ่มเด็ก ช่วงเวลานั้น นักวิจัยตั้งสมมติฐานว่าอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดจากเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ ต่อมาเมื่อเทคโนโลยีการผลิตมีความก้าวหน้าขึ้น มีการนำเทคนิคการทำให้บริสุทธิ์ที่ดีมาใช้ ทำให้สามารถพัฒนาวัคซีนที่มีความบริสุทธิ์มากขึ้น อาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ ที่เกิดภายหลังได้รับวัคซีนลดลงมาก ทำให้ทราบว่า แท้ที่จริงแล้วอาการไม่พึงประสงค์จากวัคซีนในยุคก่อนเกิดจากการปนเปื้อนของโปรตีนและสารต่าง ๆ ที่ไม่ได้ถูกแยกออกไปด้วยกระบวนการทำให้บริสุทธิ์ที่ดีพอ เมื่อกระบวนการพัฒนาวัคซีนก้าวหน้าขึ้นเป็นลำดับ มีการใช้เทคนิคการแยกไวรัสทั้งตัวเป็นส่วนเล็ก ๆ (splitting) ด้วยสารเคมีหลายชนิดผ่านกระบวนการแยกส่วน จนเหลือแต่ haemagglutinin (H) และ neuraminidase (N) ซึ่งเป็นแอนติเจนสำคัญ และมี external antigen เหลือตกค้างอยู่บ้างแต่เป็นส่วนน้อย ทำให้อาการไม่พึงประสงค์จากวัคซีนลดลง วัคซีนชนิดนี้เรียกว่า split virion vaccine และอีกชนิดหนึ่งคือ วัคซีนที่มีความบริสุทธิ์มากขึ้น แยกเอาแอนติเจนส่วน

ภายในออกไป เหลือไว้เพียง surface antigen ทำให้อาการไม่พึงประสงค์ต่ำกว่า split vaccine แม้ว่าประสิทธิภาพด้านการกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันอาจด้อยไปบ้าง ได้แก่ purified surface-antigen vaccine และ virosomal vaccine

### ชนิดของวัคซีนไขหวัดใหญ่

จากการพัฒนาวัคซีนตั้งแต่อดีตถึงปัจจุบัน วัคซีนไขหวัดใหญ่ที่ใช้ทั่วไป แบ่งเป็น 2 ชนิด ได้แก่

1. วัคซีนเชื้อตาย (inactivated influenza vaccine) ซึ่งแบ่งออกได้เป็น 4 ชนิด คือ
  - whole-cell virus vaccine เป็นวัคซีนที่นำเอาไวรัสทั้งตัวไปทำให้หมดสภาพในการติดเชื้อ วัคซีนรูปแบบนี้ถูกยกเลิกไปในพ.ศ. 2544 เนื่องจากมีผลข้างเคียงมาก
  - subvirion (split virion) เป็นวัคซีนที่ประกอบด้วยส่วนต่างๆ ของไวรัส เกิดจากการนำเชื้อไวรัสมาแยกออกจากอนุภาคเต็ม
  - purified surface-antigen vaccine เกิดจากไวรัสที่ถูกแยกเอาเฉพาะ surface antigen ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ได้แก่ haemagglutinin (H) และ neuraminidase (N) มาใช้เป็นวัคซีน
  - virosomal vaccine เป็นวัคซีนที่นำเชื้อไวรัสไปผ่านกระบวนการเอาสารพันธุกรรมที่อยู่ข้างในออก เหลือเพียงแต่ส่วนที่เป็นเปลือกหุ้มไวรัส

2. วัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ (live-attenuated vaccine) เป็นวัคซีนที่ถูกทำให้อ่อนฤทธิ์ในการก่อโรค แต่ยังสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันโดยไม่เพิ่มจำนวนในร่างกายของผู้ที่ได้รับวัคซีน และนำเข้าสู่ร่างกายโดยการพ่นเข้าทางจมูก

สำหรับวัคซีนเชื้อตายทั้ง 4 ชนิด ได้มีการทดสอบภาคสนามในอาสาสมัครจำนวนมากและใช้เพื่อการป้องกันโรคในประชากรทั่วไป โดยวัคซีนชนิด split virion มีประสิทธิภาพสูงกว่าวัคซีนเชื้อตายชนิดอื่น อย่างไรก็ตาม ในด้านอาการไม่พึงประสงค์ภายหลังได้รับวัคซีนมีข้อมูลบ่งชี้ว่าวัคซีนเชื้อตายชนิดที่มีแต่ surface antigen ก่อปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์น้อยกว่าวัคซีนเชื้อตายแบบอื่น ๆ ไม่ว่าจะใช้ในประชากรกลุ่มใด ส่วนวัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ให้โดยการพ่นจมูกเลียนแบบการติดเชื้อในธรรมชาติ มีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคในระดับที่น่าพอใจ

### ความก้าวหน้าในการผลิตวัคซีนในเชิงอุตสาหกรรม

การพัฒนาวัคซีนไขหวัดใหญ่ หากเป็นวัคซีนไขหวัดใหญ่ตามฤดูกาลจำเป็นต้องผลิตวัคซีนใหม่ทุกปี เพื่อให้สอดคล้องกับสายพันธุ์ของไวรัสที่เปลี่ยนไปเนื่องจากเชื้อสามารถกลายพันธุ์ได้ง่าย และคาดว่าจะเปลี่ยนสายพันธุ์ที่ระบาดของปีนั้นและปีถัดไปทั้งของซีกโลกเหนือและซีกโลกใต้ โดยวัคซีนที่ผลิตและใช้ในปัจจุบันมีทั้งแบบ 3 สายพันธุ์ (trivalent) ประกอบไปด้วยไวรัสชนิด A 2 สายพันธุ์ และชนิด B 1 สายพันธุ์ และแบบ 4 สายพันธุ์ (quadrivalent) ประกอบไปด้วยไวรัสชนิด A และชนิด B อย่างละ 2 สายพันธุ์ ซึ่งกำหนดโดยองค์การอนามัยโลก แต่หากเป็นกรณีระบาดใหญ่ อาจใช้สายพันธุ์ที่กำลังระบาดอยู่ในขณะนั้นสายพันธุ์เดียวเรียกว่า monovalent ทั้งนี้ผู้ผลิตวัคซีนสามารถติดต่อเพื่อรับวัคซีนต้นแบบที่ใช้สำหรับผลิตในระดับอุตสาหกรรมได้ที่ WHO Global Influenza Programme, National Institute for Biological Standards and Control ประเทศอังกฤษ, US-CDC และ St.Jude Children's Research Hospital ประเทศสหรัฐอเมริกา

การผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่ในระดับอุตสาหกรรม ไม่ว่าจะเป็ชนิดเชื้อตายหรือเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ต่างก็ผลิตจากเทคโนโลยีไข่ไก่ฟัก (egg-based technology) ทั้งสิ้น ทำโดยเพาะเชื้อในไข่ไก่ฟักปลอดเชื้อแล้วเอาเฉพาะส่วนที่เป็นของเหลวในรกหรือแอลแลนโตอิก (allantoic fluid) มาผลิตเป็นวัคซีน เทคโนโลยีนี้ใช้ในการผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่มากกว่า 50 ปี จึงมีคุณภาพและปลอดภัย แต่มีข้อจำกัดด้านกำลังการผลิตไข่ไก่ฟักปลอดเชื้อ และ

ไม่สามารถใช้วัคซีนนี้ได้ในคนที่แพ้ไข่ นอกจากเทคโนโลยีดังกล่าวแล้ว ยังมีเทคโนโลยีอื่นที่มีประสิทธิภาพ แต่ต้องการการพัฒนาให้สมบูรณ์และมีข้อมูลด้านเทคนิคการเพาะเลี้ยงและความปลอดภัยมาเพียงพอ ได้แก่ เทคโนโลยีเซลล์เพาะเลี้ยง (cell-based technology) เป็นการเพิ่มจำนวนไวรัสในเซลล์ชนิดต่าง ๆ เช่น MDCK และ Vero cell ซึ่งเป็นเซลล์จากไตของสุนัขและลิง ตามลำดับ และสุดท้ายเป็นเทคโนโลยีการใช้ Baculovirus เป็นการนำยีนของไวรัสไข้หวัดใหญ่ในส่วนที่แสดงออกเป็นโปรตีนที่กระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย มาตัดต่อเข้ากับ พันธุกรรมของแบคทีเรียไวรัส แล้วนำแบคทีเรียไวรัสที่ผ่านการดัดแปลงพันธุกรรมแล้วใส่เข้าไปในเซลล์แมลงที่เป็น เจ้าบ้าน (host) ของแบคทีเรียไวรัส ผลคือทำให้เซลล์ของแมลงผลิตโปรตีนของไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่เป็นส่วนที่กระตุ้น ภูมิคุ้มกันของร่างกาย แล้วนำมาใช้เป็นวัคซีน

โรคไข้หวัดใหญ่ได้สร้างปัญหาให้กับสังคม แต่จะมากหรือน้อยนั้นขึ้นอยู่กับความรุนแรงของสายพันธุ์ ไวรัสที่ก่อโรค และความกว้างของพื้นที่ที่ไวรัสแพร่กระจาย ดังนั้นแต่ละประเทศจึงต้องเตรียมการรับมือกับ โรคไข้หวัดใหญ่ทั้งที่ระบาดตามฤดูกาลและเมื่อเกิดภาวะฉุกเฉินที่มีการระบาดใหญ่เพื่อลดความสูญเสียที่จะเกิดขึ้น หน่วยงานที่เกี่ยวข้องต้องมีมาตรการเฝ้าระวังโรค การเตรียมเวชภัณฑ์ วัสดุอุปกรณ์ที่จำเป็น เตรียมความพร้อม ในการควบคุมการระบาดฉุกเฉิน ประชาสัมพันธ์ความรู้ความเข้าใจให้กับประชาชน รวมทั้งต้องมีการบริหารจัดการ อย่างบูรณาการและเป็นระบบด้วย

### การผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ H1N1 2009 ในประเทศไทย

กระทรวงสาธารณสุขของไทย ได้มองเห็นถึงความสำคัญในการผลักดันให้ประเทศมีศักยภาพ ในการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ใช้กับประชาชนในประเทศ จึงได้มีการดำเนินการอย่างเป็นลำดับขั้นตอน เริ่มจาก การหาเทคโนโลยีที่เหมาะสมมีประสิทธิภาพสูงมารองรับการผลิต เพื่อให้ได้เทคโนโลยีที่สามารถผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ ทั้งสำหรับระบาดตามฤดูกาลและระบาดใหญ่ทั่วโลก โดยได้ดำเนินการติดต่อขอการสนับสนุนในเรื่องดังกล่าวจาก องค์การอนามัยโลก (WHO) และจากสาธารณรัฐประชาชนจีนควบคู่กันไป เหตุผลที่ไทยขอการสนับสนุนจากจีน เนื่องจากความสัมพันธ์อันดีระหว่างสองประเทศ และที่สำคัญจีนมีโรงงานไข้หวัดใหญ่หลายแห่ง แต่ผลิตเพื่อใช้ใน ประเทศและไม่ได้ส่งออกเป็นการค้า จึงมีความน่าจะเป็นที่จีนจะถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตให้ไทย แต่การเจรจา ในช่วงแรกนั้นไม่ประสบความสำเร็จ จนกระทั่งได้มีการเจรจาอีกครั้งในสมัยของนายแพทย์มงคล ณ สงขลา เป็น รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข กับอธิบดีกรมการสาธารณสุขต่างประเทศของจีน และกลุ่มบริษัท China National Biological Group (CNBG) ซึ่งเป็นกลุ่มบริษัทผลิตชีววัตถุที่ใหญ่ที่สุดของจีน จากนั้นในเวลาต่อมา สาธารณรัฐประชาชนจีนยินดีที่จะถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในระดับอุตสาหกรรมแก่ไทย โดยมี องค์การเภสัชกรรมเป็นผู้รับผิดชอบการเจรจายละเอียดในครั้งต่อ ๆ มา

ในส่วนของการขอการสนับสนุนจากองค์การอนามัยโลก ไทยได้รับการสนับสนุนทั้งด้านงบประมาณและ การจัดหาผู้เชี่ยวชาญในการพัฒนาการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ โดยก่อนหน้านั้นไทยซึ่งประกอบด้วยผู้เชี่ยวชาญ ชาวไทย และผู้เชี่ยวชาญชาวเบลเยียม (ดร.อิริค ดองต์) ซึ่งองค์การอนามัยโลกเป็นผู้จัดหาให้ ได้เขียนโครงการ ขอการสนับสนุนจากองค์การอนามัยโลก จนในที่สุดได้รับอนุมัติพร้อมกับเงินสนับสนุนจากองค์การอนามัยโลก จำนวน 2 ล้านดอลลาร์สหรัฐ (คิดเป็นเงินไทยประมาณ 68 ล้านบาท) และมีการลงนามในสัญญาระหว่างการ ประชุมสมัชชาอนามัยโลกที่กรุงเจนีวา เมื่อวันที่ 18 พฤษภาคม 2550 โดยเป้าหมายสำคัญของโครงการคือ การจัดตั้งโรงงานนำร่อง (pilot plant)

การจัดตั้งโรงงานนำร่องสำหรับการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ ได้รับความร่วมมือจากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตสนามจันทร์ จังหวัดนครปฐม ในการสนับสนุนอาคารสถานที่ที่มีอยู่เดิมปรับปรุง เป็นโรงงานนำร่อง ขณะเดียวกันเจ้าหน้าที่ขององค์การเภสัชกรรมได้ทำการพัฒนากระบวนการผลิตวัคซีน โดยเริ่มจาก เลี้ยงเชื้อไวรัสสายพันธุ์เดียวในไข่ไก่ฟัก และพัฒนาเรื่อยมาจนในที่สุดสามารถผลิตเป็นวัคซีนที่รวมเชื้อไวรัส

ทั้ง 3 สายพันธุ์ได้เหมือนกับที่ทั่วโลกผลิต ถึงแม้ว่าการผลิตจะมีประสิทธิภาพดี แต่โรงงานนำร่องอาจไม่สามารถรองรับการผลิตได้เพียงพอถ้าเกิดการระบาดใหญ่ขึ้น เนื่องจากข้อจำกัดด้านวัตถุดิบ (ไข่ไก่ฟัก) และกำลังการผลิต

นอกจากการตั้งโรงงานนำร่องสำหรับการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่แล้ว องค์การอนามัยโลกยังได้เป็นตัวกลางให้ไทย ได้รับการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ (Live-attenuated Influenza Vaccine: LAIV) แบบพ่นเข้าทางจมูกจากประเทศรัสเซีย ทั้งนี้ รัสเซียสามารถผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ด้วยวิธีดังกล่าวได้ตั้งแต่ พ.ศ. 2493 โดยได้ผ่านการศึกษาวิจัยในด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการป้องกันโรคในคนเป็นจำนวนมากและใช้ในคนมาแล้วจำนวนหลักล้านคน การใช้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์แบบพ่นเข้าทางจมูกนี้ มีข้อดีคือ สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดีในกระแสเลือด ขณะเดียวกันก็สามารถสร้างภูมิคุ้มกันเฉพาะที่ได้ ในที่นี้คือเยื่อจมูก นอกจากนี้การผลิตวัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ยังผลิตได้เร็วกว่าเชื้อตายมากถึง 30-100 เท่า ขึ้นกับความสามารถในการพัฒนาเทคโนโลยีการผลิต เนื่องจากมีขั้นตอนการผลิตและความซับซ้อนน้อยกว่า ซึ่งเป็นวิธีผลิตที่เหมาะสมที่สุดที่จะใช้เพื่อรองรับการระบาดใหญ่ทั่วโลก

การเจรจาขอถ่ายทอดเทคโนโลยีจากรัสเซีย ไทยได้รับความช่วยเหลือจากองค์การอนามัยโลกเป็นอย่างมาก มีการประชุมหารือทางไกลร่วมกับองค์การอนามัยโลก บริษัทเจ้าของเทคโนโลยีการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในรัสเซีย Institute for Experiential Medicine (IEM) และไทย ซึ่งประกอบด้วยผู้รับผิดชอบจากองค์การเภสัชกรรม ผู้เชี่ยวชาญจากกระทรวงสาธารณสุข และภาคมหาวิทยาลัย ผลของที่ประชุมครั้งนั้นคือ ไทยมีความสนใจที่จะรับการถ่ายทอดเทคโนโลยี และต้องการความช่วยเหลือจากองค์การอนามัยโลกในการตรวจสอบและเจรจารับการถ่ายทอดเทคโนโลยี ต่อมาองค์การอนามัยโลกได้ตกลงที่จะจัดสรรงบประมาณสนับสนุน จำนวน 2 ล้านดอลลาร์สหรัฐให้กับองค์การเภสัชกรรมที่ได้เสนอโครงการขอรับทุนสนับสนุนงวดที่ 2 และได้ลงนามในสัญญาไปเมื่อวันที่ 1 เมษายน 2552 ภายใต้โครงการ Global Action Plan on Influenza Vaccines

หลังจากที่องค์การเภสัชกรรมได้มีการพัฒนาเทคโนโลยีการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ และปรับปรุงโรงงานต้นแบบให้ได้มาตรฐาน GMP ตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก ซึ่งได้ทำพิธีเปิดโรงงานไปเมื่อวันที่ 12 กรกฎาคม 2552 โดยมีนายอภิสิทธิ์ เวชชาชีวะ นายกรัฐมนตรีในขณะนั้นเป็นประธาน และเจ้าหน้าที่จากองค์การอนามัยโลกภูมิภาคเอเชียใต้และตะวันออกได้มาตรวจประเมิน GMP เมื่อวันที่ 10 สิงหาคม 2552 แล้วนั้น เมื่อเกิดการระบาดใหญ่ไปทั่วโลก ไทยก็จะสามารถผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ใช้ตัวเอง ถึงแม้ว่าจะได้จำนวนไม่เพียงพอต่อความต้องการ แต่ยิ่งดีว่าการไม่มีวัคซีนใช้ หรือต้องเสียเงินเป็นจำนวนมากในการจัดหาวัคซีน และหาซื้อได้ยาก ซึ่งการระบาดก็ได้เกิดขึ้นแล้ว

### **ความปลอดภัยของวัคซีน และการวิจัยเพื่อทดสอบวัคซีนในคนของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ 2009 ในไทย**

ในการผลิตวัคซีนไม่ว่าจะเป็นวัคซีนชนิดใดก็ตาม ต้องคำนึงถึงเรื่องความปลอดภัย และความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันต้านทานโรคเป็นสำคัญ หากเป็นเรื่องของความปลอดภัยจะต้องพิจารณาใน 3 เรื่องใหญ่ ๆ ได้แก่ หัวเชื้อที่จะนำมาผลิต กระบวนการผลิต และวัคซีนที่ผลิตได้ ในส่วนของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ 2009 ขององค์การเภสัชกรรม มีการพิจารณาถึงความปลอดภัยเหล่านี้เช่นเดียวกัน

**หัวเชื้อ** (master donor seed) ของวัคซีนไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ที่องค์การเภสัชกรรมได้รับมาจากรัสเซีย คือ เชื้อไวรัสสายพันธุ์เลนินการ์ด 17 (Leningard 17) ซึ่งกำเนิดมาจากเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่รัสเซียที่ระบาดใหญ่ไปทั่วโลกเมื่อปี พ.ศ. 2500 แล้วนำไปเลี้ยงให้ลดความแรงของเชื้อถึง 17 passages จนกลายเป็นเชื้ออ่อนฤทธิ์ที่มีความปลอดภัยสูง ใช้ในรัสเซียมากกว่า 20 ปี และขึ้นทะเบียนวัคซีนที่ได้จากเชื้อสายพันธุ์นี้ในสหรัฐอเมริกาตั้งแต่ พ.ศ. 2546 รวมทั้งองค์การอนามัยโลกยังให้การยอมรับว่ามีความปลอดภัยสูงสุดสามารถนำไปใช้ประโยชน์ได้ ดังนั้นเชื้อไวรัสสายพันธุ์เลนินการ์ด 17 จึงถูกนำมาใช้เป็น backbone ในการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ที่มีสารพันธุกรรม (RNA) ของไวรัสไข้หวัดใหญ่ 2009 (H1N1) ในส่วนที่เป็นตัวกำหนดลักษณะสำคัญของเปลือกหุ้ม

คือ hemagglutinin (H) และเอนไซม์ neuraminidase (N) มาแทนสารพันธุกรรมที่กำหนดการสร้าง H และ N ในแกนกลางของเชื้อไวรัสสายพันธุ์เลนินการ์ด 17

หัวเชื้อวัคซีนที่สร้างขึ้น จะต้องมีการทดสอบความปลอดภัยในสัตว์ทดลองก่อน สำหรับหัวเชื้อวัคซีนใช้หัวดีใหญ่ที่มาจากรัสเซียได้ทดสอบความปลอดภัยในสัตว์ทดลอง 2 ชนิด คือ หนูตะเภา (guinea pig) และเฟอร์เร็ต ซึ่งเป็นสัตว์ที่มีรูปร่างคล้ายพังพอน มีคุณสมบัติพิเศษคือมีอุณหภูมิที่จุ่มก 25 องศาเซลเซียส และที่ปอดประมาณ 37 องศาเซลเซียสเหมือนมนุษย์ และเมื่อติดเชื้อใช้หัวดีใหญ่จะมีอาการคล้ายมนุษย์

