



เอกสารข้อเสนอเชิงนโยบาย (Policy Recommendation Paper)

เรื่อง “ยุทธศาสตร์การเตรียมพร้อมด้านวัคซีนไข้หวัดใหญ่กรณีเกิดการระบาดใหญ่ของประเทศไทย”

#### ที่ปรึกษา

นพ. สมศักดิ์ ชุณหรัศมิ์

เลขาธิการ มูลนิธิสาธารณสุขแห่งชาติ

#### ประธานคณะทำงาน

รศ. นพ. ประสิทธิ์ ผลิตผลการพิมพ์

ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ

#### คณะทำงาน

|                                             |                                              |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------|
| ดร. พญ. จงกล เลิศเรียรดำรง (หัวหน้าโครงการ) | สำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ       |
| ทิพย์วรรณ ธนไพศาล (รองหัวหน้าโครงการ)       | ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ |
| ผศ. ดร. กนกวรรณ พุ่มพุทรา                   | มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี        |
| ดร. สมชาย เชื้อวัชรินทร์                    | มหาวิทยาลัยมหิดล                             |
| ภก. ประพนธ์ อางตระกูล                       | สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา                 |
| ภญ. ประภัศร เสวตรนิสากร                     | สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา                 |
| ผศ. ดร. อนันต์ ทองทา                        | มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี        |
| ภญ. พรพิศ ศิลขุรุฑ์                         | สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข                     |
| ศุภรินทร์ จิรสุขประเสริฐ                    | ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ |

ISBN : 9 78 - 9 74 - 2 99 - 1 07 - 4

พิมพ์ครั้งที่ 1 : พ.ศ. 2550

จำนวนพิมพ์ : 1,000 เล่ม

ออกแบบ : ประกายศักดิ์ โรจน์ประเสริฐ

โทร. 0-81571-4769

E-mail : prakaisak@gmail.com

พิมพ์ที่ :

#### จัดทำและจัดพิมพ์โดย

งานจัดการความรู้ โปรแกรมโรคติดต่ออุบัติใหม่ ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ (ศช.)

113 อุทยานวิทยาศาสตร์ประเทศไทย ถ.พหลโยธิน ต.คลองหนึ่ง อ.คลองหลวง จ.ปทุมธานี 12120

โทร 0-2564-6700 โทรสาร 0-2564-6704

[www.biotec.or.th/eidp](http://www.biotec.or.th/eidp)

#### สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)

อาคาร 3 ชั้น 5 กรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข ถ.ติวานนท์ อ.เมือง จ.นนทบุรี 11000

โทร 0-2951-1286

[www.biotec.or.th/eidp](http://www.biotec.or.th/eidp)

# คำนำ

ในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมาประเทศต่างๆ ทั่วโลกมีการระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่ในสัตว์ปีก (ไข้หวัดนก) อย่างรุนแรง และมีการรายงานการเสียชีวิตในคนอย่างต่อเนื่อง และเนื่องจากการว่างเว้นจากการระบาดใหญ่ของโรคไข้หวัดใหญ่ ครั้งสุดท้ายของโลกมาเป็นเวลากว่า 30 ปีแล้ว ซึ่งเกินระยะเวลาเฉลี่ยของการเกิดการระบาดใหญ่ จึงมีความกังวลจากทั่วโลกว่าจะเกิดการระบาดใหญ่ของโรคไข้หวัดใหญ่ ซึ่งคาดว่าจะทำให้มีผู้เสียชีวิตเป็นจำนวนมากนับสิบล้านคน และก่อให้เกิดความเสียหายทั้งทางเศรษฐกิจและสังคมอย่างมหาศาล สำหรับประเทศไทยนั้นพบการระบาดในสัตว์ปีกอย่างรุนแรง และมีผู้เสียชีวิตเป็นระยะ ดังนั้นจึงต้องเร่งจัดทำนโยบายและยุทธศาสตร์เพื่อการป้องกันและควบคุมโรคไข้หวัดนก และยุทธศาสตร์เตรียมความพร้อมในการป้องกันและแก้ปัญหาการระบาดใหญ่ของไข้หวัดใหญ่และเนื่องจากวัคซีนเป็นยุทธศาสตร์ที่สำคัญที่สุดประการหนึ่งในการรับมือกับการระบาดใหญ่ของโรคไข้หวัดใหญ่ ดังนั้นงานจัดการความรู้ โปรแกรมโรคติดเชื้ออุบัติใหม่ ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ (สวทช.) สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ (สวทช.) จึงได้จัดทำเอกสารข้อเสนอเชิงนโยบาย เรื่อง “ยุทธศาสตร์การเตรียมพร้อมด้านวัคซีนไข้หวัดใหญ่กรณีเกิดการระบาดใหญ่ของประเทศไทย” ซึ่งมีเป้าหมายเพื่อเสนอยุทธศาสตร์ในการตัดสินใจในการเตรียมความพร้อมต่อการระบาดใหญ่ของโรคไข้หวัดใหญ่ด้านวัคซีน โดยแบ่งเป็นยุทธศาสตร์สามระยะกล่าวคือ ยุทธศาสตร์การจัดซื้อและแบ่งบรรจุวัคซีนในระยะสั้น ยุทธศาสตร์การปรับปรุงโรงงานที่มีอยู่เพื่อพร้อมผลิตวัคซีนชั่วคราวในระยะกลาง และการจัดตั้งโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่เพื่อการพึ่งพาตนเองในระยะยาว

ในประเทศไทยมีการระบาดของโรคไข้หวัดนก ระหว่างปีพ.ศ.2546 จนถึงปัจจุบัน ซึ่งก่อให้เกิดความเสียหายอย่างรุนแรงในอุตสาหกรรมเลี้ยงสัตว์ปีก ต้องมีการทำลายสัตว์ปีกไปแล้วกว่า 30 ล้านตัว และโรคเกิดการระบาดจากสัตว์มาสู่คน ทำให้มีผู้เสียชีวิต 17 คน รวม 4 ระลอก นอกจากนี้ ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้ออุบัติใหม่คาดการณ์ว่า เชื้อไวรัสไข้หวัดนกมีโอกาสเปลี่ยนแปลงจนสามารถระบาดจากคนสู่คน ซึ่งอาจจะทำให้ประชาชนไทยเสียชีวิตเป็นจำนวนมากนับล้านคน อันเป็นภัยคุกคามรุนแรงต่อประเทศ ในปี พ.ศ. 2546 ประเทศไทยจึงได้มีการจัดตั้งคณะกรรมการพิจารณาแก้ไขสถานการณ์โรคไข้หวัดนก โดยมี พณฯ รองนายกรัฐมนตรี นายจาตุรนต์ ฉายแสง เป็นประธาน (ในขณะนั้น) เพื่อแก้ไขปัญหาในระยะแรก จนสถานการณ์การระบาดได้สงบลงในช่วงแรก ต่อมาคณะกรรมการพิจารณาแก้ไขสถานการณ์โรคไข้หวัดนกพิจารณาเห็นว่า ควรเตรียมการแก้ไขปัญหาระยะกลางและระยะยาวไปพร้อมกัน จึงได้จัดตั้งคณะทำงานพัฒนายุทธศาสตร์แก้ไขโรคไข้หวัดนกขึ้น เพื่อจัดทำแผนยุทธศาสตร์แก้ปัญหาไข้หวัดนก (พ.ศ. 2548-2550) โดยมี สวทช. เป็นหน่วยงานหลักที่รับผิดชอบยุทธศาสตร์การสร้างและจัดการความรู้เรื่องโรคไข้หวัดนก ซึ่งในปีนี้ (พ.ศ. 2550) พณฯ รองนายกรัฐมนตรี นายโฆสิต ปั้นเปี่ยมรัถน์ ได้จัดตั้งคณะทำงานเพื่อจัดทำแผนยุทธศาสตร์ฉบับที่ 2 เพื่อให้มีการทำงานด้านการป้องกันและควบคุมโรคไข้หวัดนกได้อย่างต่อเนื่องและการเตรียมความพร้อมรับการระบาดใหญ่ของโรคไข้หวัดใหญ่

สวทช. จัดทำเอกสารข้อเสนอเชิงนโยบาย เรื่อง “ยุทธศาสตร์การเตรียมพร้อมด้านวัคซีนไข้หวัดใหญ่กรณีเกิดการระบาดใหญ่ในประเทศไทย” นี้ นับเป็นกิจกรรมหนึ่งของการจัดการความรู้ โปรแกรมโรคติดเชื้ออุบัติใหม่ ศช เนื่องจากประเทศไทยไม่มีหน่วยงานใดมีประสบการณ์ในการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในระดับอุตสาหกรรมมาก่อน ดังนั้นการทำงานจึงเกิดจากการตั้งโจทย์จากความต้องการแก้ปัญหาของประเทศไทย แล้วหาคำตอบจากการรวบรวมความรู้และประสบการณ์ของบุคคลและองค์กรทั้งจากในและต่างประเทศ ทั้งจากที่เป็นความรู้ฝังลึกในตัวตน (Tacit Knowledge) และความรู้ประจักษ์ (Explicit Knowledge) แล้วนำมาสังเคราะห์เป็นความรู้ที่ตรงกับบริบทและความต้องการของประเทศไทย

คณะผู้เขียนและคณะทำงานหวังว่า กระบวนการจัดการความรู้และความรู้จากงานฉบับนี้จะเป็นประโยชน์ต่อการตัดสินใจระดับนโยบายในการจัดเตรียมพร้อมด้านวัคซีนไข้หวัดใหญ่เพื่อรองรับการระบาดใหญ่ในประเทศไทยต่อไป

คณะผู้เขียน และคณะทำงานจัดการความรู้ โปรแกรมโรคติดเชื้ออุบัติใหม่  
ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ  
สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ  
กระทรวงวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี

## กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้เขียนและคณะทำงานจัดการความรู้ โปรแกรมวิจัยโรคติดเชื้ออุบัติใหม่ ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ ขอขอบพระคุณ นพ.สมศักดิ์ ชุณหรัศมิ์ เลขาธิการมูลนิธิสาธารณสุขแห่งชาติ สำหรับการเป็นที่ปรึกษาของโครงการ ซึ่งได้ให้แนวคิด ให้คำแนะนำ และให้การสนับสนุนที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อการจัดทำเอกสารวิชาการฉบับนี้

ขอขอบคุณ สำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข และกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ที่สนับสนุนการดำเนินงานของโครงการอย่างยิ่ง

ขอขอบคุณผู้เชี่ยวชาญของไทยทุกท่านจากทั้งภาครัฐและเอกชนที่ร่วมระดมความรู้และความคิดเห็นที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อการจัดทำเอกสารข้อเสนอเชิงนโยบายของโครงการจัดการความรู้ฉบับนี้ และขอขอบคุณผู้เชี่ยวชาญจากต่างประเทศทั้ง 4 ท่าน ได้แก่ Dr. Alan Hampson (MD) ที่ปรึกษาองค์การอนามัยโลก จากประเทศออสเตรเลีย Prof. Henry Wang จาก University of Michigan ประเทศสหรัฐอเมริกา Mr. Nadir Harjee ผู้เชี่ยวชาญด้าน GMP ประเทศแคนาดา และ Mr. Erik D'Hondt ผู้เชี่ยวชาญด้านการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ ที่กรุณาให้ข้อมูลและคำแนะนำที่สำคัญหลายประการ จากประสบการณ์และความรู้ของผู้เชี่ยวชาญที่คณะทำงานไม่สามารถค้นหาได้จากสิ่งที่ตีพิมพ์และสื่อใดๆที่มีอยู่ในปัจจุบัน

ขอขอบคุณหน่วยงานต่างๆ ที่คณะทำงานได้เข้าเยี่ยมชมโรงงานผลิตวัคซีน ได้แก่ สภาอุตสาหกรรมไทย บริษัท องค์การเภสัชกรรม-เมอร์ริเออร์ชีววัตถุ จำกัด องค์การเภสัชกรรม และสำนักเทคโนโลยีชีวภัณฑ์สัตว์ กรมปศุสัตว์ และโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในประเทศจีน 4 แห่ง ได้แก่ Shenzhen Neptunus Interlong Bio- Tech Holdings Co., Ltd., Shanghai Institute of Biological Products (SIBP), Sinovac Biotech Co., Ltd และ Hualan Biological Engineering Inc. และสำนักงานใหญ่ ของ The China National Biotech Corporation (CNBC) ขอขอบคุณ ศ.ภญ.สมนา ขมวิลัย และ ภก. สุรศักดิ์ นันทวิริยกุล ที่กรุณาประสานงานกับหน่วยงานในประเทศจีน ซึ่งโรงงานทุกแห่งได้อำนวยความสะดวกในการเข้าเยี่ยมชมโรงงานผลิตวัคซีน และเอื้อเฟื้อข้อมูลที่เป็นประโยชน์อย่างมากในเอกสารข้อเสนอเชิงนโยบายฉบับนี้

ขอขอบคุณ นพ.ศิริวัฒน์ ทิพย์ธราดล ในขณะที่ดำรงตำแหน่งผู้อำนวยการสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข ที่ให้คำแนะนำต่อการดำเนินงานของคณะทำงาน ขอขอบคุณ นพ.ศุภมิตร ชุณหรัศมิ์ วัฒน จากกรมควบคุมโรค ที่กรุณาให้การปรึกษาและให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์ต่อรายงานเป็นอย่างยิ่ง ขอขอบคุณ ภญ. พรพิศ ศิลขุฑ์ และทีมงานของสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข ที่ประสานงานและให้การสนับสนุนการดำเนินโครงการเป็นอย่างดี ขอขอบคุณ คุณทศพล สันติเทวกุล, ดร. แสงชัย เอกประทุมชัย ดร.เพ็ญจันทร์ เมฆวิจิตรแสง อ.ทิพจุฑา พานทอง นางสาววันทนีย์ ทมมิต และคณาจารย์จากมหาวิทยาลัย และหน่วยงานต่างๆ ที่ให้ความช่วยเหลือ เอื้อเฟื้อข้อมูลกับคณะทำงานจนสามารถจัดทำเป็นรายงานฉบับสมบูรณ์ และขอขอบคุณ ดร. อนันต์ จงแก้ววัฒนา และสุริสา รีเจริญ ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ และผู้ประเมินรายงาน ที่กรุณาตรวจสอบความถูกต้องทางด้านเทคนิคและเนื้อหาของรายงานฉบับนี้

## สารบัญ

|                                                                                                                                | หน้า |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <b>บทสรุปผู้บริหาร</b>                                                                                                         | 6    |
| Executive summary                                                                                                              | 8    |
| กระบวนการจัดทำข้อเสนอเชิงนโยบาย                                                                                                | 10   |
| <b>บทที่ 1 บทนำและกรอบแนวคิดการจัดทำยุทธศาสตร์</b>                                                                             | 12   |
| 1.1 แนวคิดในการจัดทำข้อเสนอเชิงนโยบาย                                                                                          | 14   |
| 1.2 ข้อมูลจำเพาะของวัคซีนใช้หัวใจใหญ่ตามฤดูกาล และวัคซีนใช้หัวใจใหญ่ในช่วงการระบาดใหญ่                                         | 20   |
| 1.3 สถานภาพโครงสร้างพื้นฐานในการผลิตวัคซีน ระดับวิจัย ระดับกึ่งอุตสาหกรรม และระดับอุตสาหกรรม                                   | 31   |
| 1.4 กรอบยุทธศาสตร์การเตรียมพร้อมด้านวัคซีนใช้หัวใจใหญ่กรณีเกิดการระบาดใหญ่ของประเทศไทย                                         | 31   |
| <b>บทที่ 2 ยุทธศาสตร์ที่ 1: ยุทธศาสตร์การซื้อวัคซีนใช้หัวใจใหญ่เพื่อการสำรอง</b>                                               | 35   |
| 2.1 วัคซีนสายพันธุ์ต่างๆ บริษัทที่จัดจำหน่ายและการสั่งซื้อจากผู้ผลิต                                                           | 37   |
| 2.2 การกำหนดกลุ่มประชากรที่จะได้รับวัคซีนก่อนหลัง (vaccine prioritization) ในภาวะการระบาดใหญ่                                  | 40   |
| 2.3 ปริมาณวัคซีนเพื่อการสำรอง                                                                                                  | 44   |
| 2.4 ประเมินการงบประมาณในการจัดซื้อวัคซีนสำรอง                                                                                  | 46   |
| 2.5 ข้อพิจารณาอื่นๆเกี่ยวกับการสำรองวัคซีนเพื่อใช้ในภาวะฉุกเฉิน                                                                | 47   |
| 2.6 บทสรุป ยุทธศาสตร์ที่ 1: ยุทธศาสตร์การซื้อวัคซีนใช้หัวใจใหญ่เพื่อการสำรอง                                                   | 48   |
| <b>บทที่ 3 ยุทธศาสตร์ที่ 2: ยุทธศาสตร์การแบ่งบรรจุวัคซีนใช้หัวใจใหญ่ในประเทศ</b>                                               | 50   |
| 3.1 แนวคิดในการแบ่งบรรจุวัคซีน                                                                                                 | 52   |
| 3.2 หน่วยงานที่มีศักยภาพในการแบ่งบรรจุ                                                                                         | 53   |
| 3.3 เป้าหมายการแบ่งบรรจุวัคซีน                                                                                                 | 56   |
| 3.4 ประเมินการงบประมาณ                                                                                                         | 56   |
| 3.5 บทสรุป ยุทธศาสตร์ที่ 2: ยุทธศาสตร์การแบ่งบรรจุวัคซีนใช้หัวใจใหญ่ในประเทศ                                                   | 58   |
| <b>บทที่ 4 ยุทธศาสตร์ที่ 3: ยุทธศาสตร์การปรับโรงงานผลิตวัคซีนสัตว์เพื่อการผลิตวัคซีนคนในภาวะฉุกเฉิน</b>                        | 59   |
| 4.1 แนวคิดและเหตุผลในการปรับโรงงานโรงงานผลิตวัคซีนสัตว์เพื่อการผลิตวัคซีนคนในภาวะฉุกเฉิน                                       | 60   |
| 4.2 สถานภาพและกำลังการผลิตของสำนักเทคโนโลยีชีวภัณฑ์สัตว์ กรมปศุสัตว์                                                           | 60   |
| 4.3 ข้อมูลโรงงานวัคซีนสัตว์ปีกที่สามารถปรับมาผลิตวัคซีนคน                                                                      | 62   |
| 4.4 แนวทางในการปรับปรุงโรงงานวัคซีนสัตว์ปีกเพื่อผลิตวัคซีนคนในกรณีเกิดการระบาดใหญ่ของโรคใช้หัวใจใหญ่                           | 67   |
| 4.5 การคำนวณกำลังการผลิตของโรงงานวัคซีนสัตว์ปีกภายหลังการปรับปรุงให้ผลิตวัคซีนสำหรับคนในกรณีเกิดการระบาดใหญ่ของโรคใช้หัวใจใหญ่ | 73   |
| 4.6 ประเมินการงบประมาณที่ใช้ในการเตรียมการ                                                                                     | 74   |
| 4.7 แผนการดำเนินการเพื่อปรับปรุงโรงงานวัคซีนในสัตว์ปีกเพื่อการผลิตวัคซีนคน                                                     | 75   |
| 4.8 บทสรุปยุทธศาสตร์ที่ 3: ยุทธศาสตร์การปรับโรงงานผลิตวัคซีนสัตว์เพื่อการผลิตวัคซีนคนในภาวะฉุกเฉิน                             | 77   |