ในด้านการผลิต ต้องมีความปลอดภัยทั้งสถานที่ผลิต ไข่ที่ใช้ในการผลิต และกระบวนการผลิตทุกขั้นตอน สำหรับสถานที่ผลิตในระดับอุตสาหกรรม องค์การเภสัชกรรมตั้งเป้าหมายไว้ว่าจะต้องได้มาตรฐานตามหลักเกณฑ์วิธีการผลิตที่ดี (GMP) ขององค์การอนามัยโลกและของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทย ส่วนการผลิตในระดับโรงงานนำร่องเพื่อใช้ทดสอบทางคลินิกในคนนั้น จะต้องได้มาตรฐานตามเกณฑ์จีเอ็มพีปัจจุบัน (current GMP หรือ cGMP) โดยสำนักงานใหญ่ขององค์การอนามัยโลกได้มอบหมายให้สำนักงานภูมิภาคเอเชียใต้และตะวันออกหรือ SEARO ที่กรุงนิวเดลี สาธารณรัฐอินเดีย เป็นผู้ประเมิน cGMP ซึ่งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของไทยได้มาประเมินเช่นกัน สำหรับไข่ที่นำมาใช้ผลิตจะเป็นไข่ไก่ที่ปลอดเชื้อโรค (specific pathogen free egg: SPF egg) นำเข้าจากประเทศเยอรมัน

ขั้นตอนการผลิตไวรัสใช้หัวดีใหญ่ 2009 เริ่มต้นจากการขยายหัวเชื้อไวรัสให้มีปริมาณเพิ่มมากขึ้น โดยฉีดเข้าไปในไข่ SPF จากนั้นจะขยายเพิ่มเป็นหัวเชื้อสำหรับใช้งาน (working seed) เพื่อให้ได้ปริมาณที่มากพอที่จะผลิตเป็นวัคซีน ที่ผ่านมาในการทดลองครั้งแรก องค์การเภสัชกรรมได้ผลผลิตของเชื้อไวรัสต่ำ จึงปรับปรุงจนมีผลผลิตเพิ่มขึ้นในรุ่นที่สอง โดยมีนักวิทยาศาสตร์ที่เชี่ยวชาญจากสถาบัน IEM มาช่วยสอนวิธีการผลิตและให้คำแนะนำแก่นักวิทยาศาสตร์ขององค์การเภสัชกรรม

จะเห็นว่า ทั้งหัวเชื้อไวรัส ไข่ SPF สถานที่ผลิต และผู้เชี่ยวชาญที่มาทำการผลิต ล้วนประกันมาตรฐานของวัคซีน แต่การที่จะนำวัคซีนใช้หัวดีใหญ่ 2009 มาใช้ในวงกว้างได้นั้น จะต้องผ่านการวิจัยเพื่อทดสอบวัคซีนในคน เรียกว่าการทดสอบทางคลินิก (clinical trial) หรือการวิจัยทางคลินิก (clinical research) เสียก่อน

**การทดสอบวัคซีนทางคลินิก** มีวัตถุประสงค์ที่สำคัญ 2 ประการ คือ เพื่อทดสอบความปลอดภัยและประสิทธิผล (efficacy) ของวัคซีน ประสิทธิภาพของวัคซีนมีได้หลายระดับ ที่สูงที่สุดคือป้องกันการติดเชื้อได้ รองลงมาคือป้องกันการติดเชื้อไม่ได้แต่ติดเชื้อแล้วไม่เกิดโรค ถัดมาคือป้องกันการเกิดโรคไม่ได้แต่สามารถชะลอการเกิดโรคได้ และสุดท้ายคือป้องกันการเกิดโรคหรือชะลอการเกิดโรคไม่ได้แต่สามารถลดความรุนแรงของโรคได้

การทดสอบวัคซีนทางคลินิก แบ่งเป็น 4 ระยะ ได้แก่ ระยะที่ 1 เป็นการทดสอบวัคซีนในเบื้องต้นกับคนจำนวนน้อยอยู่ในหลักสิบ มีวัตถุประสงค์เพื่อดูความปลอดภัยของวัคซีน และความสามารถของวัคซีนในการกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันต่อมนุษย์ ถ้าสร้างภูมิคุ้มกันได้ แล้วจะเกิดกับระบบภูมิคุ้มกันใด เป็นภูมิคุ้มกันเฉพาะที่หรือในกระแสเลือดส่วนใดบ้าง การทดสอบระยะนี้จะมีการตรวจร่างกาย เลือด และอื่น ๆ ในอาสาสมัครอย่างละเอียดใกล้ชิด โดยทั่วไปต้องให้อาสาสมัครพักอยู่ในศูนย์ทดสอบวัคซีนตามระยะเวลาที่กำหนด นอกจากนี้การทดสอบระยะนี้ มักมีการหาขนาดที่เหมาะสมของวัคซีนสำหรับการทดสอบในระยะต่อไปด้วย หากได้ข้อสรุปว่าวัคซีนมีความปลอดภัยเพียงพอ และสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้เป็นที่พอใจ จึงดำเนินการทดสอบในระยะที่ 2

ระยะที่ 2 เป็นการทดสอบกับอาสาสมัครจำนวนหลักร้อย มีวัตถุประสงค์คล้ายกับระยะที่ 1 แต่ทำในอาสาสมัครจำนวนมากขึ้น เพื่อให้ได้ข้อมูลมากขึ้น การทดสอบระยะนี้มักเลือกขนาดของวัคซีนเพียงขนาดเดียว และถ้าข้อสรุปของการทดสอบได้ผลดีพอ จึงจะเดินหน้าสู่การทดสอบทางคลินิกในระยะที่ 3

ระยะที่ 3 วัตถุประสงค์ที่สำคัญเพื่อทดสอบประสิทธิภาพของวัคซีน ว่าสามารถป้องกันโรคได้หรือไม่ ในอาสาสมัครจำนวนมาก เป็นหลักพัน หมื่น หรือแสน ขึ้นอยู่กับอัตราการเกิดโรคนั้นในชุมชนสูงหรือต่ำเพียงใด ถ้าอัตราการเกิดโรคสูงก็ใช้อาสาสมัครในหลักพัน ถ้าต่ำก็ใช้อาสาสมัครหลักหมื่นหรือแสน การทดสอบระยะที่ 3



แม้จะมีผลการทดสอบระยะที่ 2 พิสูจน์ว่าวัคซีนสามารถกระตุ้นร่างกายให้สามารถสร้างภูมิคุ้มกันได้ แต่ผลของการทดสอบระยะนี้อาจพบว่าภูมิคุ้มกันที่ร่างกายสร้างขึ้นนั้นไม่สามารถป้องกันโรคได้ เนื่องจากภูมิคุ้มกันที่ร่างกายสร้างไม่ใช่ภูมิคุ้มกันที่จะป้องกันโรคได้ (ไม่ใช่ protective immunity) นอกจากนี้การทดสอบระยะที่ 3 ยังดูความปลอดภัยของวัคซีนควบคู่ไปด้วย ซึ่งหากผลของการทดสอบได้ผลดี ก็สามารถนำไปขอขึ้นทะเบียนกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เพื่อจำหน่ายต่อไปได้

หลังจากที่ขึ้นทะเบียนจำหน่ายได้แล้ว จะมีการทดสอบในระยะที่ 4 เพื่อหาข้อมูลเพิ่มเติม เช่น การทดสอบและขึ้นทะเบียนครั้งแรกอาจมุ่งเฉพาะในผู้ใหญ่ หลังจากนั้นจึงเริ่มทดสอบความปลอดภัยในเด็กโต แล้วจึงเป็นเด็กเล็ก เพื่อนำข้อมูลไปขอต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เพื่อขยายขอบเขตการใช้วัคซีนให้ครอบคลุมขึ้น ตามผลการศึกษาวินิจฉัยที่ได้

ในกรณีของวัคซีนไขหวัดใหญ่ทั้งชนิดเชื้อตายและเชื้อเป็นนั้น ได้ผ่านการทดสอบเพื่อพิสูจน์เรื่องความปลอดภัยและประสิทธิผลอย่างกว้างขวาง และเป็นระยะเวลาาน โดยผ่านทั้งการทดสอบระยะที่ 3 และ 4 มาแล้วจำนวนมาก จนถือว่าเป็นวัคซีนที่มีความปลอดภัยสูง

ข้อจำกัดสำคัญของวัคซีนไขหวัดใหญ่ทั้งชนิดเชื้อตายและเชื้อเป็นคือ จะมีอายุการใช้งานสั้นเพียงปีเดียว เนื่องจากธรรมชาติของเชื้อนี้จะมีการกลายพันธุ์อยู่ตลอดเวลา จึงต้องมีการผลิตใหม่ทุกปีจากเชื้อสายพันธุ์ใหม่ที่กำลังแพร่ระบาดในขณะนั้น

ปัจจุบันมาตรฐานทั่วโลกสำหรับวัคซีนไขหวัดใหญ่ที่ผลิตใหม่ทุกปี จะต้องมีการทดสอบซ้ำเพื่อพิสูจน์ด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลโดยให้ทดสอบทางคลินิกในระยะที่ 1 และ 2 เท่านั้น ไม่ต้องทดสอบในระยะที่ 3 ด้วยเหตุผลสำคัญ 2 ประการ คือ วัคซีนนี้ได้ผ่านการทดสอบระยะที่ 3 มาแล้วและพิสูจน์ว่าได้ผล ดังนั้นวัคซีนที่ผลิตใหม่โดยกระบวนการเดียวกันทั้งหมด จึงไม่จำเป็นต้องทดสอบระยะที่ 3 ซ้ำอีก อีกประการคือ ถ้าทดสอบระยะที่ 3 วัคซีนนั้นก็ใช้ประโยชน์ไม่ได้หรือได้น้อยกว่าที่ควร เพราะไม่สามารถป้องกันโรคได้ เนื่องจากเชื้อมีการกลายพันธุ์ไปแล้ว นอกจากนี้การทดสอบระยะที่ 3 กับวัคซีนไขหวัดใหญ่ยังเป็นการผิดหลักจริยธรรมการวิจัยด้วย เพราะเป็นการนำคนมาทดสอบ โดยรู้อยู่แล้วว่าการทดสอบนั้นจะไม่เกิดประโยชน์

หลักเกณฑ์และมาตรฐานดังกล่าว ใช้กับเชื้อไขหวัดใหญ่ทั้งที่ระบาดตามฤดูกาลและเชื้อที่ทำให้ระบาดไปทั่วโลก เพราะต่างก็เป็นเชื้อไขหวัดใหญ่ที่กลายพันธุ์ไปจากเดิมไม่มากนัก

### การทดสอบและการนำวัคซีนไขหวัดใหญ่ 2009 มาใช้ในประเทศไทย

การศึกษาวินิจฉัยวัคซีนในคนเป็นกระบวนการที่ซับซ้อนและใช้เวลา ต้องมีการเตรียมการเป็นอย่างดีในเรื่อง 1) หัวหน้าทีมวิจัย (principal Investigator) และทีมงาน 2) สถานที่วิจัย 3) การเขียนโครงการวิจัยให้ได้มาตรฐานสากล 4) ผู้สนับสนุนหรือผู้ให้ทุนวิจัย (sponsor) และ 5) การเสนอโครงการให้คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนพิจารณา

การทดสอบวัคซีนไขหวัดใหญ่ 2009 ในคนในประเทศไทย มีหัวหน้าทีมวิจัยคือ ศ.แพทย์หญิงพรณี พิติสุทธิธรรม หัวหน้าภาควิชาเวชศาสตร์เขตร้อนคลินิก คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล โดยมีทีมงานเป็นแพทย์และนักวิทยาศาสตร์ที่เกี่ยวข้องและมีประสบการณ์ด้านวิทยาภูมิคุ้มกัน ไวรัสวิทยา ชีววิทยา กุมารเวชศาสตร์ และชีวสถิติ ส่วนสถานที่วิจัยทดสอบวัคซีนในระยะที่ 1 ทำการทดสอบที่ภาควิชาเวชศาสตร์เขตร้อนคลินิก คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล ซึ่งเป็นศูนย์ทดสอบวัคซีนที่ดีที่สุดแห่งหนึ่งในประเทศไทย

สำหรับการเขียนโครงการวิจัยได้ดำเนินการตามแนวทางที่กำหนดโดย European Medicine Evaluation Agency (EMA) ของสหภาพยุโรป ซึ่งใช้มาตรฐานระดับเดียวกับองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา โครงการดังกล่าวมีชื่อว่า “โครงการศึกษาวินิจฉัยวัคซีนไขหวัดใหญ่ระยะที่ 1/2 โดยให้วัคซีนไขหวัดใหญ่แบบอ่อนฤทธิ์ สายพันธุ์ A/17/CA/2009/38 (H1N1) ในชาวไทยที่มีสุขภาพดี (Phase I/II safety and immunogenicity

of pandemic live attenuated influenza vaccine (PLAIV) candidate strain A/17/CA/2009/38 (H1N1) in healthy Thais” โดยผู้สนับสนุนทุนวิจัยคือสำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ (สสส.)

ในการพิจารณาตรวจสอบด้านจริยธรรมการวิจัย ได้ดำเนินไปตามมาตรฐานสากล ต้องเคารพในศักดิ์ศรี สิทธิ ความปลอดภัย และสุขภาวะของผู้ที่จะมาเป็นอาสาสมัคร โดยเป็นความยินยอมจากความเข้าใจ ถ่องแท้ของอาสาสมัคร ต้องมีการชั่งน้ำหนักระหว่างความเสี่ยงทุกประการที่จะเกิดขึ้นกับผลประโยชน์ที่อาสาสมัคร ชุมชน สังคม ประเทศ และมนุษยชาติจะได้รับ และต้องปฏิบัติต่ออาสาสมัครด้วยความเป็นธรรมอย่างแท้จริง โครงการศึกษาวิจัยวัคซีนไขหวัดใหญ่ดังกล่าวได้มีการเสนอให้คณะกรรมการตรวจสอบด้านจริยธรรมการวิจัยที่กระทรวงสาธารณสุขและที่คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล เป็นผู้พิจารณา

โครงการศึกษาวิจัยวัคซีนฯ แบ่งเป็น 2 ระยะ ในระยะที่ 1 ใช้อาสาสมัครจำนวน 24 คน ที่มีสุขภาพดี สัญชาติไทย อายุระหว่าง 18-49 ปี สามารถอ่านออกเขียนได้ ไม่เคยป่วยด้วยโรคไขหวัดใหญ่ H1N1 2009 มาก่อน เพราะจะไม่สามารถวัดระดับภูมิคุ้มกันที่เกิดจากวัคซีนได้ ไม่แพ้โปรตีนจากไข่ไก่ (เพราะวัคซีนทำจากไข่ไก่) ต้องไม่เป็นโรคหอบหืด โรคปอดเรื้อรัง เยื่อจมูกอักเสบเรื้อรัง ภูมิคุ้มกันบกพร่อง โรคไวรัสตับอักเสบบีหรือซี ป่วยเฉียบพลันจากโรคทั้งติดเชื้อและไม่ติดเชื้อ รับประทานภูมิคุ้มกัน ได้รับเลือดในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา ไม่อยู่ในระยะตั้งครรภ์และให้นมบุตร ต้องไม่เป็นอาสาสมัครโครงการวิจัยอื่นอยู่แล้ว และที่สำคัญต้องเป็นผู้สมัครใจเข้าร่วมโครงการวิจัย

อาสาสมัครที่ได้รับคัดเลือกทั้ง 24 คน จะแบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 12 คน แต่ละกลุ่มจะมีคนได้รับวัคซีน 9 คน และได้รับวัคซีนหลอก (placebo) 3 คน กลุ่มหนึ่งจะได้รับวัคซีนขนาด 6.5 log<sub>10</sub> EID<sub>50</sub> ส่วนอีกกลุ่มจะได้รับวัคซีนขนาด 7.5 log<sub>10</sub> EID<sub>50</sub> การทดลองนี้ใช้วิธีสุ่มเลือก (randomization) แบบปกปิดสองทาง (double-blinded) เพื่อไม่ให้เกิดอคติ โดยเป็นไปตามหลักทางวิทยาศาสตร์

หลังจากที่อาสาสมัครได้รับวัคซีนโดยการพ่นทางจมูก 2 ครั้ง ห่างกัน 3 สัปดาห์และหลังได้รับวัคซีนในแต่ละครั้ง อาสาสมัครจะต้องอยู่ในศูนย์ทดสอบวัคซีน คณะเวชศาสตร์เขตร้อนเป็นเวลา 1 สัปดาห์ เพื่อตรวจดูอาการและตรวจเลือดเป็นระยะ ๆ อย่างใกล้ชิด พร้อมทั้งบันทึกในรายงานตามหลักเกณฑ์วิธีการศึกษาวิจัยที่ดี (Good Clinical Practice: GCP) เมื่ออาสาสมัครรับวัคซีนครั้งที่ 2 แล้ว จะมีการนัดให้มาพบผู้วิจัยอีก 3 ครั้ง พร้อมกับนำบันทึกอาการต่าง ๆ มาส่งให้ผู้วิจัย และรับการตรวจร่างกายและตรวจเลือด ในระหว่างการทดลอง หากอาสาสมัครคนใดมีอาการผิดปกติที่พิจารณาว่าเป็นอันตราย ก็จะทำให้ออกจากโครงการและได้รับการดูแลรักษาตามมาตรฐาน ส่วนอาสาสมัครคนใดไม่ประสงค์จะร่วมโครงการต่อไปก็สามารถถอนตัวออกจากโครงการได้ทุกเมื่อ

การทดสอบวัคซีนเป็นการศึกษาวิจัย ผู้เข้าร่วมโครงการล้วนเป็นอาสาสมัคร ดังนั้นจึงไม่มีการจ่ายค่าจ้างใด ๆ แต่จะจ่ายค่าตอบแทนและค่าชดเชย การนัดแต่ละครั้งจะได้รับคนละ 500 บาท ส่วนช่วงที่อยู่ในศูนย์ทดสอบ 1 สัปดาห์จะได้รับ 5,000 บาท

ตลอดระยะเวลาการศึกษาวิจัยได้มีการจัดตั้ง “คณะกรรมการกำกับดูแลข้อมูลและความปลอดภัย” หรือ Data and Safety Monitoring Board (DSMB) ซึ่งเป็นคณะกรรมการอิสระในการดูแลความปลอดภัยของอาสาสมัคร เพื่อพิจารณาว่าจะให้ทำการศึกษาวิจัยต่อไปหรือไม่ รวมถึงตัดสินใจว่าจะผ่านเข้าสู่การวิจัยระยะที่ 2 หรือไม่เมื่อใด และยังมี “ผู้กำกับดูแลการวิจัย” ที่เป็นอิสระคอยกำกับดูแลการวิจัยอย่างใกล้ชิด 3 ท่าน ทั้งนี้ โครงการวิจัยดังกล่าว มีคณะกรรมการ DSMB ซึ่งเป็นผู้เชี่ยวชาญของคณะแพทยศาสตร์ จากศิริราชพยาบาล 2 ท่าน จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 1 ท่าน กระทรวงสาธารณสุข 1 ท่าน และคณบดีคณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยนางาซากิ ประเทศญี่ปุ่น นอกจากนี้ยังมีผู้เชี่ยวชาญจากฟิลิปปินส์มาร่วมเป็นผู้กำกับดูแลการวิจัยแบบเต็มเวลาอีกด้วย

หากผลการศึกษาระยะที่ 1 ได้ข้อสรุปว่าวัคซีนปลอดภัยและกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดี ก็จะใช้วัคซีนขนาดใดขนาดหนึ่งทดสอบในระยะที่ 2 กับอาสาสมัครจำนวน 400 คน แบ่งเป็น 3 ช่วงอายุ ได้แก่ 12-18 ปี

จำนวน 100 คน 18-49 ปี จำนวน 200 คน และมากกว่า 49 ปี จำนวน 100 คน โดยกลุ่มอายุ 12-18 ปี จะต้องขอความยินยอมจากผู้ปกครองเด็กด้วย ทั้งหมดจะมีการนัดรวมทั้งสิ้น 7 ครั้งโดยไม่ต้องพักที่ศูนย์ทดสอบ ทั้งนี้คณะกรรมการ DSMB (Data Safety Monitoring Board) และผู้กำกับดูแลการวิจัยจะกำกับดูแลอย่างใกล้ชิดจนเสร็จสิ้นโครงการทั้ง 2 ระยะ ซึ่งใช้เวลาประมาณ 90-120 วัน