## CONTENT

|                                                                                                                    | หน้า |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <b>บทที่ 5 ยุทธศาสตร์ที่ 4: ยุทธศาสตร์การสร้างโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่เพื่อรองรับการระบาดใหญ่</b>               | 79   |
| 5.1 แนวคิดในการจัดตั้งโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ของประเทศไทย                                                      | 80   |
| 5.2 แนวทางและข้อพิจารณาในการสร้างโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในประเทศไทย                                            | 81   |
| 5.3 บทสรุป ยุทธศาสตร์ที่ 4: ยุทธศาสตร์การสร้างโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่เพื่อรองรับการระบาดใหญ่                   | 88   |
| <b>บทที่ 6 ขนาดกำลังการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลและวัคซีนไข้หวัดใหญ่กรณีระบาดใหญ่</b>                         | 91   |
| 6.1 กรอบแนวคิดในการวิเคราะห์                                                                                       | 92   |
| 6.2 การพิจารณาขนาดกำลังการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่กรณีระบาดใหญ่ ในโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล                | 93   |
| 6.3 การประหยัดต่อขนาดของต้นทุนการลงทุนผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล                                               | 98   |
| 6.4 การพิจารณาขนาดของกำลังการผลิตวัคซีนจากด้านประสิทธิภาพของการใช้วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล                | 100  |
| 6.5 บทสรุปเรื่องขนาดของกำลังการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่                                                               | 114  |
| <b>บทที่ 7 มาตรฐานการผลิต กรอบกฎหมาย และระเบียบที่ควรพิจารณาในการขึ้นทะเบียนวัคซีนในภาวะฉุกเฉิน</b>                | 117  |
| 7.1 มาตรฐานการผลิตด้าน GMP (Good Manufacturing Practice)                                                           | 118  |
| 7.2 กรอบกฎหมายและระเบียบที่ควรพิจารณาในการขึ้นทะเบียนวัคซีนในภาวะฉุกเฉิน (Fast Track Registration)                 | 125  |
| <b>บทที่ 8 สรุปข้อเสนอเชิงนโยบาย ยุทธศาสตร์การเตรียมพร้อมด้านวัคซีนไข้หวัดใหญ่กรณีเกิดการระบาดใหญ่ของประเทศไทย</b> | 139  |
| 8.1 สรุปยุทธศาสตร์การเตรียมพร้อมด้านวัคซีนไข้หวัดใหญ่ กรณีเกิดการระบาดใหญ่ของประเทศไทย                             | 140  |
| 8.2 บทบาทของยุทธศาสตร์ทั้งสี่ต่อความพร้อมด้านวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในกรณีเกิดการระบาดใหญ่                               | 142  |
| 8.3 ความก้าวหน้าของบริบทที่เกี่ยวข้อง                                                                              | 147  |
| 8.4 ข้อเสนอแนะอื่นๆ                                                                                                | 147  |
| <b>ภาคผนวก</b>                                                                                                     | 149  |
| 1. การผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่โดยใช้ระบบ Baculovirus Expression Insect Cell System                                    | 150  |
| 2. นโยบายการใช้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ในกรณีปกติ และกรณีเกิดการระบาดใหญ่ในมนุษย์                                         | 156  |
| 3. มาตรฐาน Specific Pathogen Free egg (SPF egg)                                                                    | 161  |
| 4. การเปรียบเทียบ ACTD และ ICH CTD ซึ่งเป็นเอกสารประกอบการยื่นขอขึ้นทะเบียนยา                                      | 163  |
| 5. รายชื่อโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ (องค์การอนามัยโลก)                                                           | 177  |
| 6. ศักยภาพและสถานภาพในการผลิตวัคซีนในประเทศไทย                                                                     | 179  |
| 7. คำนวณการผลิต SPF egg ของสำนักเทคโนโลยีชีวภัณฑ์สัตว์ กรมปศุสัตว์                                                 | 184  |
| 8. สรุปรายงานการเข้าเยี่ยมชมโรงงานวัคซีนไข้หวัดใหญ่/ไขหวัดนก วันที่ 5-10 พฤศจิกายน 2549                            | 187  |
| ณ ประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีน                                                                                        |      |
| 9. แผนการฝึกอบรมบุคลากรด้าน GMP                                                                                    | 194  |
| 10. รายชื่อบริษัทผู้รับก่อสร้างและจำหน่ายอุปกรณ์และเครื่องจักรที่เกี่ยวข้องกับการผลิตวัคซีน                        | 195  |

## บทสรุปผู้บริหาร

วัคซีนเป็นเครื่องมือที่มีประสิทธิภาพสูงในการป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ ในปัจจุบันกำลังการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ทั่วโลกรวมกันมีประมาณ 350 ล้านโดสต่อปี ถ้าหากเกิดการระบาดใหญ่ของไข้หวัดใหญ่ กำลังการผลิตที่มีอยู่จะไม่เพียงพอสำหรับประชากรที่มีอยู่กว่า 6,000 ล้านคน ยิ่งไปกว่านั้นโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่เกือบทั้งหมดตั้งอยู่ในประเทศพัฒนาแล้ว ประเทศไทยไม่มีกำลังการผลิตวัคซีนในระดับอุตสาหกรรม หากเกิดการระบาดใหญ่ขึ้นถ้าไม่มีการเตรียมการล่วงหน้าการเข้าถึงวัคซีนจะเป็นปัญหาอย่างมาก ดังนั้นเพื่อป้องกันสถานการณ์ดังกล่าว จึงได้มีคณะทำงานเพื่อจัดทำข้อเสนอเชิงนโยบายเรื่อง **“ยุทธศาสตร์การเตรียมพร้อมด้านวัคซีนไข้หวัดใหญ่ของประเทศไทย”** ขึ้นโดยทำการรวบรวมข้อมูลจากการระดมสมองกับผู้บริหาร นักวิชาการ และผู้เชี่ยวชาญทั้งในและต่างประเทศ คณะทำงานจึงขอเสนอกรอบยุทธศาสตร์ 4 ด้านเพื่อการเตรียมความพร้อมรองรับการระบาดใหญ่ของไข้หวัดใหญ่ ดังนี้

### ยุทธศาสตร์ที่ 1: ยุทธศาสตร์การซื้อวัคซีนไข้หวัดใหญ่เพื่อการสำรอง

ยุทธศาสตร์นี้เป็นยุทธศาสตร์ระยะสั้นที่สามารถดำเนินการได้ทันที ขั้นตอนสำคัญของการดำเนินการคือการกำหนดกลุ่มประชากรเป้าหมายที่จะได้รับวัคซีน ปริมาณและชนิดของวัคซีนที่จะทำการสำรอง ประมาณว่าการสำรองวัคซีนจำนวน 60,000 - 400,000 โดสต่อปีเป็นเวลา 5 ปีจะต้องใช้งบประมาณ 174 - 1,160 ล้านบาท ข้อดีของยุทธศาสตร์นี้คือสามารถดำเนินการให้เสร็จสิ้นในระยะเวลาสั้นภายใน 3-6 เดือน ข้อจำกัดของยุทธศาสตร์นี้คือ ความเสี่ยงที่สายพันธุ์ของไวรัสในวัคซีนที่สำรองไว้จะแตกต่างกับไวรัสที่ทำให้เกิดการระบาด ทำให้วัคซีนไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อได้ แม้ว่าเทคนิคในเชิงการจัดการจะสามารถช่วยลดความเสี่ยงนี้ลงได้บางส่วน แต่อย่างไรก็ตามยุทธศาสตร์นี้ไม่สามารถเป็นหลักประกันระยะยาวด้านความพร้อมด้านวัคซีนไข้หวัดใหญ่ให้ครอบคลุมประชากรไทยทุกคนได้

### ยุทธศาสตร์ที่ 2: ยุทธศาสตร์การแบ่งบรรจุวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในประเทศ

การนำวัคซีนเข้ามาแบ่งบรรจุในประเทศจะทำให้ราคาวัคซีนลดลงประมาณ 10-20% ประเทศไทยมีหน่วยงานที่มีศักยภาพในการแบ่งบรรจุวัคซีนหลายแห่งรวมกำลังการบรรจุหลายร้อยล้านโดสต่อปี การลงทุนเตรียมการอุปกรณ์และสถานที่ใช้งบประมาณไม่มาก ใช้ระยะเวลาในการเตรียมการภายใน 1 ปี การใช้ยุทธศาสตร์นี้ร่วมกับยุทธศาสตร์ที่หนึ่งจะช่วยประหยัดงบประมาณได้อย่างน้อยประมาณ 16% หรือ 28-186 ล้านบาทในระยะเวลาการสำรองวัคซีน 5 ปี แต่ด้วยข้อจำกัดในลักษณะเดียวกับยุทธศาสตร์ที่ 1 ยุทธศาสตร์ที่ 2 จะใช้ได้ในกรณีก่อนการระบาดใหญ่และครอบคลุมได้เฉพาะเจ้าหน้าที่ด่านหน้าในการดูแลรักษาผู้ป่วยเท่านั้น ยุทธศาสตร์ดังกล่าวจึงถือว่าเป็นยุทธศาสตร์ในระยะสั้น

### ยุทธศาสตร์ที่ 3: ยุทธศาสตร์การปรับโรงงานผลิตวัคซีนสัตว์เพื่อการผลิตวัคซีนคนในภาวะฉุกเฉิน

ยุทธศาสตร์นี้สามารถดำเนินการได้ในระยะเวลานั้น และใช้งบประมาณไม่มากเมื่อเทียบกับการสร้างโรงงานใหม่ โรงงานที่มีศักยภาพสูงได้แก่ สำนักงานเทคโนโลยีชีวภัณฑ์สัตว์ (กรมปศุสัตว์) ข้อเด่นของยุทธศาสตร์นี้คือใช้เวลาที่สั้นที่สุดประมาณ 1-2 ปี ในการให้มีการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในประเทศไทย ใช้เงินลงทุนในการปรับปรุงโรงงานประมาณ 100 ล้านบาทเพื่อให้สามารถผลิตวัคซีนเชื้อเป็นขนาดประมาณ 7.2 ล้านโดสต่อสปีดาร์ นอกจากนี้บุคลากรของกรมปศุสัตว์มีความเชี่ยวชาญในการผลิตวัคซีนด้วยเทคโนโลยีการผลิตในไข่ไก่ฟัก ซึ่งเป็นเทคโนโลยีที่นิยมใช้ในการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในคนในปัจจุบัน ปัจจัยความสำเร็จของยุทธศาสตร์นี้คือ การยอมรับจากผู้บริหาร การประสานงานระหว่างหน่วยงาน และการประกันคุณภาพของวัคซีนที่ผลิตขึ้นมา

### ยุทธศาสตร์ที่ 4: ยุทธศาสตร์การสร้างโรงงานผลิตวัคซีนเพื่อรองรับการระบาดใหญ่

ยุทธศาสตร์นี้เป็นการสร้างโรงงานแห่งใหม่ ซึ่งทำการผลิตทั้งวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลในภาวะปกติและวัคซีนไข้หวัดใหญ่เมื่อมีการระบาดใหญ่ จากข้อมูลที่มีอยู่ หากต้องตัดสินใจเพื่อสร้างโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ทันที เทคโนโลยีการผลิตจากไข่ไก่ฟักน่าจะเป็นเทคโนโลยีที่ประเทศมีโอกาสดำเนินการได้ทันที ประมาณว่าถ้าจะจัดตั้งโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลจากไข่ไก่ฟักในขนาด 10 ล้านโดสจะต้องใช้เงินลงทุนประมาณ 1,800 ล้านบาท การดำเนินการจัดสร้างโรงงานคาดว่าจะต้องใช้เวลา 5 ปีขึ้นไป โดยเมื่อเกิดการระบาดใหญ่ของโรคไข้หวัดใหญ่โรงงานจะเป็นยุทธศาสตร์ถาวรในการประกันความพร้อมของประเทศด้านวัคซีนต่อการระบาดใหญ่ของไข้หวัดใหญ่ได้

ความสัมพันธ์ระหว่างยุทธศาสตร์ทั้ง 4 ด้าน มีดังนี้ ในระยะสั้น ภายใน 1-2 ปีนี้ ยุทธศาสตร์ที่ 1 (ยุทธศาสตร์การซื้อวัคซีนไข้หวัดใหญ่เพื่อการสำรอง) หรือยุทธศาสตร์ที่ 2 (ยุทธศาสตร์การแบ่งบรรจุวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในประเทศ) จะเป็นยุทธศาสตร์ที่สามารถดำเนินการทันที เนื่องจากไม่สามารถทราบได้ว่าจะเกิดการระบาดใหญ่ขึ้นเมื่อไร และหากมีการตัดสินใจและดำเนินการเตรียมตามยุทธศาสตร์ที่ 3 (ยุทธศาสตร์การปรับโรงงานผลิตวัคซีนสัตว์เพื่อการผลิตวัคซีนคนในภาวะฉุกเฉิน) โดยทันที ภายหลังดำเนินการเสร็จ ในระยะกลางหรือตั้งแต่ปีที่ 3 เป็นต้นไป ยุทธศาสตร์ที่ 3 จะเป็นยุทธศาสตร์หลักโดยที่ยุทธศาสตร์ที่ 1 หรือยุทธศาสตร์ที่ 2 จะเป็นยุทธศาสตร์สำรอง ยุทธศาสตร์ที่ 3 จะเป็นยุทธศาสตร์หลักจนกว่าการจัดสร้างโรงงานผลิตวัคซีนแห่งใหม่ตามยุทธศาสตร์ที่ 4 (ยุทธศาสตร์การสร้างโรงงานผลิตวัคซีนเพื่อรองรับการระบาดใหญ่) ดำเนินการเสร็จและพร้อมผลิตวัคซีนและในระยะยาว 5 ปีขึ้นไป หรือโรงงานผลิตวัคซีนแห่งใหม่เริ่มดำเนินการ ยุทธศาสตร์ที่ 4 จะเป็นยุทธศาสตร์หลัก โดยที่ยุทธศาสตร์ที่ 3 จะเป็นยุทธศาสตร์สำรอง

ด้วยการดำเนินการตามยุทธศาสตร์ที่กล่าวข้างต้นอย่างประสานสอดคล้องกันตามระยะเวลาต่างๆ น่าเชื่อว่าประเทศไทยจะมีการเตรียมพร้อมด้านวัคซีนในระดับที่สามารถช่วยเหลือตัวเองได้ กล่าวคือถ้าเกิดการระบาดใหญ่ขึ้นก่อนโรงงานใหม่จะเริ่มผลิตวัคซีนได้ นอกจากวัคซีนที่ทำการสำรองตามยุทธศาสตร์ที่หนึ่งและสองแล้ว ประเทศไทยจะสามารถใช้โรงงานของกรมปศุสัตว์ที่เตรียมการไว้ทำหน้าที่ในการผลิตวัคซีนเชื่อเป็นให้ครอบคลุมประชากรไทยทุกคน คนละหนึ่งโดสได้ในระยะเวลา 9 สัปดาห์หลังจากเริ่มมีการผลิตวัคซีน หรือประมาณ 13 สัปดาห์ภายหลังมีการประกาศการระบาด<sup>1</sup> ถ้าหากการระบาดเกิดขึ้นภายหลังโรงงานใหม่พร้อมผลิตวัคซีน ถ้ามีการใช้โรงงานกรมปศุสัตว์เป็นกำลังสำรองในการผลิตวัคซีนคนในภาวะฉุกเฉิน ควบคู่ไปกับการผลิตหลักจากโรงงานวัคซีนแห่งใหม่ ประมาณว่าภายในระยะเวลา 6 สัปดาห์หลังจากเริ่มมีการผลิตวัคซีนหรือ 10 สัปดาห์ภายหลังมีการประกาศการระบาด ประเทศไทยจะสามารถผลิตวัคซีนเชื่อเป็นได้ครอบคลุมประชากรไทยส่วนใหญ่ได้ นอกจากนี้เรายังมีทางเลือกในการผลิตทั้งวัคซีนเชื่อเป็นสำหรับประชากรส่วนใหญ่และวัคซีนเชื่อตายสำหรับประชากรกลุ่มเสี่ยงเฉพาะในเวลา 8 สัปดาห์หลังจากเริ่มมีการผลิตวัคซีนหรือ 12 สัปดาห์ภายหลังมีการประกาศการระบาด การดำเนินการตามยุทธศาสตร์โดยยุทธศาสตร์เดียว มีประโยชน์ต่อการเตรียมพร้อมด้านวัคซีนไข้หวัดใหญ่กรณีระบาดใหญ่ในระดับหนึ่งทั้งสิ้น แต่ยุทธศาสตร์โดยยุทธศาสตร์หนึ่งเพียงลำพังไม่สามารถตอบสนองต่อความต้องการวัคซีนในภาวะฉุกเฉินได้อย่างครบถ้วน ดังนั้นการดำเนินการเตรียมพร้อมต่อการระบาดใหญ่ของไข้หวัดใหญ่ที่คาดว่าจะมีความรุนแรงและทำให้เกิดการเจ็บป่วย เสียชีวิต และความเสียหายอย่างกว้างขวางนั้น ต้องการการดำเนินการตามยุทธศาสตร์ต่างๆอย่างสอดคล้องประสานกันเป็นอย่างดี ทั้งนี้เพื่อให้สามารถลดความสูญเสีย การเจ็บป่วยของประชากรไทย และรักษาความมั่นคงของประเทศชาติอันเป็นเป้าหมายสูงสุดไว้ได้

<sup>1</sup> สมมุติฐานว่า จะสามารถมี seed virus ที่พร้อมสำหรับการผลิตวัคซีนได้ภายใน 4 สัปดาห์หลังมีการประกาศการระบาด

## Executive Summary

### “National Strategies on Pandemic Influenza Vaccine Preparation for Thailand”

The 2004 unprecedented epidemics of highly pathogenic avian influenza H5N1 among poultry starting in Asia and later spreading to many regions has stimulated concerns on global pandemic influenza. Thai government has taken this threat seriously. In May 2005, Thailand has launched National Strategic Plan for Avian Influenza Control and Influenza Pandemic Preparedness in Thailand, 2005-2007. Research and development is a sub-component of one of seven preparing strategies. Four sub-committees were set up to take care of Pandemic influenza vaccine. One of these committees is responsible for conducting a feasibility analysis of pandemic influenza vaccine preparation.

A working group comprising researchers from various institutions has collaborated to carry out this study. Many approaches were applied for this study such as literature reviews, series of brainstorming, consultation meetings with internal and international experts, mapping facilities, and field visits. A mapping of facilities related to vaccine research and production both for humans and animals covering both private and public organizations indicated that universities had high capacity in research and development phase. The process of influenza vaccine production in pilot and industrial scale was not available locally. However, there are some facilities that can be modified to do some production.

The working group has proposed four strategies on pandemic influenza vaccine preparation as follow :

**Strategy A: Purchasing finished vaccine**

**Strategy B: Filling vaccine from bulk stock**

**Strategy C: Modifying available vaccine plants**

**Strategy D: Building a new vaccine plant:**

**Strategy A and Strategy B** are immediate preparing for pandemic by stockpiling. The coverage of these strategies is to cover frontline national protection. Strategy B was proposed to reduce the bottle-neck problem of vaccine production, to have some cost saving and to promote available filling capacity in the country. However, both strategies may not be applicable in pandemic situation with concerns on the mismatch issue between stockpiled strain and pandemic strain, the unavailability of vaccine supply globally, and the inability to cover all population.