นอกเหนือจากการดูแลอย่างใกล้ชิดของคณะกรรมการ DSMB และผู้กำกับดูแลการวิจัยแล้ว การจะนำวัคซีนมาใช้ในประเทศ ตามหลักการแล้วยังต้องผ่านความเห็นชอบและขึ้นทะเบียนยาจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ก่อน ซึ่งองค์การเภสัชกรรมเป็นหน่วยงานผลิตยาของรัฐ จึงได้รับสิทธิพิเศษตามพระราชบัญญัติยา สามารถผลิตยาหรือวัคซีนจำหน่ายได้โดยไม่ต้องขึ้นทะเบียน แต่องค์การเภสัชกรรมได้สละสิทธิโดยขอขึ้นทะเบียนยาทุกตำรับกับ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ทั้งนี้เพื่อเพิ่มหลักประกันให้กับผู้บริโภค และยังเป็นการพัฒนาศักยภาพขององค์การเภสัชกรรมให้สามารถแข่งขันได้ทั้งในและต่างประเทศ สำหรับวัคซีนไขหวัดใหญ่ 2009 ก็เช่นกัน องค์การเภสัชกรรมได้วางเป้าหมายที่จะขึ้นทะเบียนวัคซีนกับ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เพื่อเป็นหลักประกันความปลอดภัยและประสิทธิภาพของวัคซีน รวมทั้งยังแสดงศักยภาพการผลิตที่ได้มาตรฐานที่ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และองค์การอนามัยโลกซึ่งเป็นผู้ให้ทุนสนับสนุนยอมรับได้ ทั้งนี้ไม่เพียงแต่จะเป็นประโยชน์กับประชาชนและองค์การเภสัชกรรมเท่านั้น ยังเป็นประโยชน์กับ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ด้วย เนื่องจากเป็นเรื่องใหม่ที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ยังไม่มีประสบการณ์แบบครบวงจรที่ผลิตตั้งแต่ต้นทางในประเทศไทย ทำให้ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ต้องศึกษาเพิ่มเติมอย่างมากเพื่อสามารถทำหน้าที่ได้อย่างถูกต้องและมีประสิทธิภาพ

การตัดสินใจขั้นสุดท้ายว่าวัคซีน จะสามารถนำมาใช้ในวงกว้างได้หรือไม่ คณะกรรมการ DSMB จะเป็นผู้ให้ข้อสรุปประเด็นทางวิชาการ โดยมีผู้บริหารทั้งฝ่ายข้าราชการประจำและฝ่ายการเมืองเป็นผู้พิจารณาตัดสินใจขั้นสุดท้ายว่าจะได้นำวัคซีนมาใช้หรือไม่ การตัดสินใจดังกล่าวจะต้องพิจารณาควบคู่ระหว่างข้อมูลการทดสอบในคนและสถานการณ์การแพร่ระบาดของโลกและของประเทศไทย หากสถานการณ์ไม่รุนแรง การพิจารณา ก็จะยาวออกไป แต่หากสถานการณ์รุนแรง และประเทศอื่น ๆ มีการตัดสินใจใช้วัคซีนแล้ว เวลาในการพิจารณาก็จะสั้นลง ทั้งนี้เป็นไปเพื่อคุ้มครองประชาชนให้ได้มากที่สุด

## ปัญหาและอุปสรรคในการพัฒนาวัคซีนไขหวัดใหญ่ 2009 ในประเทศไทย

การพัฒนาวัคซีนไขหวัดใหญ่ที่องค์การเภสัชกรรม และหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง ต้องการอย่างยิ่งที่จะดำเนินการให้บรรลุเป้าหมาย ท่ามกลางข้อจำกัดหลายด้าน ได้แก่ โรงงานผลิตวัคซีนขนาดย่อมที่ต้องปรับปรุงมาจากโรงงานนำร่อง (pilot plant) ที่มงานที่ยังมีประสบการณ์ไม่มาก ห้องปฏิบัติการสนับสนุนของหน่วยควบคุมคุณภาพและหน่วยงานด้านสัตว์ทดลองที่ยังต้องมีการพัฒนาแบบควบคู่กันไป และหน่วยงานควบคุมกำกับ (สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์) ที่ยังใหม่ต่อเรื่องนี้ ในส่วนของการผลิตวัคซีนที่องค์การเภสัชกรรมรับผิดชอบ มี**ปัญหาและอุปสรรค**ที่ต้องเผชิญและแก้ไข ได้แก่ ปริมาณของเชื้อไวรัสในวัคซีน การกลายพันธุ์ของหัวเชื้อ ไข่ที่ใช้ในการผลิตวัคซีน และการเพิ่มปริมาณการผลิต

**ปริมาณของเชื้อไวรัสในวัคซีน** ตอนที่ผลิตออกมาในรุ่นแรก มีปริมาณเชื้อเพียง 2-5 ล้านตัวต่อมิลลิลิตร ซึ่งต่ำกว่าที่คาดว่าจะได้ประมาณ  $10^8$  (100 ล้าน) ตัวต่อมิลลิลิตร ที่เป็นเช่นนี้พบว่าเกิดจากน้ำเลี้ยงแอลแลนโตอิก (allantoic fluid) ในไข่ SPF มีอยู่ในปริมาณน้อยเกินไป ทำให้ได้เชื้อไวรัสปริมาณน้อย เพราะปริมาณของไวรัสในส่วนหนึ่งขึ้นอยู่กับปริมาณของน้ำเลี้ยงแอลแลนโตอิก ดร.อิริค ต้องค์ ซึ่งเป็นที่ปรึกษาจากองค์การอนามัยโลก จึงแนะนำให้พักไข่ต่อไปอีก 3-4 วัน เพื่อเพิ่มปริมาณน้ำเลี้ยงแอลแลนโตอิก ซึ่งผลที่ได้เมื่อพักไข่ SPF ต่อไปอีก 3 วัน พบว่า น้ำเลี้ยงแอลแลนโตอิกเพิ่มจาก 2 มิลลิลิตร เป็น 10 มิลลิลิตร และเมื่อฉีดหัวเชื้อไวรัสในไข่ SPF ที่ยืดเวลา

ในการฟักออกไปจะสามารถเพิ่มปริมาณเชื้อไวรัสได้ถึง 8.32-9.33 log/มิลลิลิตร (ประมาณ  $10^8$ - $10^9$  ตัวต่อ มิลลิลิตร) จากผลที่ได้จึงสามารถแก้ปัญหาในส่วนของ การเพิ่มปริมาณหัวเชื้อได้

**การกลายพันธุ์ของหัวเชื้อ** จากข่าวการกลายพันธุ์ของต้นตอหัวเชื้อไวรัสที่ใช้ผลิตวัคซีน ทำให้หลายฝ่าย เกิดความตระหนก ซึ่งเรื่องนี้เริ่มจากการตรวจสอบการกลายพันธุ์ของหัวเชื้อทุกครั้งที่มีการฉีดหัวเชื้อลงไปในไข่ โดยตรวจสอบทั้งยีน (จีโนไทป์: genotype) คือตรวจหาลำดับของสารพันธุกรรม และตรวจสอบการแสดงออก ของยีน (ฟีโนไทป์: phenotype) โดยดูการเจริญของเชื้อว่ายังคงเจริญที่อุณหภูมิต่ำ ไม่เจริญที่อุณหภูมิสูง ซึ่งองค์การเภสัชกรรมได้ส่งหัวเชื้อให้คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดลทำการตรวจจีโนไทป์ ผลการตรวจ โดยเทียบกับข้อมูลของ GenBank (ธนาคารยีน) พบว่า ยีนในตำแหน่งที่กำหนดความอ่อนฤทธิ์ของเชื้อนั้น ไม่มีการเปลี่ยนแปลง แต่พบการเปลี่ยนแปลงที่ตำแหน่งอื่น 8 ตำแหน่ง

จากนั้นองค์การเภสัชกรรม ได้แจ้งให้ทางรัสเซียซึ่งเป็นเจ้าของหัวเชื้อดังกล่าวทราบ ซึ่งได้คำตอบกลับมาว่า หากยีนที่ควบคุมความอ่อนฤทธิ์ทั้ง 5 ตำแหน่งไม่มีการเปลี่ยนแปลง ก็ไม่มีปัญหาที่ต้องวิตก และแนะนำให้ตรวจ เทียบกับต้นตอหัวเชื้อจากรัสเซีย เนื่องจากข้อมูลจาก GenBank เป็นข้อมูลเก่า เมื่อคณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดลทำการตรวจสอบซ้ำก็ได้ผลเช่นเดิม การกลายพันธุ์ที่เกิดขึ้นทั้งหมดดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญต่อการก่อ ความรุนแรงของตัวเชื้อไวรัส เนื่องจากตำแหน่งของสารพันธุกรรมที่เป็นตัวกำหนดความอ่อนฤทธิ์ของหัวเชื้อวัคซีน จากรัสเซียมีถึง 5 ตำแหน่ง จึงมีโอกาสน้อยมากที่จะเกิดกลายพันธุ์ย้อนกลับทั้ง 5 ตำแหน่งพร้อมกัน นอกจากนี้ต้นตอ หัวเชื้อของวัคซีนมีการนำไปใช้มาหลายสิบปีแล้ว มีการทดสอบในคนหลายสิบครั้ง โดยมีอาสาสมัครที่เป็นผู้ใหญ่ มากกว่าสี่แสนคน เด็กอีกประมาณเจ็ดหมื่นคน และผลิตเป็นวัคซีนออกมาใช้แล้วกว่า 100 ล้านโดส จึงมีความมั่นใจ ได้ว่ามีความปลอดภัยสูง ยิ่งไปกว่านั้น เมื่อวัคซีนผลิตจนสามารถใช้ได้แล้ว ยังต้องมีการตรวจสอบความปลอดภัย ขั้นสุดท้ายทุกล็อตก่อนที่จะอนุญาตให้มีการนำไปใช้ เรียกว่า lot release จึงมั่นใจได้ว่าวัคซีนที่ผลิตออกมาใช้นั้น มีความปลอดภัย

**จำนวนและคุณภาพของไข่** เนื่องจากการผลิตวัคซีนใช้หัดใหญ่ทั่วโลกในปัจจุบันใช้ไข่ไก่ ในการผลิต ดังนั้นไข่ที่ใช้ในการผลิตวัคซีนต้องเป็นไข่ที่ปลอดภัยมากที่สุด เพราะจะได้ไม่นำโรคชนิดอื่นแพร่ไปสู่ ผู้ที่ได้รับวัคซีน และไม่ก่อปัญหาการระบาดของโรคของหัวเชื้อที่ฉีดลงในไข่ด้วยจึงได้ใช้ไข่ SPF ปัญหาเรื่องไข่ที่เกิด กับการผลิตวัคซีนใช้หัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ขององค์การเภสัชกรรม คือ ขณะนั้นทั่วโลกมีสถานที่ผลิตและจำหน่าย ไข่ SPF เพียง 2 บริษัท คือ บริษัท Lohmann ในเยอรมนี และบริษัท Charks River ในอเมริกา ประจวบกับ ความต้องการใช้ไข่ SPF เพิ่มสูงขึ้นอย่างมาก หลังจากที่เกิดการระบาดใหญ่ของใช้หัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ 2009 ทำให้ไม่สามารถสั่งซื้อไข่ SPF มาได้เท่าที่ต้องการ

ประเทศไทยสามารถผลิตไข่ SPF ได้เองที่กรมปศุสัตว์สำหรับใช้ในการผลิตวัคซีนสัตว์ แต่ไม่สามารถ จำหน่ายได้ เพราะติดที่ระเบียบข้อห้าม ดังนั้น เป็นสิ่งสมควรที่ต้องหาทางพัฒนาไข่ SPF ขึ้นใช้เองในประเทศ แต่เนื่องจากยังไม่มีข้อกำหนดเรื่องมาตรฐานการผลิตภายในประเทศที่ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา จะ ให้การยอมรับ ดังนั้นจึงต้องมีการพัฒนาสเปกขึ้นเอง แล้วขอข้อเสนอแนะจากองค์การอนามัยโลกและ US-FDA โดยเนื้อหาที่เสนอนั้น ประกอบด้วย 4 ส่วน คือ 1) ระบบการเลี้ยงและระบบสุขาภิบาลในการเลี้ยงไก่ 2) มาตรฐาน คุณภาพของไข่ที่ได้ 3) มาตรฐานของตัวอ่อนในไข่ และ 4) วิธีการตรวจประเมินคุณภาพไข่ ทั้งนี้ ไข่ที่ดำเนินการ ผลิตตามมาตรฐานข้างต้น จะจัดเป็น “ไข่สะอาด” ที่สามารถนำมาผลิตวัคซีนเชื้อเป็นได้อย่างมั่นใจ ซึ่งองค์การเภสัชกรรม ได้เสนอสเปกดังกล่าวให้กับบริษัทผลิตไข่รายใหญ่ของไทย ควบคู่กับการขอข้อเสนอแนะจากองค์การอนามัยโลก และ US-FDA หากเหตุการณ์ดำเนินไปด้วยดี ประเทศไทยก็จะสามารถผลิตไข่ได้เองสำหรับผลิตวัคซีนใช้หัดใหญ่

**การเพิ่มปริมาณการผลิต** เป็นอีกปัญหาหนึ่งที่จะต้องหาทางแก้ไข เพื่อให้มีวัคซีนเพียงพอสำหรับ ประชากรในประเทศ เพราะเกือบทุกประเทศมีปัญหาเรื่องปริมาณของวัคซีนใช้หัดใหญ่ไม่เพียงพอต่อประชากร

ในประเทศหากเกิดการระบาดใหญ่ สาเหตุสำคัญประการหนึ่งเพราะวัคซีนที่ผลิตจากทั่วโลกเป็นวัคซีนเชื้อตาย ซึ่งมีกระบวนการซับซ้อนกว่าการผลิตวัคซีนแบบเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์จึงผลิตได้ช้า

จากการสอบสวนการระบาดและการคำนวณของนักระบาดวิทยาพบว่า อัตราการแพร่เชื้อของโรคที่ผู้ป่วยหนึ่งคนจะสามารถแพร่เชื้อให้ผู้อื่นนั้นมีค่าประมาณ 1.5 - 2.0 คน ดังนั้นถ้าจะป้องกันการแพร่ระบาดได้ จะต้องทำให้เกิดภูมิคุ้มกันครอบคลุมประชากรราว 50 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งเราควรจะต้องมีวัคซีนไม่ต่ำกว่า 100 ล้านโดส

ประเทศไทยสั่งจองวัคซีนเชื้อตายจากฝรั่งเศสไว้ได้จำนวน 2 ล้านโดส มาถึงปลายเดือนธันวาคม 2552 จำนวน 1 ล้านโดส และกลางเดือนมกราคม 2553 อีก 1 ล้านโดส ซึ่งไม่เพียงพอ ทำให้ต้องพยายามผลิตออกมาให้ได้เร็วที่สุดและมากที่สุด เพื่อควบคุมการระบาดเท่านั้น แต่ไม่สามารถผลิตให้ครอบคลุมทุกคนที่ยังไม่มีภูมิคุ้มกันได้ การผลิตวัคซีนใช้หวัดใหญ่ให้ได้ปริมาณมากนั้น นอกจะต้องใช้ไขจำนวนมากแล้ว ยังต้องอาศัยโรงงานผลิตวัคซีนที่มีศักยภาพ ซึ่งโรงงานผลิตวัคซีนที่มีอยู่ในประเทศขณะนี้ไม่สามารถรองรับการผลิตวัคซีนได้ เนื่องจากส่วนหนึ่งเป็นโรงงานผลิตวัคซีนสัตว์ และบางส่วนเป็นโรงงานกิ่งอุตสาหกรรม องค์การเภสัชกรรมจึงแก้ปัญหาโดยสร้างโรงงานผลิตวัคซีนอีกแห่งหนึ่งที่อำเภอทับกวาง จังหวัดสระบุรี

### การรณรงค์ป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ด้วยวัคซีนในประเทศ

การติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดโรกระบบทางเดินหายใจแบบเฉียบพลัน เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่บางสายพันธุ์มีความสามารถในการก่อโรครุนแรง ทำให้เกิดความเสียหายแก่ชีวิต เศรษฐกิจ และสังคมเป็นอันมาก ประเทศต่าง ๆ ทั่วโลกตื่นตัวในการเตรียมการเพื่อรับมือกับการระบาดในอนาคต ซึ่งยุทธศาสตร์ที่สำคัญประการหนึ่งในการเตรียมการสำหรับสถานการณ์ดังกล่าวได้แก่ การใช้วัคซีน เนื่องจากวัคซีนไข้หวัดใหญ่จัดเป็นเครื่องมือที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันและควบคุมโรค

สำหรับประเทศไทยมีนโยบายและยุทธศาสตร์การเตรียมพร้อมในด้านนี้ โดยในระยะสั้นขณะที่ประเทศไทยยังไม่สามารถผลิตวัคซีนเองได้ กระทรวงสาธารณสุขและหน่วยงานที่เกี่ยวข้องได้ดำเนินการจัดหาวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในกรณีการระบาดใหญ่ ที่ผ่านมามีได้แก่ การระบาดของไข้หวัดใหญ่ 2009 ในพ.ศ. 2552 จากบริษัทผลิตวัคซีนต่างประเทศเพื่อนำมาใช้ในประเทศ สำหรับระยะยาว ประเทศไทยมีแผนการพัฒนาวัคซีนเพื่อสร้างศักยภาพในการพึ่งพาตนเอง ได้แก่ การวิจัยพัฒนาวัคซีนไข้หวัดใหญ่/ไข้หวัดนกในรูปแบบต่าง ๆ การสร้างโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่เพื่อผลิตวัคซีนสำหรับใช้ภายในประเทศ (ดำเนินการโดยองค์การเภสัชกรรม) การประชาสัมพันธ์และให้ความรู้แก่ประชาชนเพื่อป้องกันโรคและการปฏิบัติตนเมื่อสงสัยว่าเป็นโรคหรือขณะที่ป่วยเป็นโรค

หลังจากที่มีการระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่ในสัตว์ปีก (ไข้หวัดนก) ในพ.ศ. 2546 กระทรวงสาธารณสุขได้เริ่มจัดบริการวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตั้งแต่พ.ศ. 2547 แก่บุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุขและผู้ที่ทำหน้าที่กำจัดสัตว์ปีกเพื่อการควบคุมโรคไข้หวัดนก เพื่อลดโอกาสในการเกิดการผสมข้ามสายพันธุ์ (re-assortment) ระหว่างเชื้อไข้หวัดใหญ่และเชื้อไข้หวัดนกที่อาจทำให้เชื้อไข้หวัดใหญ่เกิดการกลายพันธุ์ไปเป็นเชื้อที่ทำให้เกิดโรครุนแรง และสามารถแพร่กระจายระหว่างบุคคลได้ดี และตั้งแต่พ.ศ. 2551 กระทรวงสาธารณสุขร่วมกับสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติได้ขยายกลุ่มเป้าหมายการให้บริการในประชาชนกลุ่มเสี่ยงเป็นประจำทุกปี เนื่องจากสายพันธุ์ของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่มีการปรับตัวเพื่อความอยู่รอดโดยกลายพันธุ์เป็นระยะ ๆ องค์การอนามัยโลกจึงได้กำหนดสายพันธุ์ของเชื้อไวรัสในวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลแต่ละปี

กลุ่มเป้าหมายในการให้บริการวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลตามคำแนะนำของคณะกรรมการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค ประกอบด้วย 1) บุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุข รวมถึงผู้ที่ทำหน้าที่ทำลายสัตว์ปีก 2) บุคคลอายุ 65 ปีขึ้นไปทุกคน 3) บุคคลอายุ 2 ถึง 65 ปีที่มีโรคเรื้อรัง ดังนี้ ปอดอุดกั้นเรื้อรัง หอบหืด หัวใจ หลอดเลือดสมอง ไตวาย ผู้ป่วยมะเร็งที่อยู่ระหว่างได้รับเคมีบำบัด และเบาหวาน 4) บุคคลอายุ 6 เดือนถึง 2 ปี 5)

หญิงมีครรภ์ อายุครรภ์ 7 เดือนขึ้นไป 6) บุคคลโรคอ้วน (น้ำหนักมากกว่า 100 กิโลกรัมหรือ BMI มากกว่า 35 กิโลกรัมต่อตารางเมตร) และ 7) ผู้พิการทางสมองที่ช่วยเหลือตนเองไม่ได้ ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ ผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง (รวมถึงผู้ติดเชื้อ HIV ที่มีอาการ)

กรมควบคุมโรคร่วมกับสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติได้จัดทำ “แนวทางการดำเนินงานให้บริการวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล” ขึ้นเป็นประจำทุกปี เพื่อใช้เป็นแนวทางในการดำเนินงานให้แก่เจ้าหน้าที่ผู้ปฏิบัติงาน ทั้งนี้การให้บริการวัคซีนแก่ประชาชนกลุ่มเป้าหมายในสถานบริการจะต้องดำเนินการขณะที่มีแพทย์อยู่ และจะต้องมีอุปกรณ์ช่วยชีวิตที่ครบถ้วนพร้อมใช้งานเพื่อเตรียมพร้อมรับผู้ป่วยฉุกเฉินที่อาจเกิดอาการภายหลังได้รับวัคซีนอย่างรุนแรง