**Strategy C** is on modification of Bureau of Veterinary Biologics (BVB) plant. Similar technology platform (egg-based technology), good infrastructure, skill and experience personnel, shortest time for start-up production, and limited investment are main reasons to propose this plant as a contingency plan for emergency production as global vaccine supply is limited. This plant needs upgrading on downstream process and detailed production process. The potential limitations of this strategy are bureaucratic will and perception, not technical issues. This option is valued for thorough evaluation as a security back-up while a new production plant is not available.

**Strategy D** on building a new vaccine plant is a long-term strategy for national security on pandemic influenza vaccine self-reliance. With available information and accessibility of technology, egg-based technology was proposed to be technology platform for this new production plant. Scale of production was proposed based on the number of doses needed during the pandemic situation, economy of investment scale, and economic evaluation of seasonal influenza vaccine. Issues on management, organization structure and staffing, main equipments of production process, crude estimation of investment and timeframe of establishing new plant were discussed. Critical success factors including continuous supply chain of raw material (eggs), research and development, human resource preparation, and preparation for technology transfer were proposed.

In addition to this, key issues on Good manufacturing Practice (GMP) and Fast Track Registration were herein discussed in detail. Lastly, the report was finalised on issue of the relationships among the four strategies. Strategy A on purchasing finished vaccine and Strategy B on filling the bulk stock was temporary strategy for short-term period. Strategy C was the plan for medium-term period while waiting for Strategy D to be ready to be long-term security tool for the country. However, after the new plant was available, Strategy C could also function as a back-up capacity to Strategy D to increase vaccine availability for the whole population of in emergency period. As none of the four strategies was a perfect strategy for all periods of time, therefore selecting the right combination of all four strategies was the critical point for Pandemic vaccine preparation. All strategies shall be implemented in proper timeframe with good coordination from relevant stakeholders in order to achieve mission on the better preparation for protecting Thai people from the coming Pandemics.

## กระบวนการจัดทำข้อเสนอเชิงนโยบาย

การจัดทำเอกสารข้อเสนอเชิงนโยบาย เรื่อง “ยุทธศาสตร์การเตรียมพร้อมด้านวัคซีนให้ทั่วไใหญ่ กรณีเกิดการระบาดใหญ่ของประเทศไทย” นี้ เป็นการรวบรวมข้อมูลทางวิชาการในด้านต่างๆ และการวิเคราะห์ข้อมูลร่วมกัน ดังนั้นในการได้มาซึ่งข้อมูลที่ครบถ้วนและถูกต้องนั้น อาศัยกระบวนการต่างๆ ในการจัดทำเอกสาร ได้แก่ การประชุมคณะทำงาน การประชุมผู้เชี่ยวชาญและผู้เกี่ยวข้อง การเข้าร่วมประชุมวิชาการในต่างประเทศ และการเข้าเยี่ยมชมโรงงานวัคซีนทั้งในและต่างประเทศ

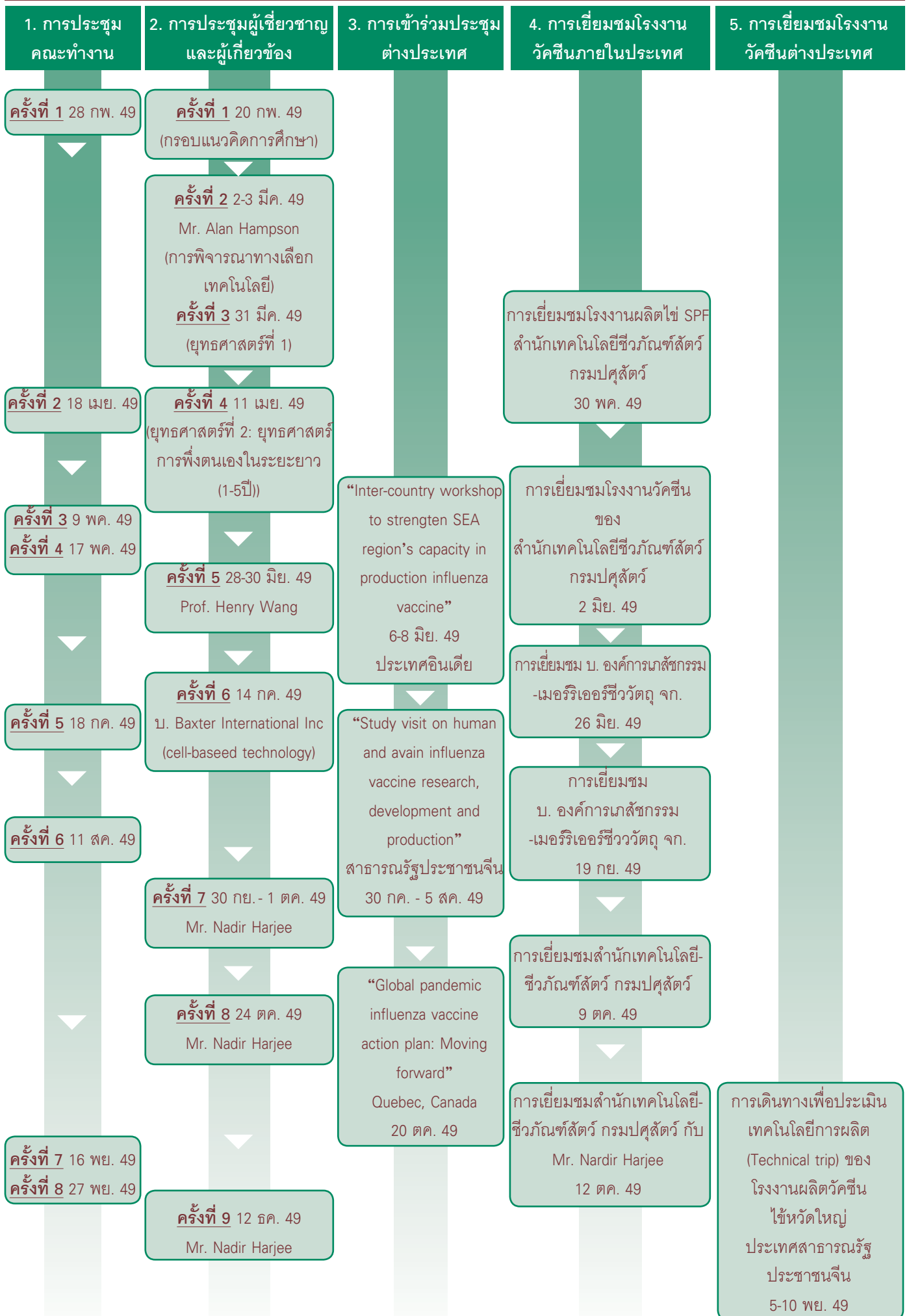
เนื่องจากในขณะที่ยังไม่มีข้อมูลที่เพียงพอในการเขียนเอกสารฉบับนี้ จึงจำเป็นต้องจัดประชุมคณะทำงานร่วมกับผู้เชี่ยวชาญทั้งในและต่างประเทศและผู้เกี่ยวข้องเพื่อเป็นการระดมสมองและให้ได้ข้อมูลทางวิชาการ ความรู้ และข้อคิดเห็น ทั้งนี้การประชุมผู้เชี่ยวชาญและผู้เกี่ยวข้องมีการจัดหลายครั้ง และมีหัวข้อในการประชุมที่แตกต่างไปในแต่ละครั้งเพื่อให้ได้ข้อมูลที่ครบถ้วนและครอบคลุมทุกหัวข้อที่เกี่ยวข้องในการเขียนเอกสารของคณะทำงาน

นอกจากนั้น คณะทำงานต้องเข้าร่วมประชุมวิชาการในต่างประเทศ ในหัวข้อที่เกี่ยวกับโรงงานวัคซีน ซึ่งทำให้ได้รับข้อมูลที่มีความทันสมัย และมีการแลกเปลี่ยนความรู้และข้อคิดเห็นจากผู้เชี่ยวชาญในด้านต่างๆ อีกด้วย

และอีกกระบวนการหนึ่งที่มีความสำคัญคือ การเข้าเยี่ยมชมโรงงานวัคซีนทั้งในและต่างประเทศ เพื่อให้คณะทำงานได้เข้าใจในกระบวนการผลิตวัคซีน รวมถึงศักยภาพในการผลิตของโรงงานแต่ละแห่งทั้งภาครัฐและเอกชน ของทั้งในประเทศและต่างประเทศ รวมทั้งโรงงานวัคซีนสัตว์ที่มีประสบการณ์ในการผลิตวัคซีนมาเป็นเวลานาน และคณะทำงานยังได้แลกเปลี่ยนข้อมูลกับเจ้าหน้าที่ผู้มีประสบการณ์ของโรงงานเหล่านั้นด้วย

จากกระบวนการจัดทำเอกสารดังกล่าวนี้ คณะทำงานได้สรุปข้อมูลสำคัญและนำเสนอข้อเสนอเชิงนโยบายเพื่อเป็นข้อมูลประกอบในการตัดสินใจในระดับนโยบายที่เหมาะสมกับบริบทของประเทศไทยต่อไป

กระบวนการจัดทำข้อเสนอเชิงนโยบาย ระหว่างเดือนกุมภาพันธ์-ธันวาคม 2549





1

## บทที่ 1 บทนำและกรอบแนวคิดการจัดทำยุทธศาสตร์

- แนวคิดในการจัดทำข้อเสนอเชิงนโยบาย
- ข้อมูลจำเพาะของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล  
และวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในช่วงการระบาดใหญ่
- สถานภาพโครงสร้างพื้นฐานในการผลิตวัคซีนระดับวิจัย  
ระดับกึ่งอุตสาหกรรม และระดับอุตสาหกรรม
- กรอบยุทธศาสตร์ของประเทศไทย



# บทที่ 1 บทนำและกรอบแนวคิดการจัดทำยุทธศาสตร์

## บทที่ 1 บทนำและกรอบแนวคิดการจัดทำยุทธศาสตร์

- 1.1 แนวคิดในการจัดทำข้อเสนอเชิงนโยบาย
- 1.2 ข้อมูลเฉพาะของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล และวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในช่วงการระบาดใหญ่
- 1.3 สถานภาพโครงสร้างพื้นฐานในการผลิตวัคซีนระดับวิจัย ระดับกึ่งอุตสาหกรรม และระดับอุตสาหกรรม
- 1.4 กรอบยุทธศาสตร์การเตรียมพร้อมด้านวัคซีนไข้หวัดใหญ่ กรณีเกิดการระบาดใหญ่ของประเทศไทย

### 1.1 แนวคิดในการจัดทำข้อเสนอเชิงนโยบาย

โรคไข้หวัดใหญ่เกิดจากไวรัสไข้หวัดใหญ่ (influenza virus) ที่อยู่ในสกุล *Orthomyxoviridae* ไวรัสไข้หวัดใหญ่มีสารพันธุกรรมแบบอาร์เอ็นเอสายเดี่ยวเส้นลบ (negative sense - single strand RNA) สามารถแบ่งชนิดของไวรัสไข้หวัดใหญ่ได้เป็น 3 ชนิด คือ ชนิด A B และ C ไวรัสที่สามารถก่อโรคในมนุษย์ได้บ่อยและรุนแรง คือ ชนิด A โดยมีลักษณะทางคลินิกที่สำคัญคือ มีไข้สูงแบบทันทีทันใด ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ อ่อนเพลีย ชนิด B ทำให้เกิดการระบาดในพื้นที่ระดับภูมิภาค ส่วนชนิด C มักเป็นการติดเชื้อที่แสดงอาการอย่างอ่อนหรือไม่แสดงอาการ และไม่ทำให้เกิดการระบาด ยีนของไวรัสไข้หวัดใหญ่มีจำนวนทั้งหมด 8 ชิ้นย่อย (segmented genome) ถอดรหัสได้โปรตีนทั้งหมด 10 ชนิด คือ PB2, PB1, PA, HA, NP, NA, M1, M2, NS1 และ NS2 ดังรายละเอียดแสดงในรูปที่ 1.1 ในจำนวนนี้มีโปรตีนแอนติเจนซึ่งอยู่บนผิวไวรัสอยู่ 3 ชนิด คือ HA, NA และ M2 ไวรัสไข้หวัดใหญ่ยังสามารถแบ่งได้เป็นสายพันธุ์ย่อยตามชนิดของโปรตีนแอนติเจน 2 ตัว คือ HA และ NA ซึ่งมีจำนวน 16 และ 9 ชนิดย่อยตามลำดับ แต่มีเพียงแค่สายพันธุ์ H1, H2 และ H3 เท่านั้นที่มีรายงานการก่อโรคในมนุษย์ ถ้าไม่นับรวมการอุบัติใหม่ของไข้หวัดนกในมนุษย์ที่พบการติดเชื้อไข้หวัดนกสายพันธุ์ H5, H7 และ H9 ในขณะที่ทุกสายพันธุ์สามารถพบการติดเชื้อได้ในนกน้ำ

การระบาดของไข้หวัดใหญ่ มีทั้งการระบาดในท้องถิ่น (endemic) ซึ่งมักเกิดทุก 1-3 ปี และการระบาดใหญ่ทั่วโลก (pandemic) ซึ่งพบทุก 10-40 ปี เกิดจากการที่เชื้อมี antigenic shift กล่าวคือมีการแลกเปลี่ยนชิ้นของยีนกันของไวรัสที่พบในคนและในสัตว์หลายชนิด เช่น สุกร สัตว์ปีก ม้า เป็นต้น เมื่อมีไวรัสชนิดย่อยใหม่เกิดขึ้นและสามารถทำให้เกิดการเจ็บป่วยในคนและแพร่ระบาดจากคนหนึ่งไปสู่อีกคนหนึ่ง เนื่องจากประชากรทั่วโลกยังไม่มีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสชนิดใหม่นี้ โรคจะกระจายไปอย่างรวดเร็วในทุกกลุ่มอายุทำให้เกิดการระบาดไปทั่วโลกได้

### ประวัติการระบาดใหญ่ของไข้หวัดใหญ่ในอดีต และแนวโน้มการระบาดใหญ่ในอนาคต

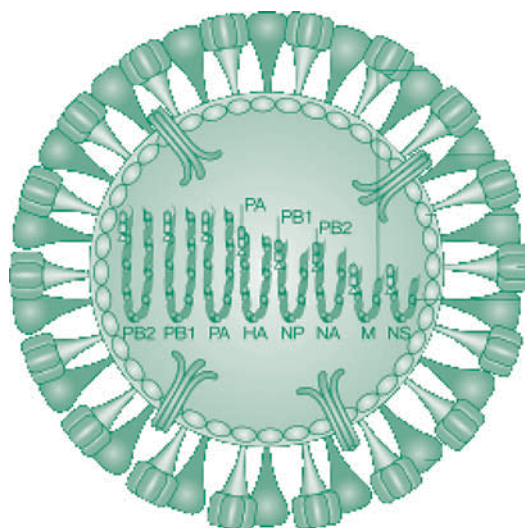
ในช่วงศตวรรษที่ผ่านมา การระบาดใหญ่ของโรคไข้หวัดใหญ่ (pandemic influenza) เกิดขึ้นมาแล้ว 3 ครั้ง เกิดจากเชื้อไวรัสชนิด A ทั้งสิ้น แต่แต่ละครั้งทำให้มีผู้เสียชีวิตเป็นจำนวนมาก และก่อให้เกิดความสูญเสียทางเศรษฐกิจและสังคมอย่างมหาศาล โดยครั้งที่ร้ายแรงที่สุดคือ Spanish flu เกิดขึ้นในปี พ.ศ. 2461 – 2462 (ค.ศ. 1918 - 1919) สาเหตุเกิดจากไวรัส H1N1 ทำให้มีผู้เสียชีวิตมากถึง 40 ล้านคนทั่วโลก ซึ่งเป็นจำนวนที่มากกว่าผู้เสียชีวิตจากสงครามโลกครั้งที่ 1 (รูปที่ 1.2) การระบาดใหญ่ครั้งที่ 2 เกิดขึ้นในปี พ.ศ. 2500 – 2501 (ค.ศ. 1957 - 1958) เป็นที่รู้จักกันในนาม Asian flu เกิดจากไวรัส H2N2 มีผู้เสียชีวิตทั่วโลกราว 1 แสนคน และการระบาดใหญ่ครั้งที่ 3 เกิดขึ้นในปี พ.ศ. 2511 – 2512 (ค.ศ. 1968 - 1969) มีผู้เสียชีวิตราว 7 แสนคนทั่วโลก ซึ่งการระบาดใหญ่ทั้ง 3 ครั้งนี้มีข้อสันนิษฐานว่าเกิดจากไวรัสไข้หวัดใหญ่ในสัตว์

องค์การอนามัยโลก หรือ World Health Organization (WHO) ได้จัดระดับเกณฑ์วัดความเสี่ยงในการเกิดการระบาดใหญ่ของไข้หวัดใหญ่ออกเป็น 6 ระดับ (ดังแสดงในรูปที่ 1.3) ดังนี้

- ระดับที่ 1** เกิดเชื้อไวรัสสายพันธุ์ใหม่ในสัตว์ แต่ไม่มีความเสี่ยงต่อคน
- ระดับที่ 2** ไม่พบการติดเชื้อในคน แต่มีความเสี่ยงของการติดเชื้อในคน
- ระดับที่ 3** เกิดการติดเชื้อในคน แต่ไม่มีการติดต่อจากคนสู่คน
- ระดับที่ 4** เกิดการติดเชื้อจากคนสู่คน แต่จำกัดอยู่ในวงแคบ
- ระดับที่ 5** เกิดการติดเชื้อจากคนสู่คนมากขึ้น มีการระบาดเพิ่มขึ้น
- ระดับที่ 6** เกิดการระบาดใหญ่จากคนสู่คน

ขณะนี้ สถานการณ์การติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ H5N1 ทั่วโลกถูกจัดอยู่ในระดับ 3 คือ มีการติดเชื้อ H5N1 ในคน แต่ยังไม่มีการติดต่อจากคนสู่คน ส่วนประเทศอินโดนีเซียถูกจัดอยู่ในระดับ 4 เนื่องจากมีรายงานว่ามี การติดต่อจากคนสู่คนในวงจำกัด