จะเห็นได้ว่าเจ้าหน้าที่ผู้ปฏิบัติงานในพื้นที่ที่มีความสำคัญเป็นอย่างมากในการรณรงค์การให้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ประสบความสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี และหากการดำเนินงานดังกล่าวได้ผลเป็นไปตามเป้าหมายจะส่งผลให้สามารถป้องกันและควบคุมโรคไข้หวัดใหญ่ไม่ให้แพร่ระบาดในวงกว้าง และลดความสูญเสียทั้งชีวิต เศรษฐกิจและสังคมของประเทศได้เป็นจำนวนมาก นอกจากนี้การรณรงค์ให้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ยังมีประโยชน์ในด้านการยอมรับวัคซีนของประชาชน และเป็นการสร้างความต้องการตลาดเพื่อรองรับกำลังการผลิตวัคซีนของประเทศอีกด้วย

## เอกสารอ้างอิง

- [1] ประเสริฐ ทองเจริญ. ระบาดบันลือโลก ๒. กรุงเทพฯ : โรงพิมพ์อักษรสมัย (1999), 2552.
- [2] จงกล เลิศเกียรติารัง, ทิพย์วรรณ ธนไพศาล, กนกวรรณ พุ่มพุทรา, สมชาย เชื้อวัชรินทร์, ประพนธ์ อางตระกูล, ประภัสสร เสวตรนิสากร และคนอื่น ๆ. ยุทธศาสตร์การเตรียมพร้อมด้านวัคซีนไข้หวัดใหญ่กรณีเกิดการระบาดใหญ่ของประเทศไทย. กรุงเทพฯ : บริษัท แพลน พรินท์ติ้ง จำกัด, 2550.
- [3] World health organization. Pandemic (H1N1) 2009 - update 112 [updated 2010 Aug 6; cited 2013 Jul 14]. Available from: [http://www.who.int/csr/don/2010\\_08\\_06/en/](http://www.who.int/csr/don/2010_08_06/en/)
- [4] วิชัย โชควิวัฒน์. การผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ 2009 ในไทย (3). หนังสือพิมพ์โพสต์ทูเดย์ ฉบับวันอังคารที่ 11 สิงหาคม 2552.
- [5] วิชัย โชควิวัฒน์. การผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ 2009 ในไทย (4). หนังสือพิมพ์โพสต์ทูเดย์ ฉบับวันอังคารที่ 18 สิงหาคม 2552.
- [6] วิชัย โชควิวัฒน์. การพัฒนาวัคซีนไข้หวัดใหญ่ 2009 ในไทย (5). หนังสือพิมพ์โพสต์ทูเดย์ ฉบับวันอังคารที่ 25 สิงหาคม 2552.
- [7] วิชัย โชควิวัฒน์. การพัฒนาวัคซีนไข้หวัดใหญ่ 2009 ในไทย (6). หนังสือพิมพ์โพสต์ทูเดย์ ฉบับวันอังคารที่ 1 กันยายน 2552.
- [8] วิชัย โชควิวัฒน์. เส้นทางการพัฒนาวัคซีนไข้หวัดใหญ่ 2009 ในประเทศไทย (7). หนังสือพิมพ์โพสต์ทูเดย์ ฉบับวันอังคารที่ 8 กันยายน 2552.
- [9] วิชัย โชควิวัฒน์. การผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ 2009 ในไทย (8). หนังสือพิมพ์โพสต์ทูเดย์ ฉบับวันอังคารที่ 15 กันยายน 2552.
- [10] วิชัย โชควิวัฒน์. เส้นทางการพัฒนาวัคซีนไข้หวัดใหญ่ 2009 ในไทย (9). หนังสือพิมพ์โพสต์ทูเดย์ ฉบับวันอังคารที่ 22 กันยายน 2552.
- [11] วิชัย โชควิวัฒน์. การพัฒนาวัคซีนไข้หวัดใหญ่ 2009 ในไทย (10). หนังสือพิมพ์โพสต์ทูเดย์ ฉบับวันอังคารที่ 29 กันยายน 2552.

- [12] วิชัย โชควิวัฒน์. การพัฒนาวัคซีนไข้หวัดใหญ่ 2009 ในไทย (11). หนังสือพิมพ์โพสต์ทูเดย์ ฉบับวันอังคารที่ 6 ตุลาคม 2552.
- [13] วิชัย โชควิวัฒน์. การพัฒนาวัคซีนไข้หวัดใหญ่ 2009 ในไทย (12). หนังสือพิมพ์โพสต์ทูเดย์ ฉบับวันอังคารที่ 13 ตุลาคม 2552.
- [14] สำนักโรคติดต่อทั่วไป กรมควบคุมโรค. 2554. แนวทางการดำเนินงานให้บริการวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลประจำปี 2554

## วัคซีนไข้เลือดออกเดงกี

### บทนำ

โรคไข้เลือดออกเดงกี (Dengue hemorrhagic fever: DHF) เกิดจากเชื้อไวรัสเดงกี (Dengue viruses) ซึ่งเป็น RNA virus ใน Family Flaviviridae, Genus Flavivirus มี 4 serotypes ได้แก่ Dengue 1, 2, 3 และ 4 ติดต่อสูคนโดยมียุงลาย (*Aedes spp.*) เป็นพาหะนำโรค การติดเชื้อไวรัสเดงกี มีอาการสำคัญคือ ไข้สูงร่วมกับอาการปวดตามร่างกาย มีผื่นแดง อาจมีเลือดออก ส่วนใหญ่ไม่รุนแรงถึงขั้นเสียชีวิต แต่หากเป็นชนิดรุนแรงจะมีการรั่วของพลาสมาและระบบการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ เส้นเลือดเปราะแตกง่าย มีจุดเลือดที่ผิวหนัง อาจมีอาการเป็นเลือด ตับโตกดเจ็บ และอาจเกิดภาวะช็อก (Dengue shock syndrome: DSS) นำไปสู่การเสียชีวิตได้

โรคไข้เลือดออกเดงกีจัดเป็นโรคที่เป็นปัญหาด้านการแพทย์และสาธารณสุขที่สำคัญ ก่อให้เกิดการเสียชีวิตและเป็นภาระทางเศรษฐกิจเป็นอันมาก ประเทศไทยได้ดำเนินการเพื่อป้องกันควบคุมโรคโดยใช้มาตรการต่อยุงและคน และให้ชุมชนมีส่วนร่วม อย่างไรก็ตามในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วกันว่าการกำจัดยุงลายให้หมดไปเป็นเรื่องที่ทำได้ยาก กลยุทธ์ในการควบคุมโรคจึงอยู่ที่การควบคุมให้มีแหล่งเพาะพันธุ์ยุงให้น้อยที่สุดในประเทศไทยการควบคุมยุงพาหะได้ผลในระดับหนึ่งเท่านั้น การแพร่ระบาดของโรคยังคงมีอยู่อย่างต่อเนื่องและมีการระบาดใหญ่ในบางปี การพัฒนาวัคซีนที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคจึงเป็นความหวังสำคัญในการควบคุมการระบาดของโรคไข้เลือดออกเดงกี

### การระบาดของโรคไข้เลือดออกเดงกี

การระบาดของกลุ่มอาการไข้ที่เหมือนการติดเชื้อเดงกี (Dengue like illness) มีการบันทึกไว้เป็นครั้งแรกตั้งแต่เมื่อ 1,017 ปีที่แล้ว ใน “Chinese encyclopedia of disease symptoms and remedies” สำหรับการระบาดของโรคติดเชื้อเดงกีที่มีอาการรุนแรง มีการสูญเสียภาวะปกติของระบบไหลเวียน มีเลือดออกตามระบบต่าง ๆ พบครั้งแรกที่รัฐควีนส์แลนด์เมื่อพ.ศ. 2320 และพบในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ พ.ศ. 2491 ในประเทศฟิลิปปินส์ ประเทศไทยมีรายงานในพ.ศ. 2492 พบผู้ป่วยรายแรก ๆ ในกรุงเทพฯและธนบุรี แล้วแพร่กระจายไปทั่วประเทศในพ.ศ. 2521 ช่วงก่อนพ.ศ. 2513 มีรายงานการระบาดของโรคใน 9 ประเทศเท่านั้น ในปัจจุบันมีรายงานโรคไข้เลือดออกเดงกีมากกว่า 100 ประเทศทั่วโลก

ภาพรวมตั้งแต่พ.ศ. 2501 ถึงปัจจุบัน อัตราป่วยยังมีแนวโน้มสูงขึ้น แม้มีการชะลอตัวลงตั้งแต่พ.ศ. 2543 รูปแบบการระบาดมีความหลากหลาย เช่น การระบาดปีเว้นปี ปีเว้น 2 ปี หรือ 2 ปีเว้น 2 ปี เป็นต้น ทั้งนี้ การระบาดครั้งใหญ่ที่สุดเกิดขึ้นเมื่อพ.ศ. 2530 มีผู้ป่วยทั้งสิ้น 174,285 ราย อัตราป่วย 325.13 ต่อแสนประชากร เสียชีวิต 1,008 ราย อัตราป่วยตายร้อยละ 0.58 และยังมีการระบาดเกิดขึ้นอีกหลายครั้ง

จากข้อมูลทางระบาดวิทยา สรุปได้ว่ารูปแบบการเกิดไข้เลือดออกของประเทศไทยยังไม่เปลี่ยนแปลง แต่มีแนวโน้มการเกิดโรคเพิ่มขึ้น ทั้งนี้ประเทศไทยมีสภาวะที่พร้อมที่จะมีการติดเชื้อซ้ำของประชากรได้สูง เนื่องจากมีเชื้อเดงกีหลายซีโรทัยป์แพร่กระจายอยู่ในเวลาเดียวกัน (Hyperendemicity with multiple serotypes) และมีระดับความชุกชุมของยุงลาย *Aedes aegypti* ในระดับสูง ซึ่งเป็นปัจจัยหนึ่งที่ส่งเสริมให้ไข้เลือดออกมีมากขึ้น

ข้อมูลภาระโรค (Disease burden) ถือเป็นข้อมูลที่มีความสำคัญต่องานพัฒนาวัคซีน เนื่องจากข้อมูลดังกล่าวเป็นประโยชน์ในการประเมินสัดส่วนระหว่างความเสี่ยงและประโยชน์ (Benefit / risk ratio) ของการมีวัคซีนใช้เพื่อป้องกันและควบคุมโรค ปัจจุบันมีรายงานว่าประชากรประมาณ 3.6 พันล้านคนทั่วโลกมีความเสี่ยงจะป่วยเป็นโรคจากเชื้อไวรัสเดงกี ซึ่งประชากรร้อยละ 55 ของโลกอาศัยอยู่ในพื้นที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสเดงกี ส่วนใหญ่อยู่ในประเทศกำลังพัฒนา ในแต่ละปีพบว่ามีประชากรที่ติดเชื้อไวรัสเดงกีประมาณ 270 ล้านคน โดยที่



34 ล้านคนมีอาการไข้เดงกี อีก 2 ล้านคนมีอาการของไข้เลือดออกเดงกี และที่เหลือประมาณ 230 ล้านคน ไม่แสดงอาการของโรค อัตราการเสียชีวิตประมาณ 21,000 คนต่อปี ซึ่งข้อมูลในรายงานยังมีความแตกต่างกับ อัตราเสียชีวิตที่เกิดขึ้นจริง ดังนั้นภาระของโรคไข้เลือดออกเดงกีจึงมีค่อนข้างสูงและส่งผลกระทบต่อปัญหา ด้าน การสาธารณสุข

หากเปรียบเทียบจำนวนประชากรกลุ่มเสี่ยงจากเชื้อไวรัสในกลุ่ม Flavivirus ที่ก่อโรคในคน พบว่าเชื้อ ไวรัสเดงกีที่มีประชากรกลุ่มเสี่ยงมากที่สุด คือ ประมาณ 36 ล้านคน เชื้อไวรัสไข้เหลือง (yellow fever) ประมาณ 200,000 คน และเชื้อไวรัสไข้สมองอักเสบเจอี (Japanese encephalitis) ประมาณ 50,000 คน โดยโรคไข้เหลือง และไข้สมองอักเสบเจอีนั้นมีวัคซีนสำหรับป้องกันควบคุมโรคแล้ว

จากการรวบรวมข้อมูลจำนวนผู้ป่วยโรคติดเชื้อเดงกีในเด็ก อายุ 2-5 ปี ที่มารับการรักษาที่สถาบันสุขภาพ เด็กแห่งชาติมาฮาราชิณี (โรงพยาบาลเด็ก) ในช่วงเดือนกรกฎาคม - สิงหาคม พ.ศ. 2516-2544 พบว่ารูปแบบของ dengue virus serotype ที่ระบาดในแต่ละปีแตกต่างกัน ในช่วงหลังพบการระบาดของ DEN-1, DEN-2 และ DEN-3 สูง โดยเฉพาะ DEN-1 และ DEN-2 จากข้อมูลของสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมาฮาราชิณีช่วงพ.ศ. 2537-2551 พบว่าส่วนใหญ่สายพันธุ์ที่ระบาด คือ DEN-1 ส่วนสายพันธุ์ DEN-2 และ DEN-4 ในช่วงหลัง พบการระบาดน้อยลง นอกจากนี้ข้อมูลสายพันธุ์เชื้อไวรัสเดงกีที่ระบาดในจังหวัดกำแพงเพชร พบว่าในช่วงพ.ศ. 2552-2553 มีการระบาดของ สายพันธุ์ DEN-2 ค่อนข้างมาก

ขณะที่รายงานการตรวจหาซีโรทัยป์ไวรัสไข้เลือดออกเดงกีของสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ พบว่า พ.ศ.2552 มีการระบาดของ DEN-1 มากที่สุดคือร้อยละ 47.2 รองลงมาคือ DEN-2 ร้อยละ 29.5, DEN-3 ร้อยละ 20.1 และ DEN-4 ร้อยละ 3.3 ตามลำดับ ขณะที่ พ.ศ.2553-2555 สายพันธุ์ที่พบการระบาดมากที่สุดคือ DEN-2 ประมาณร้อยละ 50 รองลงมาคือ DEN-1, DEN-3 และ DEN-4 ตามลำดับ และล่าสุดใน พ.ศ.2556 สายพันธุ์ที่มีการระบาดมากที่สุดคือ DEN-3 (ร้อยละ 32) ซึ่งใกล้เคียงกับ DEN-1 (ร้อยละ 31.9) รองลงมาคือ DEN-2 ร้อยละ 20.3 และ DEN-4 ร้อยละ 15.8

สำหรับค่าใช้จ่าย (cost) ที่เกิดจากโรคติดเชื้อเดงกีนั้น มีงานวิจัยตีพิมพ์ในวารสาร The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene พ.ศ. 2552 รายงานว่าค่าเฉลี่ยของจำนวนวันที่ป่วยด้วยโรคติดเชื้อ เดงกีในโรงพยาบาลที่เป็นผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน คือ 11.9 และ 11 วัน ตามลำดับ และผู้ป่วยเด็กส่วนใหญ่ต้อง ขาดเรียนเฉลี่ย 5.6 วัน ขณะที่พบการสูญเสียการทำงาน (Work lost) เฉลี่ย 9.9 วันต่อการป่วย 1 ครั้ง ซึ่งค่าใช้จ่ายในภาพรวมที่ต้องสูญเสียไปในกรณีผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน คิดเป็น 514 และ 1,394 เหรียญสากล (\$) ตามลำดับ และจากการศึกษาใน 8 ประเทศ ในทวีปอเมริกาใต้และเอเชีย ได้แก่ บราซิล เอลซัลวาดอร์ กัวเตมาลา ปานามา เวเนซุเอล่า กัมพูชา มาเลเซีย และไทย พบว่ามีผู้ป่วยโดยเฉลี่ย 574,000 รายต่อปี ทำให้มีค่าใช้จ่ายรวม ไม่ต่ำกว่า 587 ล้านเหรียญสากลต่อปี ดังนั้นหากนำข้อมูลค่าใช้จ่ายที่ได้จากการศึกษามารวมกับค่าใช้จ่ายที่ ตกสำรวจ (under report) อาจประมาณได้ว่ามีค่าใช้จ่ายที่ต้องสูญเสียไปต่อปีประมาณ 2,000 ล้านเหรียญสากล ซึ่งในขณะนี้ยังไม่ได้รวมค่าใช้จ่ายในการดำเนินการเฝ้าระวังโรคและควบคุมพาหะนำโรค การศึกษาดังกล่าวทำให้เห็น ว่าภาระโรคติดเชื้อเดงกีมีสูงมาก

มีการศึกษาซึ่งตีพิมพ์ใน Dengue bulletin พ.ศ. 2554 เกี่ยวกับ modeling economic impact – immediate cost ของโรคติดเชื้อเดงกีในประเทศไทยและมาเลเซีย พบว่า immediate annual cost ของประเทศไทย อยู่ในช่วง 56 - 264 ล้านเหรียญสหรัฐ ส่วนมาเลเซียมี immediate annual cost ตั้งแต่ 88 - 215 ล้านเหรียญ สหรัฐ อีกการศึกษาหนึ่งที่ตีพิมพ์ในฉบับเดียวกันเป็นการศึกษาของ ผศ.ดร.สุคนธา คงศีล คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ที่รายงานเกี่ยวกับ economic cost ต่อการติดเชื้อเดงกีในผู้ป่วยเฉพาะจังหวัดขอนแก่น พ.ศ. 2548 การศึกษาดังกล่าวได้รวบรวมข้อมูลค่าใช้จ่ายจากภาครัฐ ครอบครัวของผู้ป่วย (household) และ หน่วยงานที่เป็นนายจ้าง (employer) พบว่ามีค่าใช้จ่ายรวมประมาณ 573 เหรียญสหรัฐ (ประมาณ 15,000 บาท)

ต่อราย แยกเป็นค่าใช้จ่ายของงานบริหารทางเภสัชกรรมผู้ป่วยใน (inpatient care cost) ประมาณ 418 เหรียญสหรัฐต่อราย ซึ่งส่วนใหญ่รัฐเป็นผู้รับภาระค่าใช้จ่าย ส่วนค่าใช้จ่ายในส่วนของงานบริหารทางเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก (ambulatory care) และค่าใช้จ่ายทางตรงที่ไม่ได้เกี่ยวข้องกับการรักษา (direct non-medical care) ส่วนใหญ่เป็นค่าเดินทาง โดยเฉลี่ยคิดเป็น 49 และ 60 เหรียญสหรัฐต่อราย ตามลำดับ สำหรับค่าใช้จ่ายทางอ้อม ซึ่งส่วนใหญ่เป็นค่าเสียเวลาของผู้นักครองในการดูแลผู้ป่วย เฉลี่ยประมาณ 45 เหรียญสหรัฐต่อราย และเมื่อนำมารวมกับค่าใช้จ่ายในการดำเนินการรณรงค์การให้ความรู้เรื่องโรคติดเชื้อเด็งกีและการควบคุมยุงลายซึ่งเป็นพาหะนำโรค จะส่งผลให้ภาระของโรคติดเชื้อเด็งกีเพิ่มสูงขึ้นอีก ฉะนั้นภาพรวมของประเทศไทย พ.ศ. 2548 ค่าใช้จ่ายของเด็งกีต่อประชากร 1 คน ประมาณ 3.55 เหรียญสหรัฐโดยที่ร้อยละ 72 เป็นค่าใช้จ่ายที่เกิดจากโรคติดเชื้อเด็งกี ส่วนอีกร้อยละ 28 เป็นค่าใช้จ่ายในการควบคุมยุงพาหะนำโรค

มีรายงานการติดเชื้อเด็งกีในช่วงพ.ศ. 2544-2548 ของประเทศไทย พบผู้ป่วย 81,000 ราย เสียชีวิต 93 ราย ประเมินค่าใช้จ่ายที่ต้องสูญเสียไปเป็นเงิน 47.8 ล้านบาทหรือประมาณ 478 ล้านบาทต่อผู้ป่วย 1 รายที่มีการรายงาน (รวมรายที่เสียชีวิต) เฉลี่ยรายละ 599 เหรียญสหรัฐ

ภาระโรคติดเชื้อเด็งกีที่เกิดขึ้น ไม่ได้มีแต่เฉพาะในประเทศที่เป็น endemic area เท่านั้น แต่ยังถือเป็นภาระในพื้นที่ที่ไม่ได้เป็น endemic area อีกด้วย เนื่องจากการติดเชื้อเด็งกีของนักท่องเที่ยวที่เดินทางเข้าประเทศที่เป็น endemic area ในพ.ศ. 2547 มีนักท่องเที่ยวต่างชาตินักท่องเที่ยวในประเทศที่เป็น endemic area ของโรคติดเชื้อเด็งกี ซึ่งรวมถึงประเทศไทย มีจำนวนทั้งสิ้น 125 ล้านคน พบว่า ร้อยละ 7-45 ของนักท่องเที่ยวที่มีอาการไข้กลับไปยังประเทศของตนตรวจพบว่าติดเชื้อไวรัสเด็งกี จึงอาจส่งผลต่อความเชื่อมั่นในความปลอดภัยของนักท่องเที่ยว กระทั่งต่อการท่องเที่ยวและรายได้ของประเทศเป็นจำนวนนับพันล้านบาท โดยเฉพาะอย่างยิ่งอนาคตอันใกล้ ประเทศไทยกำลังเข้าสู่ประชาคมเศรษฐกิจอาเซียนในพ.ศ. 2558 ดังนั้นประเทศไทยจึงจำเป็นต้องให้ความสำคัญในเรื่องดังกล่าว รวมถึงการวิจัยและพัฒนาวัคซีนใช้เลือดออกเด็งกีสำหรับใช้ป้องกันควบคุมโรคด้วย

### ประวัติของการพัฒนาวัคซีนใช้เลือดออกเด็งกี

ความสนใจต่อโรคติดเชื้อเด็งกีและการพัฒนาวัคซีนของโรคดังกล่าว เริ่มต้นโดยกองทัพบกของสหรัฐอเมริกา ในช่วงพ.ศ. 2443 ภายหลังจากที่สงครามสเปน-อเมริกา (The Spanish-American War) สงบลง และได้มีการขยายการรบจากบริเวณทะเลแคริบเบียนมาสู่มหาสมุทรแปซิฟิกที่ประเทศฟิลิปปินส์ กองกำลังสำคัญของสเปนและสหรัฐต้องสูญเสียกำลังพลที่ประจำการที่ฟิลิปปินส์ไปเป็นจำนวนมาก ทั้งล้มป่วยและเสียชีวิต สาเหตุมาจากการติดเชื้อเด็งกี ด้วยเหตุนี้จึงเป็นที่มาของความสนใจในการศึกษาและพัฒนาวัคซีนใช้เลือดออกเด็งกี

ช่วงพ.ศ. 2463-2472 กองทัพสหรัฐนำโดยพันเอก James S. Simmons ซึ่งขณะนั้นประจำการอยู่ที่ประเทศฟิลิปปินส์ได้นำพลาสมาของผู้ป่วยที่ติดเชื้อเด็งกีและเชื้อไวรัสเด็งกีจากยุง มาทดลองพัฒนาเป็นวัคซีนแล้วนำไปทดสอบกับอาสาสมัครที่ไม่เคยป่วยด้วยโรคเด็งกีเพื่อให้ร่างกายสร้างระบบภูมิคุ้มกันต่อไวรัสดังกล่าวขึ้น นับตั้งแต่นั้นกองทัพสหรัฐจึงได้ศึกษาวิจัยพัฒนาวัคซีนใช้เลือดออกเด็งกีเรื่อยมา และยังคงแพร่ขยายความสนใจต่อการพัฒนาวัคซีนไปยังหน่วยวิจัยทางการแพทย์หลายแห่งในเวลาต่อมา

ช่วงสงครามโลกครั้งที่ 2 พ.ศ. 2483- 2492 Dr.Sabin ซึ่งเป็นผู้พัฒนาวัคซีนโปลิโอ ได้ทำการวิจัยในส่วนของการพัฒนาวัคซีนใช้เลือดออกเด็งกีร่วมกับ Dr. Robert W. Schlesinger จากสหรัฐอเมริกา และ Dr.Susumu Hotta จากประเทศญี่ปุ่น โดยทำ serial passage ไวรัสเด็งกี serotype หนึ่งในหนูทดลองจนได้วัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ ซึ่งพบว่าสามารถป้องกันการติดเชื้อไวรัสเด็งกี serotype ดังกล่าวในคนได้ และยังทราบว่าวัคซีนใช้เหลืองและวัคซีนใช้เลือดออกเด็งกีไม่สามารถเกิดการป้องกันข้ามระหว่างกันได้ นอกจากนี้ Dr.Hotta ยังได้วิจัยพัฒนาวัคซีนใช้เลือดออกเด็งกีในรูปแบบของวัคซีนเชื้อตาย (inactivated dengue vaccine) อีกด้วย จากนั้น

ระหว่างพ.ศ. 2513-2522 ได้มีการพัฒนาวัคซีนด้วยวิธีการเพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อ (tissue culture) และค้นพบ serotype ที่หลากหลายของไวรัสเดงกี

สำหรับประเทศไทย ได้เริ่มวิจัยพัฒนาวัคซีนไข้เลือดออกเดงกีตั้งแต่พ.ศ. 2523 ถึงปัจจุบัน โดยศูนย์วิจัยและพัฒนาวัคซีน (Center of Vaccine Development: CVD) สถาบันชีววิทยาศาสตร์โมเลกุล มหาวิทยาลัยมหิดล ดำเนินการวิจัยพัฒนาวัคซีนไข้เลือดออกเดงกีเชื่อเป็นอ่อนฤทธิ์ และตรวจวินิจฉัยโรคติดเชื้อเดงกีในระดับห้องปฏิบัติการที่ได้รับการยอมรับจากองค์การอนามัยโลกให้เป็น WHO reference laboratory

### ความท้าทายของการพัฒนาวัคซีนไข้เลือดออกเดงกี

การวิจัยพัฒนาวัคซีนไข้เลือดออกเดงกีในภาพรวมมีลักษณะที่สำคัญสองประการ คือ มีความก้าวหน้าของการพัฒนาวัคซีนอย่างค่อยเป็นค่อยไป และรูปแบบของการพัฒนาวัคซีนตัวเลือกมีความหลากหลาย โดยสาเหตุสำคัญที่ทำให้การพัฒนาวัคซีนรุดหน้าได้ไม่เร็วนัก ได้แก่

1. ไวรัสเดงกีทุกซีโรทัยป์สามารถก่อให้เกิดอาการ dengue hemorrhagic fever ได้ทั้งสิ้น ดังนั้น การวิจัยพัฒนาวัคซีนไข้เลือดออกเดงกีจึงไม่ได้พัฒนาเฉพาะซีโรทัยป์ใดซีโรทัยป์หนึ่ง แต่ต้องพัฒนาทั้ง 4 ซีโรทัยป์และต้องนำทุกซีโรทัยป์มารวมกันให้เป็นหนึ่งวัคซีน จึงถือได้ว่าต้องพัฒนาถึง 5 วัคซีนด้วยกันเพื่อให้ได้เป็นวัคซีนไข้เลือดออกเดงกีที่มีแอนติเจนครบทุกซีโรทัยป์

2. ความซับซ้อนของการพัฒนาวัคซีน กรณีปัญหา enhancing dengue disease ซึ่งเป็นที่กังวลกันมากในการพัฒนาวัคซีน หากให้วัคซีนไข้เลือดออกเดงกีในคนแล้วอาจทำให้บางคนเกิดอาการของโรคเดงกีที่รุนแรงขึ้นได้ เนื่องจากเป็นที่ทราบกันว่าเมื่อได้รับการติดเชื้อเป็นครั้งที่สอง (secondary infection) มีโอกาสที่จะเกิดอาการของโรครุนแรงเพิ่มขึ้น ดังนั้นเพื่อไม่ให้ผู้รับวัคซีนเสี่ยงต่ออันตรายที่อาจเกิดจากวัคซีนที่มีฤทธิ์ป้องกันเพียงบางซีโรทัยป์จึงต้องพัฒนาวัคซีนที่สามารถป้องกันการติดเชื้อเดงกีได้ครอบคลุมทั้ง 4 ซีโรทัยป์

3. การพัฒนาวัคซีนไข้เลือดออกเดงกียังขาดสัตว์ทดลองที่เหมาะสมสำหรับการศึกษา (animal model) กรณีการใช้ non-human primate ที่นำมาทดสอบวัคซีนนั้น สามารถเกิดการติดเชื้อไวรัสเดงกีในกระแสเลือด และสามารถผลิตแอนติบอดีได้ แต่ไม่สามารถแสดงอาการของโรคที่เหมือนกับคนได้ ซึ่งถือเป็นเรื่องที่ยากอย่างยิ่งที่จะหาสัตว์ทดลองที่เป็นตัวแทนการศึกษาที่สามารถเกิดอาการที่จำเพาะกับโรคนี้

4. ปัจจุบันยังขาดข้อมูลของ correlate of immunity ที่สามารถกระตุ้นให้ร่างกายสามารถสร้างภูมิคุ้มกันเพื่อป้องกันการเกิดโรคได้ โดยยังไม่ทราบค่า correlate of immunity ที่เหมาะสม รวมถึงวิธีวิเคราะห์ ด้วย ซึ่งการใช้ antibody assay โดยการวัดค่า neutralizing antibody ถือเป็นวิธีที่น่าเชื่อถือที่สุดในขณะนี้

5. การประเมินวัคซีนโดยใช้เกณฑ์ biological assays มีความหลากหลายและแตกต่างกันในแต่ละห้องปฏิบัติการ อาจใช้ biological assay บางเกณฑ์เหมือนกัน แต่ไม่ได้ใช้เกณฑ์เดียวกันเป็นมาตรฐาน

6. การรบกวนกัน (interference) ระหว่างซีโรทัยป์ของไวรัสเดงกี ถือเป็นอุปสรรคที่สำคัญประการหนึ่งต่อการพัฒนาวัคซีนไข้เลือดออกเดงกีทั้ง 4 ซีโรทัยป์ นักวิจัยประสบความสำเร็จในการวิจัยพัฒนาวัคซีนไข้เลือดออกเดงกีชนิดซีโรทัยป์เดี่ยว (monovalent vaccine) ได้เป็นอย่างดี เมื่อทดสอบในสัตว์ทดลองและอาสาสมัครพบว่ามี seroconversion rate ในระดับสูง สามารถป้องกันเชื้อเดงกีซีโรทัยป์เดียวกันกับวัคซีนได้เป็นอย่างดี แต่เมื่อนำวัคซีนแต่ละซีโรทัยป์มารวมกัน กลับส่งผลให้ seroconversion rate ลดลง ซึ่งพบเช่นเดียวกันกับการพัฒนาวัคซีนโปลิโอชนิดกิน (oral polio vaccine: OPV) เนื่องจากในวัคซีนโปลิโอประกอบด้วยเชื้อไวรัส 3 ซีโรทัยป์ ขณะที่ เป็น monovalent จะมี seroconversion rate สูงมากกว่าร้อยละ 90 แต่เมื่อนำแต่ละซีโรทัยป์มารวมกันเป็น trivalent กลับทำให้ seroconversion rate ลดลงเหลือประมาณร้อยละ 50-75 ซึ่งปัญหาความไม่สมดุลของระดับภูมิคุ้มกันของไวรัสแต่ละซีโรทัยป์สามารถแก้ได้โดยการให้วัคซีนมากกว่า 1 โดส เนื่องจากการให้วัคซีนเพียงโดสเดียวไม่ทำให้เกิด seroconversion ของแต่ละซีโรทัยป์ที่เหมาะสมได้ และความหวังของการพัฒนาวัคซีน

ใช้เลือดออกแดงที่ขณะนี้อยู่ที่วัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง chimeric vaccine ที่พัฒนามาได้ไกล ส่วนวัคซีนใช้เลือดออกแดงที่รูปแบบอื่นยังมีความก้าวหน้าไม่มากนักและอยู่ระหว่างการวิจัยพัฒนาในระดับห้องปฏิบัติการ

7. ระยะเวลาของการให้วัคซีน การพัฒนาวัคซีนใช้เลือดออกแดงที่มีการแก้ปัญหาเรื่องการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ติดต่อไวรัสเด็งกีทั้ง 4 ซีโรทัยป์ ด้วยการฉีดวัคซีนซ้ำ 2-3 เข็ม โดยต้องฉีดให้ครบภายใน 2-3 เดือน หากใช้ระยะห่างในการฉีดวัคซีนจนครบนานเกินไป ระยะห่างของการฉีดวัคซีนอาจคาบเกี่ยวกับช่วงที่เกิดการระบาดของไวรัสเด็งกีขึ้น การติดเชื้อขณะที่ยังฉีดวัคซีนที่ไม่ครบอาจมีความเสี่ยงทำให้เกิด enhancing antibody ต่อบางซีโรทัยป์ เนื่องจากเกิดภูมิคุ้มกันเพียงบางส่วนที่ไม่สูงพอที่จะทำลายไวรัส ฉะนั้นจึงเป็นความท้าทายของนักวิจัยที่จะออกแบบวัคซีนให้มีระยะห่างในการฉีดวัคซีนสั้น และหลีกเลี่ยงฤดูระบาดได้ จึงถือเป็นโจทย์หลักของการพัฒนาวัคซีน

### สิ่งสำคัญที่ต้องคำนึงในการพัฒนาวัคซีนใช้เลือดออกแดงที่

1. ความปลอดภัย เมื่อได้รับวัคซีนแล้วจะต้องไม่ก่อให้เกิด reactogenicity ที่รุนแรง และไม่ทำให้เกิดโรคที่รุนแรง (disease enhancement)
2. ประสิทธิภาพ วัคซีนต้องทำให้เกิดภูมิคุ้มกันในระยะยาว และหากต้องได้รับวัคซีนมากกว่า 1 โดส วัคซีนโดสแรกต้องสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันและป้องกันการติดเชื้อได้บ้าง หลังจากได้รับวัคซีนโดสแรก ร่างกายอาจเกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน 1 หรือ 2 ซีโรทัยป์ และเกิด cross protection ต่อซีโรทัยป์ที่เหลือในระยะสั้น เมื่อได้รับวัคซีนโดสที่สองและผลของ cross protection ลดลง วัคซีนใช้เลือดออกแดงจะสามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันทั้ง 4 ซีโรทัยป์ ได้สูงกว่าโดสแรก
3. การเกิดภูมิคุ้มกันหมู่ (herd immunity) ตามหลักการทางคณิตศาสตร์เชิงระบาดวิทยา ประเมินได้ว่าสามารถเกิด herd immunity ได้ หากประชากรร้อยละ 80 มีภูมิต้านทานต่อไวรัสเด็งกีทั้ง 4 ซีโรทัยป์ ถึงแม้ว่าวัคซีนใช้เลือดออกแดงที่มีประสิทธิภาพไม่ดีพอ แต่ถ้าได้รับวัคซีนในอัตราสูงพอ ก็สามารถเกิดภูมิคุ้มกันหมู่ได้

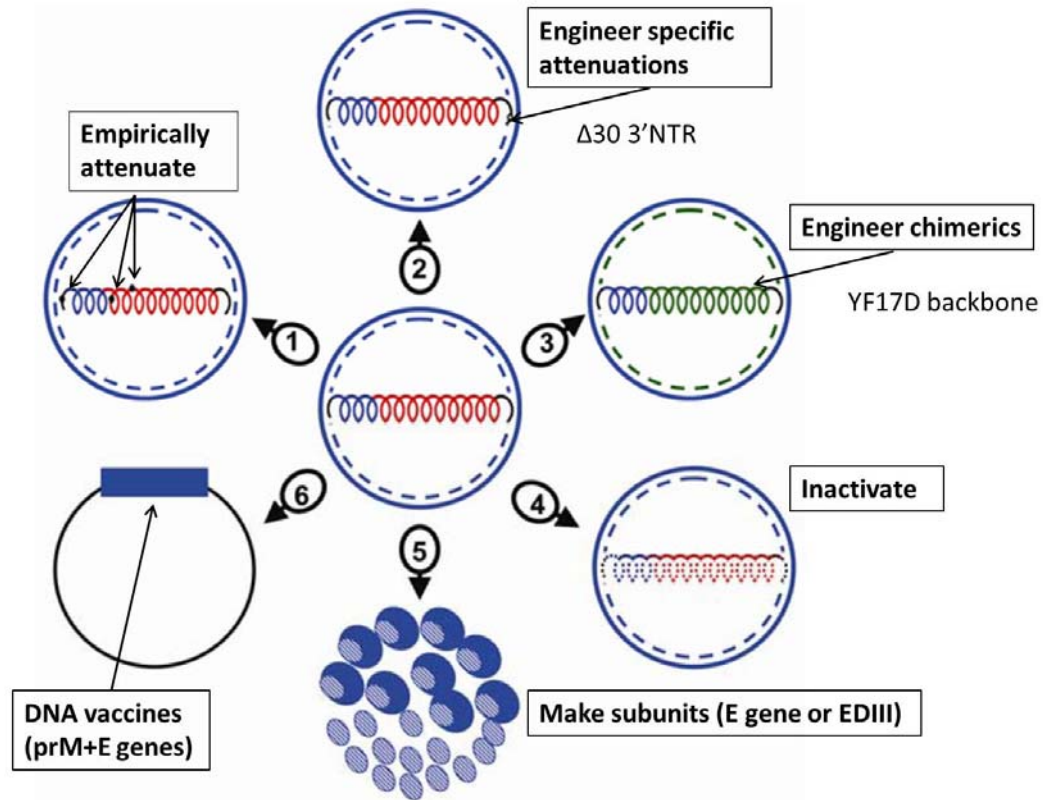
### ชนิดของวัคซีนใช้เลือดออกแดงที่ตัวเลือก

วัคซีนใช้เลือดออกแดงที่ตัวเลือกในปัจจุบันพัฒนาโดยใช้เทคนิคหรือวิธีที่หลากหลาย ดังรูปที่ 1 มีรายละเอียดและตัวอย่าง ดังนี้

1. Empirically attenuate เป็นวิธีดั้งเดิม (classic method) ทำให้ไวรัสอ่อนฤทธิ์ด้วยการถ่ายเชื้อไวรัสเข้าสู่เซลล์ (passage) หลายครั้งจนทำให้ไวรัสอ่อนแอ เนื่องจากเกิดการกลายพันธุ์แบบสุ่มที่บางตำแหน่งของยีน จากนั้นจึงนำไวรัสที่ได้ไปพัฒนาเป็นวัคซีนต่อไป
2. Engineer specific attenuation เป็นวิธีกลายพันธุ์โดยการตัดนิวคลีโอไทด์ที่ตำแหน่งจำเพาะออกไป มีผลทำให้ไวรัสกลายพันธุ์และเป็นไวรัสที่อ่อนแอ ตัวอย่างเช่น การตัดนิวคลีโอไทด์จำนวน 30 นิวคลีโอไทด์ที่ตำแหน่งจำเพาะตรงด้านปลาย 3' non-translated region เพื่อทำให้ไวรัสก่อโรคมมีความรุนแรงลดลง
3. Engineer chimeric เป็นการแทนที่ยีนบางตำแหน่งระหว่างไวรัส 2 ชนิด ตัวอย่างในที่นี้ใช้เชื้อไวรัสใช้เหลือง เป็นไวรัสที่ใช้แลกเปลี่ยนชิ้นส่วนของยีนกับเชื้อไวรัสเด็งกี ไวรัสทั้งสองชนิดเป็นเชื้อไวรัสที่อยู่ในกลุ่มเดียวกันจึงมีความใกล้ชิดทางสายพันธุกรรมพอสมควร วิธีการของ chimeric คือ นำยีนที่สำคัญของเชื้อไวรัสเด็งกี เช่น envelop gene, pre-membrane gene มาแทนที่ยีนบนยีนโนมของเชื้อไวรัสใช้เหลือง
4. Inactivate เป็นการใส่เชื้อไวรัสเด็งกีที่ถูกทำให้หมดฤทธิ์และไม่สามารถเพิ่มจำนวนได้ การพัฒนาวัคซีนใช้เลือดออกแดงที่ด้วยวิธีนี้ยังอยู่ระหว่างการทดสอบทางคลินิกระยะที่ 1

5. Subunit เป็นการใช้นชิ้นส่วนจากเชื้อไวรัสเดงกี ทำได้ด้วยวิธีทาง biological system เพื่อสร้างชิ้นส่วนที่เป็นองค์ประกอบของเชื้อไวรัสเดงกี เช่น โปรตีน E หรือส่วนที่เป็น E domain III เป็นต้น

6. DNA vaccine เป็นการใช้นชิ้นส่วนในยีนโนมของเชื้อไวรัสเดงกีตัดต่อเข้าไปในพลาสมิด แล้วนำเข้าสู่เซลล์ของร่างกายเพื่อให้มีการผลิตโปรตีนของชิ้นส่วนยีนดังกล่าว แล้วไปกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน



ที่มา: Swaminathan S, Khanna N. Current Science 2010; 98: 369-78

รูปที่ 1 เทคนิคที่ใช้ในการพัฒนาวัคซีนไข้เลือดออกเดงกี

### การพัฒนาวัคซีนไข้เลือดออกเดงกีของประเทศไทย

ประเทศไทยมีกลุ่มของนักวิจัย นักวิทยาศาสตร์ทางการแพทย์และสาธารณสุขให้ความสนใจศึกษาพัฒนาวัคซีนไข้เลือดออกเดงกีอย่างจริงจังและต่อเนื่อง มีการใช้เทคโนโลยีที่หลากหลายตั้งแต่ conventional technology ไปจนถึงการใช้ genetic manipulation เพื่อพัฒนาวัคซีน รวมทั้งการศึกษาวិทยาศาสตร์พื้นฐาน (basic science) ที่เกี่ยวข้องกับธรรมชาติของเชื้อ กลไกการก่อโรค และกลไกการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกาย เป็นต้น งานวิจัยเหล่านี้ก่อให้เกิดทั้งองค์ความรู้และผลงานทางวิชาการที่มีคุณค่า นำไปสู่การพัฒนาวัคซีนไข้เลือดออกเดงกีที่มีประสิทธิภาพต่อไป ประเทศไทยมีความร่วมมือในการพัฒนาวัคซีนไข้เลือดออกเดงกีที่สำคัญ ได้แก่ วัคซีนไข้เลือดออกเดงกีมิตล และกลุ่มพัฒนาวัคซีนไข้เลือดออกเดงกีที่มีสำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ (สวทช.) เป็นแกนกลางในการบริหารจัดการและสนับสนุนงบประมาณการดำเนินงานเกี่ยวข้องกับวัคซีนไข้เลือดออกเดงกีภายใต้โปรแกรมวัคซีนไข้เลือดออกเดงกี ความก้าวหน้าของการศึกษาวัดวัคซีนไข้เลือดออกเดงกีทั้งสองกลุ่มนี้ปัจจุบันอยู่ระหว่างการศึกษาในระยะพรีคลินิก ส่วนการศึกษาวัดวัคซีนที่ก้าวหน้าที่สุดใน pipeline เป็นการทดสอบวัคซีนทางคลินิกในระยะที่ 3 ของบริษัท Sanofi pasteur ซึ่งเป็นวัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ที่ลูกผสมที่ใช้เชื้อไวรัสไข้เหลืองเป็นแกนกลาง (live attenuated chimeric yellow fever - dengue vaccine)

วัคซีนไข้เลือดออกเดงกีตัวเลือก (candidate dengue vaccines) ที่มีการพัฒนาอยู่ในประเทศไทยขณะนี้ ได้แก่

1. วัคซีนไข้เลือดออกเดงกีเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ (live attenuated vaccine) ผู้วิจัยหลัก คือ รศ.ดร.นายแพทย์สุธี ยกสำน โดยอาศัยองค์ความรู้และความเข้าใจที่ได้รับจากประสบการณ์การพัฒนาวัคซีนไข้เลือดออกเดงกีที่ผ่านมา

2. วัคซีน NSTDA ชุดที่ 1 (NSTDA set I) ซึ่งเกิดจากความร่วมมือของนักวิจัยจากมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ มหาวิทยาลัยมหิดล ด้วยการสนับสนุนทุนจากสำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ วัคซีนตัวเลือกอยู่ในรูปแบบ chimeric ที่ใช้ DEN 2 ที่ทำให้อ่อนฤทธิ์เป็น backbone แล้วใส่โปรตีน prM/E ของ DEN-1 DEN-2 DEN-3 และ DEN-4 เข้าไป ปัจจุบันได้ถ่ายโอนให้กับบริษัท ไบโอเนท-เอเชีย จำกัด เพื่อนำไปพัฒนาต่อในขั้นต่อไป

3. วัคซีน NSTDA ชุดที่ 2 (NSTDA set II) เป็นการดำเนินงานต่อเนื่องจากโครงการวัคซีน NSTDA ชุดที่ 1 แต่เพิ่มจำนวนของวัคซีนไข้เลือดออกเดงกีตัวเลือกในรูปแบบที่หลากหลาย ได้แก่

- PDK53 chimeric with prM cleavage mutation ซึ่งคาดว่าจะทำให้ maturation ของไวรัสดีขึ้น
- DNA vaccine วัคซีนชนิดนี้จะมีการสร้าง plasmid ที่มียีนของไวรัสเดงกีที่คาดว่าจะมีผลต่อการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันได้ดี

- Viral like particle (VLP) โดยอาศัยความรู้ที่เกี่ยวข้องกับ cleavage site เพื่อทำให้ผลิตโคลนของ VLP ในลักษณะที่เป็น mature particle แล้วปลดปล่อยออกสู่นอกเซลล์ได้ดีขึ้น ส่งผลให้ได้ yield ของการผลิตแอนติเจนดีขึ้น

- Single cycle (single cycle vector) เป็น viral vector ที่เมื่อเข้าสู่ร่างกายคนแล้วจะมีการแสดงออกของโปรตีนเพียงรอบเดียว

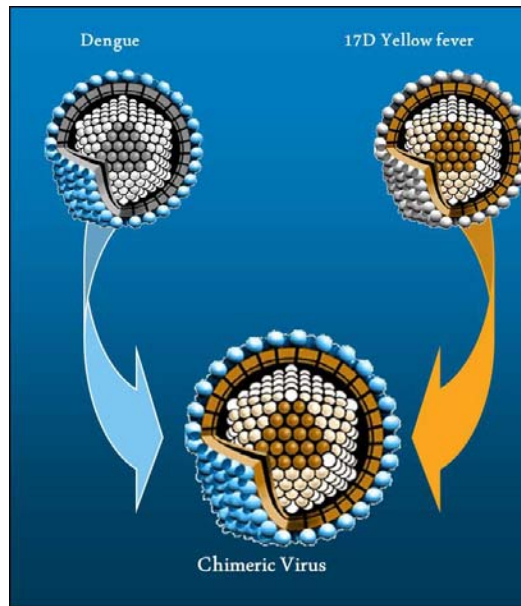
- อื่น ๆ ที่มีการพัฒนาอยู่คือ envelope domain III-based vaccines และการใช้วิธีกลายพันธุ์ในส่วนที่เป็น UTR

### การวิจัยทางคลินิกของวัคซีนไข้เลือดออกเดงกีทดลอง CYD ในประเทศไทย

การวิจัยพัฒนาวัคซีนเพื่อให้ได้วัคซีนที่มีประสิทธิภาพออกสู่ตลาด มักใช้ระยะเวลาอันยาวนาน เนื่องจากแต่ละขั้นตอนมีความยุ่งยากและซับซ้อน เมื่อวัคซีนได้ผลเป็นที่ยอมรับ ในห้องปฏิบัติการและสัตว์ทดลอง จำเป็นอย่างยิ่งต้องนำมาทดสอบในคนต่อไป เพื่อศึกษาความปลอดภัย ความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน และประสิทธิผลเพื่อนำไปสู่การขึ้นทะเบียนและใช้ในประชากรกลุ่มเป้าหมาย สำหรับการพัฒนาวัคซีนไข้เลือดออกเดงกีซึ่งเป็นวัคซีนที่มีความคาดหวังว่าจะมีผลผลิตออกสู่ตลาดนั้น ในปัจจุบันที่มีความก้าวหน้าที่สุด คือ อยู่ระหว่างการทดสอบทางคลินิกภาคสนามในหลายประเทศ และประเทศไทยก็เป็นประเทศหนึ่งที่เป็นสถานที่ทดสอบวัคซีนในคนด้วย โดยวัคซีนไข้เลือดออกเดงกีทดลอง CYD ที่ใช้ในการทดสอบวัคซีนทางคลินิกเป็น tetravalent dengue vaccine candidate ที่พัฒนาโดยใช้ chimeric technology ทำให้ได้ไวรัสตัวใหม่ที่มีลักษณะเป็นลูกผสมระหว่างเชื้อไวรัสเดงกีและไวรัสไข้เหลือง โดยส่วนเปลือกหุ้มซึ่งประกอบด้วยโปรตีน prM และ E เป็นของไวรัสเดงกี ส่วนแกนด้านในเป็นของ 17D yellow fever ไวรัสลูกผสม (chimeric virus) ที่เรียกว่า CYD virus ดังรูปที่ 2 การใช้เทคโนโลยีดังกล่าวทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของยีน และเชื้อไวรัสลูกผสมที่ได้จะขาดคุณสมบัติในการเพิ่มจำนวน

สำหรับวัคซีนไข้เหลือง (yellow fever vaccine: YF17D) เป็นวัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ เริ่มใช้ตั้งแต่ พ.ศ. 2475 และใช้ในพื้นที่ที่มีการระบาดของโรคและนักท่องเที่ยวที่ไปในพื้นที่ที่มีการระบาดมากกว่า 300 ล้านโดส คุณสมบัติของวัคซีนดังกล่าว พบว่ามีความเสถียรสูงมาก ไม่เปลี่ยนกลับไปเป็นสายพันธุ์ที่ก่อโรครุนแรง (virulence strain) ไม่เคยพบรายงานเชื้อไวรัสไข้เหลืองในวัคซีนไปมีผลต่อไวรัสไข้สมองอักเสบเจอีและไวรัสเดงกี

ซึ่งเป็นไวรัสในกลุ่มเดียวกัน (เป็นไวรัสที่อยู่ในยีนัส *Flavivirus*) วัคซีนสามารถใช้ได้ในเด็กที่มีอายุตั้งแต่ 9 เดือนขึ้นไป และมีความปลอดภัยสูงมาก



รูปที่ 2 ไวรัสลูกผสม (chimeric virus) ระหว่างเชื้อไวรัสเดงกีและเชื้อไวรัสไข้เหลือง (17D yellow fever) (Sanofi Pasteur)

วัคซีนไข้เลือดออกเดงกีทดลอง CYD มาจากคำว่า chimeric yellow fever-dengue vaccine เป็นวัคซีนชนิด tetravalent เชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ หนึ่งโดสมีปริมาตร 0.5 มิลลิตร ประกอบด้วย  $5 \pm 1 \log_{10}$  CCID<sub>50</sub> ของเชื้อไวรัสเดงกีแต่ละสายพันธุ์ การให้วัคซีนทำได้โดยการฉีดใต้ผิวหนัง (subcutaneous) จำนวน 3 เข็ม ที่ 0, 6 และ 12 เดือน วัคซีนเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส ใช้เพื่อป้องกันการเกิดโรคจากการติดเชื้อเดงกี ซึ่งครอบคลุมทั้งอาการไข้เดงกี และไข้เลือดออกเดงกีที่มีความรุนแรงจากทั้ง 4 สายพันธุ์ สามารถใช้ในเด็กอายุตั้งแต่ 9 เดือนขึ้นไปและผู้เดินทาง/ท่องเที่ยวในพื้นที่ที่มีการระบาดของโรค

การศึกษาวัคซีนไข้เลือดออกเดงกี CYD ทางคลินิกระยะที่ 1 ได้ทดสอบในหลายประเทศ ส่วนใหญ่เป็นประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งการทดสอบสำเร็จเรียบร้อยแล้ว ยกเว้น ประเทศฟิลิปปินส์ ที่มีการติดตามผลการศึกษาในระยะยาว สาเหตุที่เลือกติดตามผลระยะยาวในประเทศฟิลิปปินส์ เพราะประเทศนี้เป็น endemic area ของทั้งโรคติดเชื้อเดงกีและไข้สมองอักเสบเจอี ส่วนการศึกษาวัคซีนไข้เลือดออกเดงกี CYD ทางคลินิกระยะที่ 2 ประกอบด้วยโครงการวิจัย CYD08, CYD10, CYD11, CYD12 และ CYD13 ซึ่งศึกษาในประเทศฟิลิปปินส์ ออสเตรเลีย เม็กซิโก สหรัฐอเมริกา และประเทศในแถบทวีปอเมริกาใต้

การศึกษาวัคซีนไข้เลือดออกเดงกี CYD ทางคลินิกระยะที่ 2B (Proof of concept) โดยได้ทำการศึกษาในประเทศที่เป็น endemic area คือ เวียดนาม ไทย เปรู สิงคโปร์ และบราซิล สำหรับประเทศไทยการศึกษามีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิผล ความปลอดภัย และการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของวัคซีนในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสเดงกีในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีอายุ 4-11 ปีหลังได้รับวัคซีนทดลองครบ 3 เข็ม (0, 6 และ 12 เดือน) อาสาสมัครที่เข้าร่วมการวิจัยมีจำนวน 4,002 ราย แบ่งโดยการสุ่มเป็นกลุ่มที่ได้รับวัคซีน 2,669 ราย และกลุ่มควบคุม 1,333 ราย การศึกษาเป็นแบบปกปิดข้อมูลทั้งสองทาง (Double-blind) มีโรงพยาบาลราชบุรีและศูนย์สุขภาพในอำเภอเมืองเป็นสถานที่วิจัย ใช้ระยะเวลาการวิจัยตลอดโครงการประมาณ 5 ปี ผู้วิจัยหลักของโครงการคือ ศ.เกียรติคุณ แพทย์หญิงอรุณี ทรัพย์เจริญ

ในช่วงต้นเดือนกันยายนที่ผ่านมาวารสาร The Lancet (Online published) ได้เผยแพร่ผลการประเมินเบื้องต้นเรื่องประสิทธิผลของ CYD-TDV ในการทดสอบทางคลินิกระยะ II B จากการศึกษาวิเคราะห์อาสาสมัครที่ได้รับการติดตามครบถ้วนตามระเบียบวิธีวิจัย (Per-protocol) จำนวน 3,673 ราย (กลุ่มที่ได้รับวัคซีน 2,452 ราย และกลุ่มควบคุม 1,221 ราย) พบว่ามากกว่าร้อยละ 90 ของอาสาสมัครมีแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสเดงกีหรือไวรัสไข้สมองอักเสบเจอีอยู่แล้ว ระหว่างการศึกษามีอาสาสมัครจำนวน 134 รายที่พบการติดเชื้อไวรัสเดงกีจากการตรวจทางไวรัสวิทยา ในจำนวนนี้มีอาสาสมัคร 77 รายที่ติดเชื้อในเวลามากกว่า 28 วันหลังการฉีดวัคซีนเข็มสุดท้าย (แสดงว่าเป็นการติดเชื้อจากธรรมชาติ ไม่ใช่เชื้อจากวัคซีน) โดยอธิบายทางสถิติได้ว่าในการติดตามอาสาสมัครเป็นระยะเวลา 1 ปี กลุ่มที่ได้รับวัคซีนจะพบผู้ติดเชื้อเดงกี 45 ราย จากอาสาสมัคร 2,522 คน-ปี ขณะที่กลุ่มควบคุมจะพบผู้ติดเชื้อเดงกี 32 ราย จากอาสาสมัคร 1,251 คน-ปี ส่งผลให้ประสิทธิผลของ CYD-TDV ที่ฉีดครบ 3 เข็ม มีค่าเท่ากับร้อยละ 30.2 นอกจากนี้ยังพบว่าวัคซีน CYD-TDV ที่ประกอบด้วยแอนติเจนของเชื้อไวรัสเดงกีทั้ง 4 ซีโรทัยป์ สามารถป้องกันการติดเชื้อไวรัสเดงกีได้ 3 ซีโรทัยป์ ไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อจาก DEN-2 ได้ เมื่อคำนวณประสิทธิผลเฉพาะ DEN-1, 3 และ 4 คาดว่าได้ประมาณร้อยละ 70 ส่วนการประเมินผลด้านความปลอดภัยของวัคซีน CYD-TDV พบว่ามีความปลอดภัยสูง ไม่เป็นอันตรายต่ออาสาสมัครในช่วงเวลา 2 ปี หลังจากได้รับวัคซีนในเข็มแรก

จากผลการทดสอบโดยสรุปข้างต้น จะเห็นว่าประสิทธิผลของวัคซีนในการประเมินเบื้องต้น ยังไม่เพียงพอที่จะป้องกันการติดเชื้อไวรัสเดงกีได้ครบทั้ง 4 ซีโรทัยป์ อย่างไรก็ตาม ในด้านวิชาการ ผู้วิจัยและผู้สนับสนุนการวิจัยต้องวิเคราะห์สาเหตุที่ทำให้ผลการทดสอบยังไม่ได้ตามที่ตั้งเป้าหมายไว้ เพื่อดำเนินการปรับปรุงแก้ไขให้การป้องกันโรคของวัคซีนมีศักยภาพต่อไป และจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องทบทวนว่าผลการทดสอบดังกล่าวจะส่งผลกระทบต่อความปลอดภัยของอาสาสมัครหรือไม่และมีมากน้อยเพียงใด สมควรที่จะต้องมีการแจ้งผลและข้อควรปฏิบัติแก่อาสาสมัครและผู้ปกครองอย่างไร

การศึกษาวัคซีนไข้เลือดออกเดงกี CYD ทางคลินิกระยะที่ 3 มีการศึกษาทำใน 5 ประเทศ ได้แก่ อินโดนีเซีย มาเลเซีย ฟิลิปปินส์ เวียดนาม และไทย มีประมาณ 11 พื้นที่วิจัย รวมมีอาสาสมัครทั้งสิ้น 10,275 คน สำหรับประเทศไทยมี 2 พื้นที่ คือที่จังหวัดกำแพงเพชรและราชบุรี มีขนาดตัวอย่างประมาณ 1,000-2,000 คน การศึกษามีวัตถุประสงค์หลัก เพื่อหาประสิทธิผล (efficacy) ของวัคซีน ภายหลังจากได้รับวัคซีนครบ 3 เข็มตามตารางการฉีด ว่าสามารถป้องกัน symptomatic virologically-confirmed dengue cases ในเด็กสุขภาพดีอายุ 2-14 ปี โดยมีการติดตามผล/เฝ้าระวัง (surveillance) อาการของโรคติดเชื้อเดงกีแบบ active phase ตั้งแต่ได้รับวัคซีนเข็มแรกจนกระทั่งได้รับวัคซีนเข็มสุดท้ายไปแล้ว 13 เดือน และขณะนี้ยังอยู่ระหว่างการศึกษารายละเอียด

### การนำวัคซีนเข้ามาใช้และการเข้าถึงวัคซีน

เป็นที่ทราบดีว่ากระบวนการวิจัยและพัฒนาวัคซีน ต้องใช้ค่าใช้จ่ายสูงมาก หากวัคซีนไข้เลือดออกเดงกีทดลองได้ผลเป็นที่ยอมรับ และผ่านการขึ้นทะเบียน เชื่อว่าวัคซีนต้องมีราคาแพงอย่างแน่นอน ดังนั้นประเทศไทยจะมีวิธีเข้าถึงวัคซีนได้อย่างไร ในที่นี้ได้เสนอ 3 วิธี คือ

1. Technology Transfers เป็นการเจรจาทางธุรกิจอย่างมีเงื่อนไข เพื่อขอซื้อเทคโนโลยีในการผลิตสำหรับมาผลิตเองในประเทศ ตัวอย่างที่ผ่านมาของประเทศไทย คือ วัคซีนไข้สมองอักเสบเจอีที่องค์การเภสัชกรรมได้รับการส่งต่อเทคโนโลยีการผลิตวัคซีนไข้สมองอักเสบเจอีด้วยการใช้สมองหนู ซึ่งวัคซีนได้ขึ้นทะเบียนในประเทศเมื่อพ.ศ. 2529 และหลังจากนั้นอีก 5 ปี ก็สามารถนำมาใช้ในประชากรกลุ่มเป้าหมายของประเทศได้ทั้งหมด
2. Dual Track เป็นการดำเนินการทั้งภาครัฐและเอกชนร่วมมือกัน ได้แก่ Public Private Partnership
3. Tiered Pricing โดยการตั้งราคาวัคซีนไม่แพงในตลาดที่มีกำลังซื้อต่ำ และตั้งราคาวัคซีนแพงในตลาดที่มีกำลังซื้อสูง ซึ่งถือเป็นการดำเนินธุรกิจแบบทุนนิยมเชิงสร้างสรรค์ เหมาะกับธุรกิจของวัคซีนซึ่งใช้ต้นทุน



ในการคิดค้นสูง แต่ต้นทุนในการผลิตไม่สูงมากนัก วิธีนี้เกิดขึ้นแล้วกับวัคซีนมะเร็งปากมดลูกที่เกิดจาก Human papilloma virus (HPV vaccine)

อย่างไรก็ตาม ประเทศไทยมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องสร้างความชัดเจนและจุดยืนของตัวเอง ต้องมีการเตรียมการในระดับนโยบายเรื่องของการใช้วัคซีนไข้เลือดออกเดงกี่ว่าสมควรหรือไม่ จะมีการใช้อย่างไร แนวทางการพัฒนาวัคซีนไข้เลือดออกเดงกี่ในประเทศ การสนับสนุนการวิจัยพัฒนาวัคซีนไข้เลือดออกเดงกี่ของนักวิจัยไทย เป็นต้น เพื่อให้ทันต่อเหตุการณ์ที่กำลังจะเกิดต่อไป ไม่ว่าจะผลลการทดสอบวัคซีนไข้เลือดออกเดงกี่ทางคลินิกระยะที่ 3 จะออกมาเป็นเช่นไร นอกจากนี้ในอีกไม่กี่ปีข้างหน้ากำลังจะเกิดประชาคมเศรษฐกิจอาเซียน ฉะนั้นเป็นเรื่องที่ต้องพิจารณาร่วมกันในผู้มีส่วนเกี่ยวข้องว่าประเทศไทยจะดำเนินการอย่างไรโดยเฉพาะเรื่องวัคซีนไข้เลือดออกเดงกี่