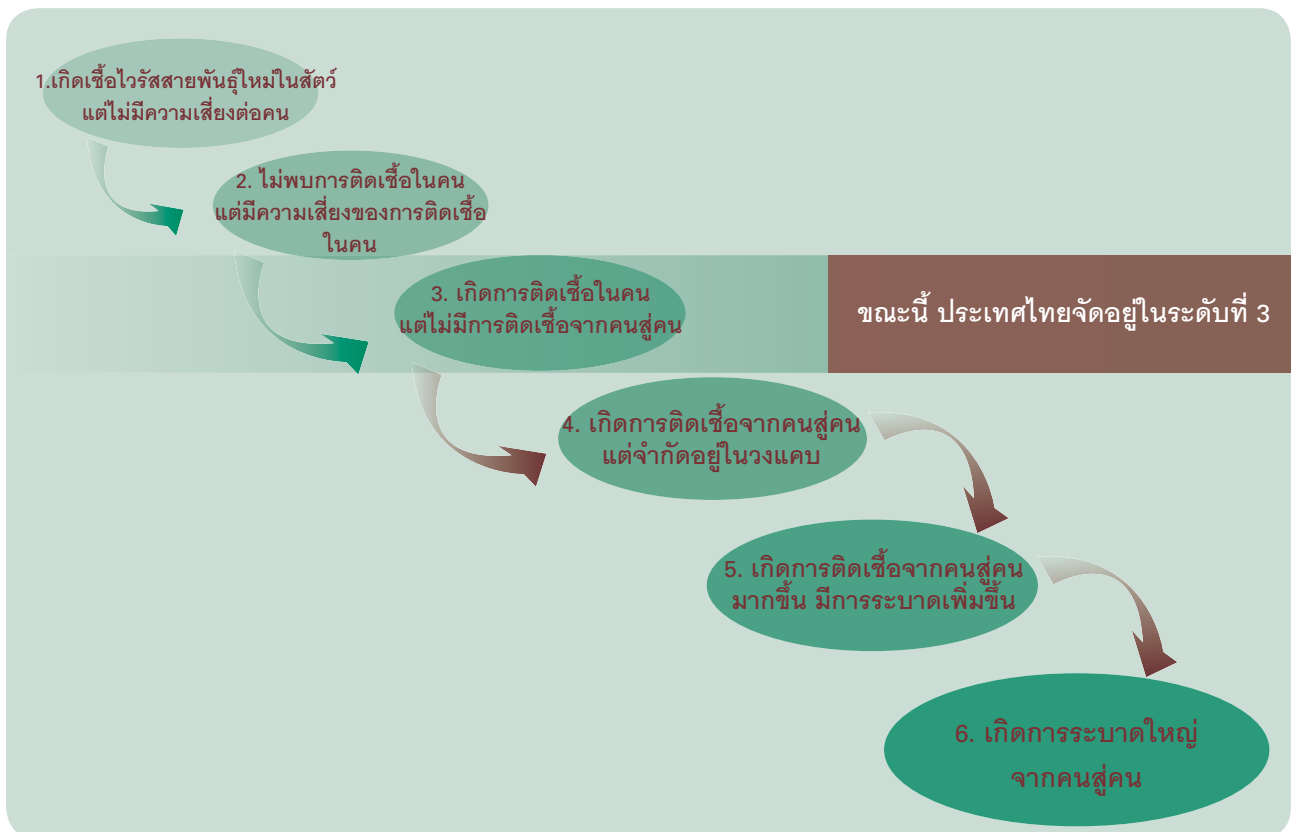
เนื่องจากการว่างเว้นจากการระบาดใหญ่มาเป็นเวลากว่า 30 ปี แล้ว และในช่วง 2-3 ปีที่ผ่านมาเกิดการระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่ในสัตว์ปีกที่เกิดจากไวรัสชนิด เอ subtype H5N1 และมีรายงานการติดต่อจากสัตว์ปีกสู่คน และการติดต่อจากคนสู่คน แม้จะเกิดเป็นวงจำกัด เนื่องจากเป็นที่ทราบกันดีว่าไวรัสไข้หวัดใหญ่สามารถกลายพันธุ์ผ่านทางกลไก antigenic drift (ชนิดของแอนติเจนไม่เปลี่ยน) ทำให้ต้องมีการปรับสูตรของวัคซีนไข้หวัดใหญ่อยู่ทุกปี เนื่องจากวัคซีนที่ใช้อาจไม่สามารถคุ้มกันไวรัสที่ HA มีความแตกต่างจากที่อยู่ในสูตรวัคซีนได้ นอกจากนี้การกลายพันธุ์ของไวรัสไข้หวัดใหญ่ผ่านกลไก antigenic shift (ชนิดของแอนติเจนเปลี่ยน) ที่เกิดจากการแลกเปลี่ยนชิ้นส่วนของไวรัสไข้หวัดใหญ่ต่างชนิด อาจทำให้เกิดเชื้อไข้หวัดใหญ่ที่มีศักยภาพเพียงพอที่จะก่อการระบาดไปทั่วโลก (pandemic influenza) ได้ภายในระยะเวลาไม่กี่เดือน ซึ่งถ้าหากเกิดการระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่ขึ้นจะกลายเป็นการระบาดใหญ่ของโลกครั้งที่ 4 ที่เกิดจากเชื้อไวรัสที่มนุษย์ยังไม่เคยมีภูมิคุ้มกันมาก่อน ดังนั้นมนุษย์ทุกเพศ ทุกวัยจึงมีโอกาสติดเชื้อได้เท่ากัน และเกิดการระบาดใหญ่ขึ้นทั่วโลก



รูปที่ 1.1 ภาพตัดขวางของอนุภาคไวรัสไข้หวัดใหญ่ แสดงแอนติเจนภายนอก และ จีโนมทั้ง 8 ท่อนยีน



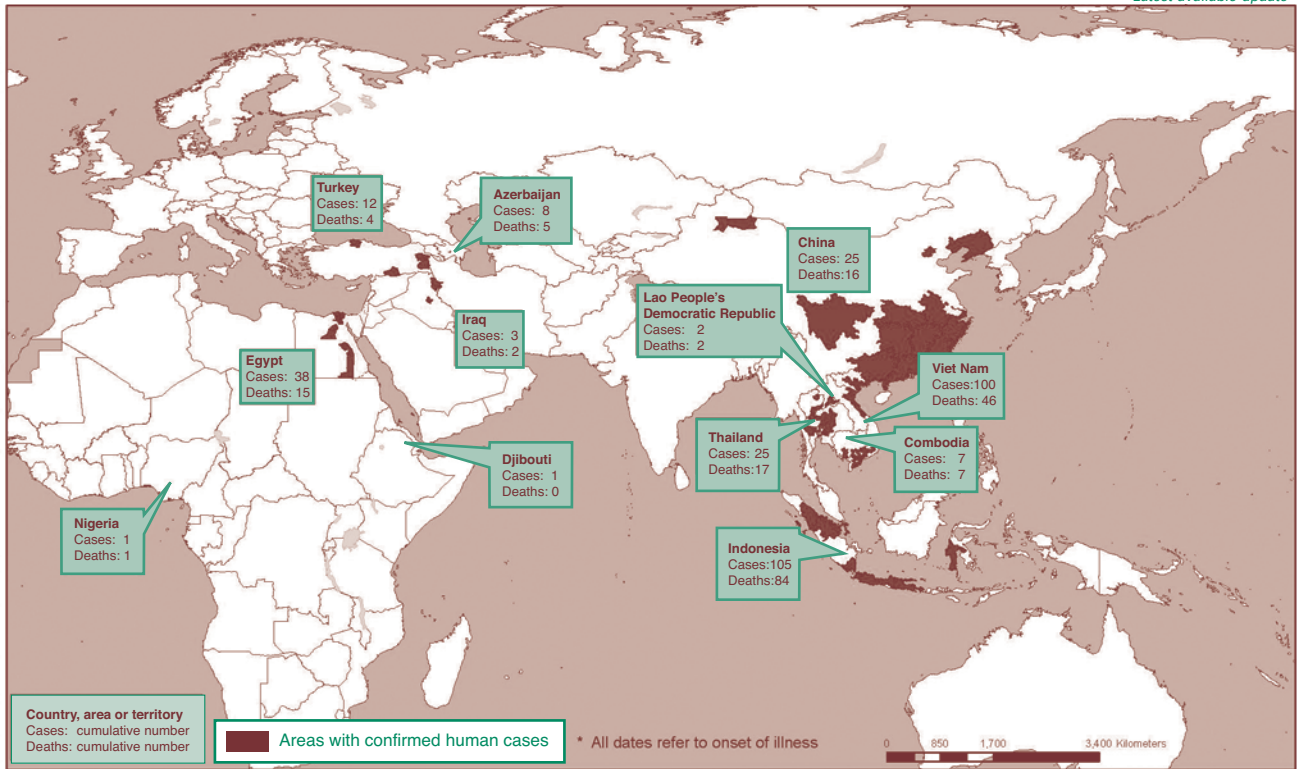
รูปที่ 1.2 Spanish flu (1918-1919) มีผู้เสียชีวิต 40 ล้านคนทั่วโลก



รูปที่ 1.3 ระดับความเสี่ยงในการเกิดการระบาดใหญ่ของไข้หวัดใหญ่ (อ้างอิงจาก <http://www.who.int>)

Areas with confirmed human cases of H5N1 avian influenza since 2003\*

Status as of 31 August 2007  
Latest available update



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: WHO / Map Production: Public Health Mapping and GIS  
Communicable Diseases (CDS) World Health Organization

© WHO 2007. All rights reserved

รูปที่ 1.4 แผนที่โลกรายงานการติดเชื้อไวรัส H5N1 ในคน ตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2546 – 31 สิงหาคม 2550 (อ้างอิงจาก <http://www.who.int>)

### การคาดการณ์ผลกระทบทางเศรษฐกิจและสังคมของการระบาดใหญ่ของไข้หวัดใหญ่

หากเกิดการระบาดใหญ่ของโรคไข้หวัดใหญ่ขึ้นจะก่อให้เกิดการเสียชีวิตของคนเป็นจำนวนมาก และคาดการณ์ว่าจะก่อให้เกิดความสูญเสียทางเศรษฐกิจและสังคมอย่างมหาศาล เนื่องจากจะมีคนจำนวนมากที่ป่วยและเสียชีวิตด้วยโรคไข้หวัดใหญ่ ทำให้เกิดภาวะการขาดแคลนแรงงานจนก่อให้เกิดความเสียหายต่อระบบการผลิต การขนส่ง และการติดต่อสื่อสาร รวมทั้งบุคลากรทางการแพทย์ และสาธารณสุขด้วย ซึ่งมีการคำนวณจากผู้เชี่ยวชาญด้านระบาดวิทยาว่า จะมีผู้เสียชีวิตทั่วโลกมากกว่า 30 ล้านคน และอาจมีการระบาดหนักติดต่อกันนานถึง 6 เดือน นอกจากนั้นจะเกิดการแพร่กระจายของโรคอย่างรวดเร็วเนื่องมาจากการเดินทางของคนเป็นจำนวนมาก ยาต้านไวรัสและวัคซีนที่มีอยู่ไม่เพียงพอ รวมทั้งขาดแคลนอุปกรณ์และบุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุข ซึ่งบุคลากรส่วนหนึ่งอาจป่วยและไม่สามารถทำงานได้ ทำให้ผู้คนล้มตายเป็นจำนวนมาก เกิดความสูญเสียทางเศรษฐกิจอย่างมหาศาล ดังนั้นเพื่อเตรียมพร้อมรับมือกับการเกิดการระบาดใหญ่ องค์การอนามัยโลกได้ออกมาเตือนทุกประเทศทั่วโลกให้มีแผนเตรียมพร้อมการระบาดใหญ่ที่อาจเกิดขึ้น