### เอกสารอ้างอิง

- [1] ศูนย์ข้อมูลโรคติดต่อและพาหะนำโรค กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. [cited 2013 Nov 3] Available from: [webdb.dmsc.moph.go.th/ifc\\_nih/ez\\_FF\\_004.asp](http://webdb.dmsc.moph.go.th/ifc_nih/ez_FF_004.asp).
- [2] Cost of dengue cases in eight countries in the Americas and Asia: a prospective study. *Am J Trop Med Hyg.* 2009; 80(5): 846-55.
- [3] Swaminathan S and Khanna N. Dengue vaccine-current progress and challenges. *Current Science.* 2010; 98: 369-78.
- [4] Guirakhoo F, Kitchener S, Morrison D, Forrat R, McCarthy K, Nichols R, et al. Live attenuated chimeric yellow fever dengue type 2 (ChimeriVax-DEN2) vaccine: Phase I clinical trial for safety and immunogenicity: effect of yellow fever pre-immunity in induction of cross neutralizing antibody responses to all 4 dengue serotypes. *Hum Vaccin.* 2006;2(2):60-7.
- [5] Guy B, Barrere B, Malinowski C, Saville M, Teyssou R, Lang J. From research to phase III: preclinical, industrial and clinical development of the Sanofi Pasteur tetravalent dengue vaccine. *Vaccine.* 2011; 29(42):7229-41.
- [6] Lee HL, Vasan SS, Birgelen L, Murtolae TM, Gong HF, Field RW, et al. Immediate cost of dengue to Malaysia and Thailand: an estimate. *Dengue Bulletin.* 2010; 34: 65-76.
- [7] Sabchareon A, Wallace D, Sirivichayakul C, Limkittikul K, Chanthavanich P, et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial. *The Lancet.* 2012 Sep; [cited 2013 Aug 25]. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61428-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61428-7)
- [8] U.S. National Institutes of Health. Study of a Novel Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children Aged 2 to 14 Years in Asia. [updated 2012 Nov; cited 2013 Jul 12]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01373281?term=Dengue+vaccine+and+Thailand&rank=6>

## วัคซีนเอชไอวี

### บทนำ

ประเทศกำลังพัฒนามักเป็นพื้นที่ที่มีอุบัติการณ์ของโรคสูง ทั้งโรคที่มีและไม่มีวัคซีนป้องกัน รวมถึง “โรคเอดส์” ด้วย ปัจจุบันประเทศในแถบเอเชียและแอฟริกา ยังคงมีอุบัติการณ์ของโรคนี้ค่อนข้างสูง การใช้มาตรการป้องกันโรคด้วยวิธีปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและการให้ความรู้ยังได้ผลไม่เต็มที่ ต่างกับประเทศที่พัฒนาแล้วที่มีระบบการสาธารณสุขและการศึกษาที่ดี การใช้มาตรการดังกล่าวจึงค่อนข้างได้ผล เหตุผลดังกล่าวจึงเป็นที่ยอมรับกันในวงการของผู้ที่ทำงานเกี่ยวข้องกับสาธารณสุขระดับโลกว่า นอกเหนือจากการรณรงค์เรื่องพฤติกรรมและเรื่องอื่น ๆ ที่ผสมผสานบูรณาการเข้าด้วยกันแล้ว มาตรการเสริมที่จะช่วยควบคุมการแพร่ระบาดของโรคเอดส์ได้ดีที่สุดคือ “วัคซีน” ซึ่งเป็นความหวังที่จะช่วยยับยั้งการแพร่ระบาดของโรค ดังนั้นจึงมีการพัฒนาวิจัยวัคซีนเอดส์ในหลายสถาบัน และการทดสอบทางคลินิกของวัคซีนเอดส์ได้มุ่งเป้าหมายมาที่ประเทศกำลังพัฒนา รวมถึงประเทศไทยด้วย

ประเทศไทยให้ความสำคัญกับปัญหาโรคเอดส์เป็นอย่างมาก เนื่องจากมีการแพร่ระบาดของโรคอย่างรวดเร็วและยากต่อการควบคุม จึงได้มีการจัดตั้ง “คณะกรรมการป้องกันควบคุมโรคเอดส์แห่งชาติ” และมีการร่าง “แผนพัฒนาวัคซีนเอดส์แห่งชาติ” ขึ้นโดยได้รับการสนับสนุนจากองค์การอนามัยโลกและประชาชาติ ตั้งแต่ พ.ศ. 2536 เป็นต้นมา หลังจากนั้นได้มีการพัฒนาศักยภาพของประเทศอย่างต่อเนื่อง รวมทั้งนักวิทยาศาสตร์ที่พัฒนาวิจัยวัคซีนเอดส์ ซึ่งได้รับการสนับสนุนทั้งในและต่างประเทศ โดยเฉพาะการสนับสนุนจากต่างประเทศ

### การวิจัยพัฒนาวัคซีนเอดส์

องค์ความรู้ของโรคเอดส์และการวิจัยพัฒนาวัคซีนเอดส์มียาวนานมากกว่า 30 ปี นับตั้งแต่มีรายงานผู้ป่วยโรคเอดส์รายแรก ถือว่าเป็นการต่อสู้กับโรคที่ยาวนานพอสมควร หากพิจารณาจากประวัติการพัฒนาวัคซีน พบว่าวัคซีนที่พัฒนาได้เร็วที่สุด คือ วัคซีนตับอักเสบบี ใช้เวลา 21 ปี นับตั้งแต่การจำแนก (identification) เชื้อไวรัส

ประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกันเอดส์ในอุดมคติ แบ่งได้ 3 ระดับ จากดีที่สุดจนถึงในระดับที่ยอมรับได้ ได้แก่

1. สามารถทำลายฤทธิ์และป้องกันเชื้อเอดส์โดยไม่เกิดการติดเชื้อ หากมีการสัมผัสเชื้อทางเยื่อเมือกหรือ parenteral

2. มีการติดเชื้อแต่ไม่ทำให้เกิดโรค สามารถกำจัดเชื้อเอดส์ในร่างกายได้หมด

3. มีการติดเชื้อแต่ไม่ทำให้เกิดโรคหรือยืดระยะเวลาการเกิดโรคออกไป โดยสามารถควบคุมปริมาณเชื้อเอดส์ในร่างกายให้มีปริมาณต่ำ ๆ ได้ภายหลังการติดเชื้อ แม้ว่าไม่สามารถกำจัดเชื้อได้ ทั้งนี้การรักษาระดับเชื้อให้มีปริมาณต่ำ ๆ ก็มีโอกาสที่จะแพร่เชื้อไปยังผู้อื่นน้อยลงด้วย

ปัจจุบันนักวิทยาศาสตร์ประเมินศักยภาพของวัคซีนเอดส์ว่าน่าจะสามารถพัฒนาให้มีประสิทธิภาพอยู่ในระดับที่สองได้

ตัวอย่างวัคซีนเอดส์ที่เคยดำเนินการมาถึงการทดสอบทางคลินิกระยะที่ 3

1. กรณีของวัคซีนชนิด antibody-based HIV vaccine

- AIDS VAX (B/B) ทำการทดสอบในประเทศสหรัฐอเมริกา แคนาดา เปรู โตรินโก และเนเธอร์แลนด์

- AIDS VAX (B/E) ทำการทดสอบในประเทศไทย

2. กรณีของวัคซีนชนิด T cell-based HIV vaccine

- STEP study (Merck V520-023/HVTN 502)

- PHAMBILI study (HVTN 503)

การทดสอบทั้ง STEP และ PHAMBILI ศึกษาโดยใช้ recombinant Adeno 5 (Ad5) Vector ในการแสดงออกของยีน *gag*, *pol* และ *nef* ใน clade B ผลการทดสอบพบว่าวัคซีนไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อได้ และอาสาสมัครที่มีแอนติบอดีต่อ Ad 5 นั้นยังมีโอกาสติดเชื้อได้ง่ายขึ้นด้วย แต่ทั้งนี้ผลของ immunogenicity กลับได้ผลดี โดยสามารถกระตุ้น T cell ได้ในอาสาสมัครส่วนใหญ่ หากกล่าวโดยสรุปแล้วจะเห็นว่า T cell-based vaccine เพียงอย่างเดียวไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อได้

### 3. วัคซีนเอ็ดส์ทดลองระยะที่ 3 ในประเทศไทย

ในการทดลอง Thai trial ของวัคซีนเอ็ดส์ ที่ทดสอบในอาสาสมัครจำนวนกว่าหมื่นคน ได้ใช้กรอบแนวคิดแบบ prime-boost vaccine โดยปูพื้น (prime) ด้วย ALVAC แล้วกระตุ้น (boost) ด้วย AIDSVAX ซึ่งเป็น recombinant protein พบว่าสามารถป้องกันการติดเชื้อได้ประมาณ 1 ใน 3 ของอาสาสมัครทั้งหมด ซึ่งจะได้กล่าวโดยละเอียดต่อไป

### การวิจัยทางคลินิกภาคสนามของวัคซีนเอ็ดส์ทดลองในประเทศไทย

การศึกษาวิจัยวัคซีนทางคลินิกภาคสนาม เป็นที่ทราบกันดีว่าต้องใช้พื้นที่ที่มีอุบัติการณ์ของโรคสูง เพื่อต้องการพิสูจน์ว่าวัคซีนทดลองสามารถลดอุบัติการณ์ของโรคได้ ซึ่งถือเป็นเป้าหมายสำคัญในการศึกษาวิจัย หลังจากพบผู้ป่วยโรคเอดส์ครั้งแรกในประเทศไทย เมื่อพ.ศ. 2527 โรคได้แพร่กระจายอย่างรวดเร็วและมีความยากลำบากในการควบคุมโรคเป็นอย่างยิ่ง ประเทศไทยจึงให้ความสำคัญต่อเรื่องนี้อย่างจริงจัง และได้ร่วมมือกับองค์การอนามัยโลกทำการทดสอบวัคซีนเอ็ดส์ทดลองในประเทศไทย โดยมี “คณะกรรมการป้องกันควบคุมโรคเอดส์แห่งชาติ” เป็นผู้ติดตามควบคุม และมีคณะอนุกรรมการวิชาการการทดลองวัคซีนโรคเอดส์เป็นผู้ดูแลและอนุมัติการทดสอบในประเทศไทย ซึ่งมีกรมควบคุมโรคติดต่อ (ชื่อเดิม) กระทรวงสาธารณสุขเป็นแกนกลาง จากนั้นได้มีโครงการศึกษาวิจัยวัคซีนเอ็ดส์ทดลองสิบกว่าโครงการมาศึกษาในประเทศไทย มีทั้งการทดสอบทางคลินิกระยะที่ 1 ซึ่งได้ผ่านการศึกษาในห้องปฏิบัติการและสัตว์ทดลองในต่างประเทศแล้วและมาทดสอบในคนเพื่อศึกษาความปลอดภัย การทดสอบทางคลินิกระยะที่ 2 ซึ่งศึกษาเรื่องการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน และการทดสอบทางคลินิกระยะที่ 3 เพื่อศึกษาประสิทธิผลของวัคซีนทดลอง โดยล่าสุดโครงการวิจัยวัคซีนเอ็ดส์ที่ใหญ่ที่สุด มีข่าวเผยแพร่ทั่วโลกว่า “เป็นครั้งแรก” ที่พิสูจน์ได้ว่า วัคซีนสามารถป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีได้ คือ โครงการวัคซีนเอ็ดส์ทดลองระยะที่ 3 (RV144) หรือที่รู้จักในนาม “Thai trial” ที่มีอาสาสมัครเข้าร่วมกว่า 16,000 คน เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของวัคซีนเอ็ดส์ทดลองที่ใช้แอนติเจนเป็นสายพันธุ์จำเพาะต่อคนไทย ซึ่งเป็นสายพันธุ์ที่มีการระบาดทั่วโลกเพียงร้อยละ 5 เท่านั้น

### การพัฒนาวัคซีนเอ็ดส์ทดลองระยะที่ 3 (RV144) ในประเทศไทย หรือ “Thai trial”

ในการทดสอบทางคลินิกระยะที่ 2 สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ทหารฝ่ายไทย (Armed Forces Research Institute of Medical Sciences: AFRIMS) ร่วมกับสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สุขภาพ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ (Research Institute for Health Sciences: RIHES) คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล และคณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล โดยมีผู้สนับสนุนการวิจัยหลักคือ โครงการศึกษาด้านโรคเอดส์ของกองทัพบกสหรัฐอเมริกา สถาบันวิจัยวอลเตอร์รีด (Walter Reed Army Institute of Research: WRAIR) เมื่อผลการวิจัยผ่านเกณฑ์ของการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ได้กำหนดไว้ คือ มี cell mediated immunity มากกว่าร้อยละ 30 และ humoral immunity มากกว่าร้อยละ 80 ผู้สนับสนุนการวิจัยจึงตัดสินใจที่จะทดสอบวัคซีนเอ็ดส์ทดลองในระยะที่ 3 ต่อ โดยได้มอบหมายให้ AFRIMS ที่มีฐานอยู่ประเทศไทยมาติดต่อและเจรจากับกระทรวงสาธารณสุข เพื่อต้องการความร่วมมือในการวิจัยขั้นตอนต่อไป เนื่องจากผลการวิจัยทางคลินิกระยะที่ 2

ผ่านเกณฑ์แล้ว และสมควรเข้าสู่การทดสอบทางคลินิกระยะที่ 3 ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกภาคสนาม ทั้งนี้ กระทรวงสาธารณสุขได้พิจารณาแล้วและยินดีให้ความร่วมมือในการทดสอบวัคซีนดังกล่าว

ต่อมาจึงมีการเตรียมโครงการวิจัยที่ใช้ชื่อว่า Phase III Trial of Aventis Pasteur Live Recombinant ALVAC-HIV (vCP1521) Priming With VaxGen gp120 B/E (AIDSVAX<sup>®</sup> B/E) Boosting in HIV-Uninfected Thai Adults หรือรหัส RV 144 โดยใช้วัคซีน ALVAC<sup>®</sup> เป็นตัวปูพื้นและ AIDSVAX<sup>®</sup> เป็นตัวกระตุ้น ทดสอบในอาสาสมัครคนไทยตั้งแต่อายุ 18-30 ปี ที่ไม่ติดเชื้อ HIV โครงการวิจัยดังกล่าวเป็นโครงการ collaborative study โดยมีกระทรวงสาธารณสุขผู้ดูแลพื้นที่วิจัยซึ่งมีขนาดใหญ่ และมีผู้ร่วมวิจัยทั้งฝ่ายไทยและฝ่ายสหรัฐอเมริกา ฝ่ายไทยประกอบด้วยกองทัพบกไทย (AFRIMS ไทย) และคณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล ส่วนฝ่ายสหรัฐอเมริกาประกอบด้วย U.S. Military HIV Research Program (MHRP) สังกัด WRAIR กองทัพบกสหรัฐอเมริกา และสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สุขภาพแห่งชาติ (National Institutes of Health: NIH) เป็นผู้ร่วมสนับสนุนผ่านทางมูลนิธิ Henry M. Jackson ส่วนวัคซีนทั้งชนิดปูพื้นและกระตุ้นได้รับความอนุเคราะห์ให้มาทำการศึกษาตามจำนวนที่ต้องใช้โดยไม่คิดค่าใช้จ่ายจากบริษัท Sanofi pasteur (ขณะที่ผลิตภัณฑ์วัคซีนยังเป็นชื่อ บริษัท Aventis pasteur) และอีกบริษัทหนึ่ง คือ VaxGen ซึ่งภายหลังเปลี่ยนชื่อเป็นบริษัท Global Solution for Infectious Diseases (GSID)

เมื่อวันที่ 24 กันยายน 2552 ได้ประกาศผลการศึกษาวิจัยว่าวัคซีนเอตส์ทดลองที่ใช้วิธี “ปูพื้น-กระตุ้น (Prime-boost)” ด้วยวัคซีน ALVAC<sup>®</sup>-HIV และ AIDSVAX<sup>®</sup> B/E ตามลำดับ สามารถลดการติดเชื้อได้ร้อยละ 31.2 และมีความปลอดภัยเมื่อเทียบกับสารเลียนแบบ อย่างไรก็ตาม ผลดังกล่าวยังไม่เพียงพอที่จะนำวัคซีนมาใช้ในวงกว้างได้และยังทำให้บางคนเกิดข้อกังขาว่าผลที่ได้เกิดจาก “โชคช่วยทางสถิติ (Statistical fluke)” หรือไม่

แต่ความสงสัยดังกล่าวได้หายไป และยังสร้าง “ความตื่นเต้น” ด้วย เมื่อทีมนักวิจัยซึ่งนำโดย Dr. Barton Haynes จาก Duke University ค้นพบความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันและการป้องกันการติดเชื้อของวัคซีนเอตส์ทดลองจากโครงการ RV 144 และได้ประกาศผลการศึกษาในงาน The AIDS Vaccine 2011 conference กรุงเทพมหานคร เมื่อวันที่ 13 กันยายน 2554 กล่าวคือ พบการตอบสนองของแอนติบอดี 2 ชนิด ที่เกี่ยวข้องกับความเสี่ยงต่อการติดเชื้อนั่นคือ V1/V2 antibody (IgG) ที่ช่วยลดอัตราการติดเชื้อเอชไอวี ส่วนอีกชนิดคือ Plasma IgA antibody กลับมีผลโดยตรงต่อการเพิ่มอัตราการติดเชื้อเอชไอวีของอาสาสมัคร ซึ่งข้อความรู้ครั้งนี้ช่วยให้เกิดแนวคิดเชิงสมมติฐานที่จะอธิบายประสิทธิภาพของวัคซีน “ปูพื้น-กระตุ้น” ที่รอการพิสูจน์ในกระบวนการพัฒนาวัคซีนเอตส์ทดลองต่อไป

นอกจากนี้ ยังมีโครงการวิจัยที่ต่อเนื่องจากโครงการ RV144 เพื่อศึกษากลไกการทำงานของวัคซีนทดลองดังกล่าวเพิ่มเติมอีก 2 โครงการที่ดำเนินการศึกษาในประเทศไทย โครงการวิจัยแรกนั้นได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาด้านจริยธรรมในคนแล้ว และได้เริ่มดำเนินการไปเมื่อเดือนเมษายนที่ผ่านมา โดยใช้ชื่อโครงการเป็นทางการว่า Randomized, Double Blind Evaluation of Late Boost Strategies for HIV-Uninfected Participants in the HIV Vaccine Efficacy Trial RV 144: “Aventis Pasteur Live Recombinant ALVAC-HIV (vCP1521) Priming with VaxGen gp120 B/E (AIDSVAX B/E) Boosting in HIV-uninfected Thai Adults” หรือเรียกสั้น ๆ ว่า “RV305” เป็นการทดสอบวัคซีนทางคลินิกระยะที่ 2 มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลกระทบจากการกระตุ้นซ้ำที่ทิ้งช่วงยาว (Late boosting) ต่อการตอบสนองของภูมิคุ้มกันของร่างกายทั้งแบบพึ่งเซลล์ (cell-mediated) และสารน้ำ (humeral) ในเยื่อเมือกและระบบ (systemic compartments) ในผู้ที่เคยได้รับวัคซีนในโครงการ RV144 โดยมีคลินิกปฏิบัติการวิจัยอยู่ในพื้นที่ความรับผิดชอบของกระทรวงสาธารณสุข ได้แก่ โรงพยาบาลบางละมุงและโรงพยาบาลพานทอง จังหวัดชลบุรี

โครงการ RV305 มีอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการกว่า 160 คน ซึ่งเป็นอาสาสมัครที่เคยเข้าร่วมในโครงการ RV144 ที่ได้วัคซีนครบตามตารางการให้วัคซีนคือ เดือนที่ 0, 1, 3 และ 6 โดยเดือนที่ 0 และ 1

อาสาสมัครได้รับวัคซีนบูพื้นคือ ALVAC ส่วนเดือนที่ 3 และ 6 ได้รับวัคซีนทั้งชนิดบูพื้นและกระตุ้น คือ ALVAC-HIV และ AIDSVAXB/E ตามลำดับ แต่การทดสอบในครั้งนี้ฉีดกระตุ้นที่สัปดาห์ที่ 0 และ 24 ด้วยวัคซีน 3 สูตรได้แก่ 1) ALVAC-HIV + AIDSVAXB/E หรือ ALVAC-HIV placebo + AIDSVAX B/E placebo 2) AIDSVAX B/E หรือ AIDSVAX B/E placebo และ 3) ALVAC-HIV หรือ ALVAC-HIV placebo อาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการแต่ละรายจะอยู่ในโครงการเพื่อติดตามผลเป็นระยะเวลาประมาณ 1 ปี รวมเป็นเวลาทั้งหมด 1 ปีครึ่ง โครงการดังกล่าวเกิดจากความร่วมมือของหน่วยงานหลายภาคส่วนทั้งในและต่างประเทศ ได้แก่ กระทรวงสาธารณสุขโดยกรมควบคุมโรค ศูนย์ทดสอบวัคซีน คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ทหาร (AFRIMS) จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย สภากาชาดไทย โครงการวิจัย เอชไอวีของกองทัพสหรัฐ องค์การอนามัยโลก บริษัท Sanofi Pasteur และบริษัท Global Solutions for Infectious Diseases โดยมี U.S. Army Medical Research and Materiel Command ให้การสนับสนุนการวิจัย และมีนายแพทย์ศุภชัย ฤกษ์งาม ผู้ทรงคุณวุฒิด้านเวชกรรมป้องกัน กรมควบคุมโรค เป็นผู้วิจัยหลักของโครงการ ซึ่งระยะเวลาสิ้นสุดโครงการ RV305 ที่วางแผนไว้คือ เดือนตุลาคม พ.ศ.2556

ส่วนโครงการที่สอง เป็นโครงการที่มีชื่อย่อว่า RV306 มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลกระทบจากการกระตุ้นซ้ำที่ในช่วงสั้น (early boosting) ต่อการตอบสนองของภูมิคุ้มกันของร่างกายทั้งแบบฟั้งเซลล์และสารน้ำในเยื่อเมือกและระบบ (systemic compartments) ในประชาชนที่ยังไม่ติดเชื้อ และเพื่อประเมินผลิตภัณฑ์จากการศึกษาความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย จำนวนอาสาสมัครในโครงการนี้มีประมาณ 460 คน มีสถานที่ปฏิบัติการวิจัยอยู่ที่ศูนย์ทดสอบวัคซีน คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สุขภาพ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ทหารฝ่ายไทย และศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย ผู้วิจัยหลักของโครงการได้แก่ ศ.แพทย์หญิงพรณี ปิติสุทธิธรรม หัวหน้าฝ่ายวิจัยทางคลินิกของศูนย์ทดสอบวัคซีน คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล ซึ่งเริ่มการวิจัยเดือนกรกฎาคม 2555

โครงการศึกษาวิจัยทั้งสองนี้ ถือเป็นก้าวสำคัญอีกครั้งหนึ่งของประเทศไทย ในการวิจัยพัฒนาวัคซีนป้องกันโรคเอดส์ร่วมกับหลายหน่วยงานจากนานาประเทศ และยังเป็นแนวทางในการพัฒนาวัคซีนเอดส์ทดลองตัวใหม่ต่อไปด้วย

### **ความร่วมมือโครงการวิจัย RV144 ระหว่างไทยและสหรัฐอเมริกา**

โครงการวิจัย RV144 ได้รับความร่วมมือจากหลายภาคส่วนทั้งไทยและต่างประเทศ ที่สำคัญคือผู้สนับสนุนการวิจัยเป็นฝ่ายสหรัฐอเมริกา ดังนั้นการทำงานร่วมกันจึงต้องมีการตกลงกันในลักษณะที่เป็น การแบ่งปันผลประโยชน์ร่วมกัน (Mutual benefit sharing) แก่ทุกฝ่ายที่เกี่ยวข้อง เมื่อครั้งที่ได้รับการติดต่อจาก AFRIMS เพื่อทำการวิจัยวัคซีนเอดส์ทดลองทางคลินิกระยะที่ 3 ได้มีการตกลงกันในเบื้องต้นของการทำงานร่วมกันระหว่างประเทศไทยและสหรัฐอเมริกาผ่านทาง AFRIMS นำโดยพันเอก Arthur E. Brown ซึ่งเป็นผู้ที่เข้าใจลักษณะการทำงานในประเทศไทยเป็นอย่างดี และได้มีการเจรจาหลักการทำงาน ได้แก่

1. Equal partnership - สัมพันธภาพของการทำงานจะดำเนินไปในลักษณะ “collaborative work” ที่มีความเท่าเทียมกัน ไม่ใช่ดำเนินไปในรูปแบบของผู้ให้ทุนวิจัยและผู้รับทำวิจัย (sponsor – investigator relationship) แม้ว่าตามหลักของ ICH-GCP ระบุไว้ว่าโครงการวิจัยทางคลินิกต้องมี sponsor และ investigator ก็ตาม นอกจากนี้โครงการ RV144 เป็นโครงการใหญ่ มีความซับซ้อน ยุ่งยาก เป็นการดำเนินงานในระยะยาว (ประมาณ 10 ปี) และฝ่ายกองทัพของสหรัฐอเมริกามีการเปลี่ยนผู้รับผิดชอบไปตามวาระ จึงต้องมีการทบทวนหลักการทำงานและความร่วมมือกันเป็นระยะ

2. Mutual benefit sharing - หากมีการพิจารณาเรื่องผลประโยชน์ใด ๆ ก็ตามที่เกิดขึ้นระหว่างโครงการ ต้องเป็นผลประโยชน์ที่เกิดแก่ทั้งสองฝ่ายอย่างเป็นธรรม แม้ว่าการลงทุนด้วยงบประมาณส่วนหนึ่ง

มาจากสหรัฐอเมริกา แต่ประเทศไทยก็เป็นผู้ลงทุนเช่นกัน โดยเป็นการลงทุนด้านบุคลากรสาธารณสุขที่ต้องเพิ่มภาระจากงานประจำ ด้านสถานที่ในการให้บริการทั้งหมดซึ่งอยู่ภายใต้กำกับของรัฐบาล นอกจากนี้ในระยะเริ่มต้นของการเตรียมโครงการได้ใช้งบประมาณบางส่วนจากรัฐบาลไทยด้วย ดังนั้นจึงถือว่าได้มีการลงทุนร่วมกัน ได้พัฒนาองค์ความรู้และศักยภาพไปพร้อมกัน เมื่อมีผลประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นตามมาต้องเป็นผลประโยชน์ที่เท่าเทียมกันอย่างเป็นธรรม โดยไม่จำเป็นต้องอยู่ในรูปของเงิน (monetary benefit) และที่สำคัญ การดำเนินงานวิจัยต้องก่อให้เกิดประโยชน์ด้านสุขภาพแก่ชุมชนที่ร่วมการศึกษาร่วมกัน และเกิดประโยชน์ต่อคนไทยในภาพรวมในอนาคตด้วย

3. Institutional contract - ในส่วนหลักการของการทำสัญญา โดยทั่วไปเป็นที่ทราบกันว่า ถ้ามีการตกลงร่วมมือกันวิจัยทางคลินิกภาคสนาม จะต้องมีการลงนามในสัญญาระหว่างผู้สนับสนุนการวิจัย (sponsor) และผู้วิจัย (investigator) แต่เนื่องจากครั้งนี้เป็นความร่วมมือระหว่าง WRAIR กองทัพบกของสหรัฐอเมริกา และกระทรวงสาธารณสุข ดังนั้นนายแพทย์ศุภชัย ฤกษ์งามซึ่งได้รับการแต่งตั้งและมอบหมายให้เป็นผู้วิจัยหลัก (principle investigator) และผู้อำนวยการโครงการศึกษาวิจัย จึงเห็นว่าเป็นการเหมาะสมที่จะลงนามระหว่างผู้สนับสนุนการวิจัยและกระทรวงสาธารณสุขมากกว่าที่จะลงนามกับผู้วิจัย และในกรณีที่เกิดปัญหาหรือมีข้อเสนอดู ๆ ที่ต้องมีการเจรจาต่อรอง ก็จะดำเนินการหารือกันในระดับผู้บริหารของทั้งสองหน่วยงานเท่านั้น

### บทเรียนที่ได้รับ (Lessons learned) จากโครงการศึกษาวัคซีนเอดส์ทดลองระยะที่ 3

บทเรียนที่เกิดจากความร่วมมือระหว่างกองทัพบกสหรัฐอเมริกา กระทรวงสาธารณสุขไทย และสถาบันที่ร่วมวิจัยทั้งในและต่างประเทศ รวมทั้งบริษัทผู้ผลิตวัคซีน ในการศึกษาวัคซีนเอดส์ทดลอง RV144 ภายใต้แนวคิด “ปูพื้น-กระตุ้น” ได้แก่

1. Early negotiation การต่อรองข้อเสนอหรือผลประโยชน์ต้องกระทำตั้งแต่ต้นในช่วงที่เจรจาตกลงว่าจะมีความร่วมมือกันทำวิจัยหรือตั้งแต่ที่ยังไม่ได้ร่างโครงการวิจัย เพราะหากมีการต่อรองภายหลังจากที่จัดทำโครงการวิจัยเสร็จเรียบร้อยแล้วจะต่อรองได้ยาก

2. Societal benefit ในการต่อรองผลประโยชน์ไม่สมควรยึดผลประโยชน์เฉพาะบุคคล/สถาบัน (Personal benefit) หรือผลประโยชน์ในรูปของเงิน/ค่าตอบแทน (Monetary benefit) แต่เพียงเท่านั้น ผลประโยชน์ที่ได้รับต้องเป็นประโยชน์ในภาพรวม และเป็นประโยชน์แก่ทั้งทุกฝ่ายที่ร่วมมือวิจัย

3. Full responsibility ภายหลังจากการต่อรองผลประโยชน์ผู้รับผิดชอบ/ผู้มีหน้าที่เกี่ยวข้องจะต้องมีการติดตาม กำกับ ดูแล และรับผิดชอบต่อเนื่องอย่างเต็มที่

4. Close monitoring สัมพันธภาพระหว่างผู้ร่วมวิจัย จำเป็นต้องมีการติดตามอย่างใกล้ชิดและทบทวนความเข้าใจกันเป็นระยะ โดยเฉพาะโครงการวิจัยที่มีระยะเวลาอันยาวนานซึ่งจะมีการเปลี่ยนผู้ประสานงานอยู่เสมอ

5. Accountability ผู้ที่ทำงานในโครงการวิจัยต้องมีความโปร่งใส สามารถตรวจสอบได้ทุกเมื่อ

6. Consistency การทำงานต้องมีความต่อเนื่อง

บทเรียนดังกล่าวข้างต้น นับว่ามีประโยชน์อย่างยิ่งต่อผู้วิจัยไทยในการวิจัยทางคลินิกภาคสนาม รวมทั้งนำมาปรับใช้กับการวิจัยใด ๆ ที่ทำความร่วมมือกับผู้สนับสนุนการวิจัยหรือบริษัทผู้ผลิตวัคซีนต่างประเทศ เพื่อการทำงานอย่างมีประสิทธิภาพ พร้อมกับรักษาผลประโยชน์ของประเทศและคนไทยในภาพรวม

ผลจาก “Thai trial RV144” ไม่เพียงได้ประโยชน์ในเชิงการศึกษาวัดวัคซีนเอดส์ทดลองเท่านั้น แต่ยังก่อให้เกิดประโยชน์ต่อประเทศไทยในภาพรวม ทั้งการพัฒนาศักยภาพด้านบุคลากรและงานวิจัย โครงสร้างพื้นฐานการบริหารจัดการโครงการ เป็นต้น การได้มาซึ่งประโยชน์เหล่านี้จำเป็นอย่างยิ่งที่ประเทศไทยซึ่งเป็นพื้นที่วิจัยต้องต่อรองข้อเสนอต่าง ๆ กับผู้สนับสนุนการวิจัยหรือบริษัทผู้ผลิตวัคซีนวิจัยเพื่อให้ได้ประโยชน์ร่วมกันทั้งสองฝ่าย

อย่างเหมาะสม และเกิดประโยชน์ต่อประเทศไทยในภาพรวม นอกจากนี้ยังสร้างความสำเร็จและความภาคภูมิใจแก่ประเทศไทย ทั้งนี้ต้องขอขอบคุณกองทัพบกสหรัฐอเมริกา ซึ่งเป็นผู้สนับสนุนการวิจัยที่เข้าใจและให้การยอมรับข้อเสนอ/ข้อตกลงต่าง ๆ ด้วยดีเสมอมา ผู้ให้การสนับสนุนจากฝ่ายสหรัฐอเมริกา ได้แก่ สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สุขภาพของสหรัฐอเมริกา และ Global Solutions for Infectious Diseases (GSID) บริษัทเจ้าของวัคซีน Sanofi pasteur และ VaxGen ผู้ร่วมวิจัยฝ่ายไทย ได้แก่ ทีมเจ้าหน้าที่สาธารณสุขจังหวัดระยองและชลบุรี คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล ทั้งหน่วยบริหารฐานข้อมูลและศูนย์ทดสอบวัคซีน และสถาบันวิจัยการแพทย์ทหารกองทัพบกไทย ที่สำคัญที่สุด คืออาสาสมัครชาวไทยที่ได้อุทิศตนเพื่อประโยชน์ของมนุษยชาติ

### เอกสารอ้างอิง

- [1] Pitisuttithum P, Gilbert P, Gurwith M, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled efficacy trial of a bivalent recombinant glycoprotein 120 HIV-1 vaccine among injection drug users in Bangkok, Thailand. *J Infect Dis.* 2006;194:1661-71
- [2] Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global report: UNAIDS Report on the global AIDS epidemic 2010. UNAIDS, 2010.
- [3] Thongcharoen P, Suriyanon V, Paris RM, Khamboonruang C, de Souza MS, Ratto-Kim S, et al. A phase 1/2 comparative vaccine trial of the safety and immunogenicity of a CRF01\_AE (subtype E) candidate vaccine: ALVAC-HIV (vCP1521) prime with oligomeric gp160 (92TH023/LAI-DID) or bivalent gp120 (CM235/SF2) boost. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;46:48-55.
- [4] Nitayaphan S, Khamboonruang C, Sirisophana N, Morgan P, Chiu J, Duliege AM, et al. A phase I/II trial of HIV SF2 gp120/MF59 vaccine in seronegative Thais. *Vaccine.* 2000;18:1448-55.
- [5] Pitisuttithum P, Berman PW, Phonrat B, Suntharasamai P, Raktham S, Srisuwanvilai LO, et al. Phase I/II study of a candidate vaccine designed against the B and E subtypes of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;37:1160-5.
- [6] Pitisuttithum P, Nitayaphan S, Thongcharoen P, Khamboonruang C, Kim J, de Souza M, et al. Safety and immunogenicity of combinations of recombinant subtype E and B human immunodeficiency virus type 1 envelope glycoprotein 120 vaccines in healthy Thai adults. *J Infect Dis.* 2003;188:219-27.
- [7] Thiamchai V and Thanprasertsuk S. HIV Vaccine Development in Thailand: Current Challenges and Future Directions. Abstract book: AIDS Vaccine 2005 International Conference: Together, A Better Future for All; 2005 Sep 6-9; Montreal Quebec, Canada. 2005.
- [8] Thiamchai V, Thanprasertsuk S, Leelarasamee A and Kittimunkong S. Overview of HIV vaccine development in Thailand: progress and challenges. Abstract book: AIDS Vaccine 2007 6th International Conference; 2007 Aug 20-23; Seattle, USA. International Medical Press; 2007.

- [9] Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, Kaewkungwal J, Chiu J, Paris R, et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Eng J Med*. 2009;361(23):2209-20.
- [10] Kristen Jill Kresge. A Bangkok Surprise. *IAVI Report*: Sep - Oct 2011; 15(5): 4-8.



## เนื้อหาในเอกสารฉบับนี้รวบรวมและเรียบเรียงข้อมูลจาก

### วัคซีนไข้หวัดใหญ่

1. วรวรรณ กลิ่นสุภา. สรุปความเป็นมาของการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ 2009 ในประเทศไทย. 2552. เผยแพร่ในเว็บไซต์ [www.nvco.go.th](http://www.nvco.go.th)
2. วรวรรณ กลิ่นสุภา. สรุปความปลอดภัยของวัคซีน และการวิจัยเพื่อทดสอบวัคซีนในคนของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ 2009 ในไทย. 2552. เผยแพร่ในเว็บไซต์ [www.nvco.go.th](http://www.nvco.go.th)
3. วรวรรณ กลิ่นสุภา. สรุปการทดสอบและการนำวัคซีนไข้หวัดใหญ่ 2009 มาใช้ในประเทศไทย. 2552. เผยแพร่ในเว็บไซต์ [www.nvco.go.th](http://www.nvco.go.th)
4. วรวรรณ กลิ่นสุภา. สรุปปัญหาและอุปสรรคในการพัฒนาวัคซีนไข้หวัดใหญ่ 2009 ในประเทศไทย. 2552. เผยแพร่ในเว็บไซต์ [www.nvco.go.th](http://www.nvco.go.th)
5. วรวรรณ กลิ่นสุภา และอรรธยา ลีมวัฒนายิ่งยง. เรียนรู้เรื่องไข้หวัดใหญ่จากการระบาด/ความสูญเสียสู่การพัฒนาวัคซีน. จดหมายข่าวสถาบันวัคซีนแห่งชาติ กรมควบคุมโรค เดือนธันวาคม 2553; 4(1): 3-6.
6. วรวรรณ กลิ่นสุภา และอรรธยา ลีมวัฒนายิ่งยง. การรณรงค์ป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ด้วยวัคซีน. จดหมายข่าวสถาบันวัคซีนแห่งชาติ กรมควบคุมโรค เดือนมิถุนายน 2554; 4(3): 5-6.

### วัคซีนเดงกี

7. Gibbons, RV. การวิจัยพัฒนาวัคซีนเดงกีในระดับนานาชาติ. ใน: จรุง เมืองชนะ และคณะ, บรรณาธิการ. วัคซีน: การวิจัยพัฒนา การผลิต การควบคุมคุณภาพ และการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค: บันทึกการประชุมวิชาการวัคซีน ครั้งที่ 3 วันที่ 12-14 กรกฎาคม 2554. กรุงเทพฯ: สำนักงานกิจการโรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก, 2555: หน้า 91-98.
8. ประเสริฐ เอื้อวรากุล. วัคซีนเดงกีตัวเลือก. ใน: จรุง เมืองชนะ และคณะ, บรรณาธิการ. วัคซีน: การวิจัยพัฒนา การผลิต การควบคุมคุณภาพ และการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค: บันทึกการประชุมวิชาการวัคซีน ครั้งที่ 3 วันที่ 12-14 กรกฎาคม 2554. กรุงเทพฯ: สำนักงานกิจการโรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก, 2555: หน้า 99-109.
9. พรณี ปิติสุทธิธรรม. ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของวัคซีนเดงกีทดลองในเด็กสุขภาพดีอายุ 2-14 ปีในเอเชีย. ใน: จรุง เมืองชนะ และคณะ, บรรณาธิการ. วัคซีน: การวิจัยพัฒนา การผลิต การควบคุมคุณภาพ และการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค: บันทึกการประชุมวิชาการวัคซีน ครั้งที่ 3 วันที่ 12-14 กรกฎาคม 2554. กรุงเทพฯ: สำนักงานกิจการโรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก, 2555: หน้า 132-140.
10. วรวรรณ กลิ่นสุภา และอรรธยา ลีมวัฒนายิ่งยง. โรคไข้เลือดออกเดงกีและการพัฒนาวัคซีน. จดหมายข่าวสถาบันวัคซีนแห่งชาติ กรมควบคุมโรค เดือนมีนาคม 2554; 4(2): 8-9.
11. วรวรรณ กลิ่นสุภา. ประสิทธิภาพของวัคซีนไข้เลือดออก CYD-TDV จากการทดสอบทางคลินิกระยะ II B ในเด็กไทยอายุ 4-11 ปี. จดหมายข่าวสถาบันวัคซีนแห่งชาติ กรมควบคุมโรค เดือนกันยายน 2555; 5(4): 2-3.

### วัคซีนเอชอีบี

12. เกียรติ รัชชรุ่งธรรม. HIV vaccine: new design and the challenges. ใน: จรุง เมืองชนะ และคณะ, บรรณาธิการ. วัคซีน: การวิจัยพัฒนา การผลิต การควบคุมคุณภาพ และการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค: บันทึกการประชุมวิชาการวัคซีน ครั้งที่ 2 วันที่ 15-17 มิถุนายน 2553. กรุงเทพฯ: สำนักงานกิจการโรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก, 2554: หน้า 178-190.
13. ศุภชัย ฤกษ์งาม. ผลประโยชน์อย่างเป็นธรรมที่ประเทศกำลังพัฒนาได้รับจากความร่วมมือในการวิจัยทางคลินิก ประสบการณ์จากโครงการทดลองวัคซีนเอชอีบีระยะที่ 3 ในประเทศไทย. ใน: จรุง เมืองชนะ และคณะ,

บรรณาธิการ. วัคซีน: การวิจัยพัฒนา การผลิต การควบคุมคุณภาพ และการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค: บันทึกการประชุมวิทยากรวัคซีน ครั้งที่ 3 วันที่ 12-14 กรกฎาคม 2554. กรุงเทพฯ: สำนักงานกิจการโรงพยาบาลองค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก, 2555: หน้า 178-190.

14. วรวรรณ กลิ่นสุภา และรพีพรรณ เดชพิชัย. A Bangkok Surprise. จดหมายข่าวสถาบันวัคซีนแห่งชาติ กรมควบคุมโรค เดือนมีนาคม 2555; 5(2): 3-4.
15. วรวรรณ กลิ่นสุภา. ความก้าวหน้าการวิจัยทางคลินิกของวัคซีนเอตส์ทดลองในประเทศไทย. จดหมายข่าวสถาบันวัคซีนแห่งชาติ กรมควบคุมโรค เดือนมิถุนายน 2555; 5(3): 5-6.