ในประเทศไทย จากการคาดการณ์ขั้นต่ำหากเกิดการระบาดใหญ่ของโรคไข้หวัดใหญ่ จะมีผู้ติดเชื้อประมาณ 6,500,000 คน (ร้อยละ 10 จากประชากรทั้งหมด) และอาจมีผู้เสียชีวิต ประมาณ 65,000 คน (ร้อยละ 1) (นพ.ศุภมิตร ชุณหสวัณ, การสัมมนาวิชาการ Influenza Inter-Pandemic Preparedness Plan Episode III, ภูเก็ต, 2549) และหากจะเปรียบเทียบกับเกิดการระบาดของโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรงหรือ SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) ในปี พ.ศ. 2546 (ค.ศ. 2003) ที่เกิดขึ้นในประเทศจีน เวียดนาม ฮองกง และรัฐไทรอนโด ประเทศแคนาดา นำเอาข้อมูลมาคาดการณ์ผลกระทบทางเศรษฐกิจและสังคม โรค SARS ทำให้มีผู้ป่วย 8,000 คน และผู้เสียชีวิตรวม 800 คน เกิดการหยุดชะงักของธุรกิจต่างๆ เช่น การท่องเที่ยว การเดินทาง การค้าขาย โรงแรม ร้านอาหาร รวมถึงกระบวนการผลิตต่างๆ ด้วย เกิดการขาดแคลนแรงงาน ทำให้มีผลกระทบต่อเศรษฐกิจของโลกประมาณ 18 พันล้านเหรียญสหรัฐ หรือคิดเป็นประมาณ 0.6% ของค่า GDP (Global Development Finance, การพัฒนาด้านการเงินของโลก) นอกจากนั้น Asian Development Bank (ADB) มีการศึกษาว่าหากเกิดการระบาดใหญ่ของโรคไข้หวัดใหญ่ในสถานการณ์ไม่รุนแรงมาก จะทำให้มีอัตราการป่วย 20% และมีอัตราการเสียชีวิต 0.5% การศึกษาพบว่าผลกระทบทางเศรษฐกิจของทวีปเอเชียอยู่ระหว่าง 110-300 พันล้านเหรียญสหรัฐ ประกอบกับมีความเสี่ยงสูงที่ทำให้การเติบโตทางเศรษฐกิจหยุดตัวลง นั้นหมายถึงตลาดการค้าขายสินค้าและบริการของโลกจะลดลงถึง 14% ซึ่งเท่ากับ 2.5 ล้านล้านเหรียญสหรัฐ (Asian Development Bank, 2006)

สำหรับประเทศไทย ข้อมูลของสำนักงานเศรษฐกิจการคลังที่ได้ศึกษาเรื่องผลกระทบของใช้หวัดนกต่อเศรษฐกิจไทย ได้รายงานเมื่อวันที่ 28 มีนาคม 2548 ได้วิเคราะห์ผลกระทบของการแพร่ระบาดของใช้หวัดนกต่อระบบเศรษฐกิจของไทย เปรียบเทียบเป็น 2 กรณี คือ 1. สัตว์สู่คน และ 2. คนสู่คน โดยใช้สมมติฐานที่สำคัญ ดังนี้

1. การส่งออกเนื้อไก่เป็นไปตามปี 2548 ของสมาคมผู้ผลิตไก่เพื่อส่งออกไทย
2. ผลกระทบต่อการท่องเที่ยวของไทยในกรณีที่เกิดโรคระบาดระหว่างมนุษย์ เป็นเช่นเดียวกับการระบาดของ SARS ในปี 2546

**ตารางที่ 1.1** ตารางผลกระทบต่อภาพรวมเศรษฐกิจไทย (สำนักงานเศรษฐกิจการคลัง, 2548)

| การเปลี่ยนแปลง                           | ปี 2548 กรณีที่ 1                       | ปี 2548 กรณีที่ 2                             |
|------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 1. อัตราการขยายตัวทางเศรษฐกิจ            | ลดลง 0.20-0.25%                         | ลดลง 0.25-0.35%                               |
| 2. การบริโภคเนื้อไก่ภายในประเทศ          | ชะลอตัวเล็กน้อย                         | เช่นเดียวกับกรณีที่ 1                         |
| 3. การส่งออกเนื้อไก่                     | ตลาดเนื้อไก่แปรรูปแทนที่เนื้อไก่แช่แข็ง | เช่นเดียวกับกรณีที่ 1                         |
| 4. ดุลบริการ (การท่องเที่ยว)             | ไม่ส่งผล                                | นักท่องเที่ยวลดลงเช่นเดียวกับการระบาดของ SARS |
| 5. ดุลการคลัง<br>(เงินช่วยเหลือและชดเชย) | เงินช่วยเหลือมาจากงบกลาง                | เช่นเดียวกับกรณีที่ 1                         |

จากเอกสารการประชุมเรื่อง Avian and Human Pandemic Influenza – Economic and Social Impacts ของธนาคารโลก ที่สำนักงานใหญ่ WHO (8 พ.ย. 2548) กล่าวว่า เนื่องจากขณะนี้ยังไม่มีรายละเอียดของการศึกษาเรื่องมูลค่าความเสียหายอันเกิดจากการระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่ในระดับทั่วโลก แต่สามารถอ้างอิงถึงข้อมูลการศึกษาของประเทศสหรัฐอเมริกาในปี 1999 ศึกษาถึงผลกระทบทางเศรษฐกิจและสังคมจากการเกิดโรคระบาดใหญ่ของโรคไข้หวัดใหญ่ (โดยอาศัยข้อมูลของการระบาดของโรคอื่นที่ระบาดหลังจากเกิดสงครามโลกครั้งที่ 2) ประมาณว่าจะมีผู้เสียชีวิต 1 - 2 แสนคนในประเทศสหรัฐอเมริกา ผลจากอัตราการตายและอัตราการป่วย ทำให้มีความเกี่ยวข้องกับการสูญเสียทางเศรษฐกิจถึง 100-200 ล้านล้านเหรียญสหรัฐ (จากมูลค่าของเหรียญสหรัฐ ปี พ.ศ. 2547) หากคำนวณผลกระทบทางเศรษฐกิจของประเทศสหรัฐอเมริกามีมูลค่าการสูญเสียรวมทั้งผลกระทบทางเศรษฐกิจและสังคม 71.3 - 166.5 ล้านล้านเหรียญสหรัฐ และเมื่อคำนวณผลกระทบทางเศรษฐกิจจากประเทศที่พัฒนาแล้วทั้งหมดมีความสูญเสียถึง 550 ล้านล้านเหรียญสหรัฐ ซึ่งหากรวมประเทศที่กำลังพัฒนาจะมีผลกระทบทางเศรษฐกิจที่สูงกว่านี้ เนื่องจากศักยภาพในด้านสาธารณสุขต่ำ ทำให้มีอัตราการป่วยและเสียชีวิตที่สูงกว่าประเทศที่พัฒนาแล้ว

ในส่วนของประเทศไทยมีการประเมินค่าใช้จ่ายทางตรงเมื่อเกิดการระบาดของไข้หวัดใหญ่ในปี พ.ศ. 2551-2553 โดยสำนักพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ ได้ประมาณการความสูญเสียโดยตรง อันเกิดจากการระบาดของไข้หวัดใหญ่ไว้สูงถึง 4.4-47.2 พันล้านบาท ทั้งนี้ไม่ได้นับรวมจากผลกระทบด้านต่างๆ ของการระบาดที่มีต่อเศรษฐกิจและสังคม เช่น การท่องเที่ยว ความวุ่นวายทางสังคม การเสียชีวิตในกลุ่มประชากรที่มีอายุน้อย ผู้สูงอายุ และผู้มีโรคประจำตัว แม้ว่าโรคไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลจะไม่ทำให้เกิดผลกระทบที่ชัดเจน แต่การระบาดใหญ่ของไข้หวัดใหญ่คาดว่าจะทำให้เกิดความเสียหายอย่างใหญ่หลวงและกว้างขวาง การประมาณการผลกระทบนี้บางส่วนช่วยในการตัดสินใจว่าประเทศไทยควรดำเนินการเตรียมการเพื่อให้สามารถพึ่งพาตัวเองด้านวัคซีน เพื่อให้เกิดความเชื่อมั่นว่าจะมีวัคซีนไข้หวัดใหญ่เพียงพอสำหรับใช้ภายในประเทศในภาวะฉุกเฉิน (วิโรจน์, 2548)

## แผนการเตรียมพร้อมต่อการระบาดของไข้หวัดใหญ่ และมาตรการในการป้องกันการระบาดใหญ่

องค์การอนามัยโลก (WHO) ได้ตระหนักถึงความเสี่ยงอันจะเกิดจากการระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่ จึงได้มีแผนการเตรียมพร้อมรับมือการระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่ขึ้น (WHO global influenza preparedness plan) เพื่อเป็นการลดอัตราการเสียชีวิตและผลกระทบทางเศรษฐกิจและสังคม ซึ่งขณะนี้หลายประเทศทั่วโลกได้มีแผนยุทธศาสตร์ระดับชาติเพื่อเตรียมพร้อมรับมือและมาตรการป้องกันการระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่ ทั้งกลุ่มประเทศยุโรป สหรัฐอเมริกา ญี่ปุ่น ประเทศในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ รวมถึงประเทศไทย และประเทศที่พบว่ามีการระบาดของโรคไข้หวัดนก

ประเทศไทยมีการจัดทำแผนยุทธศาสตร์แก้ไขปัญหไข้หวัดนก และแผนยุทธศาสตร์แก้ไขปัญหการระบาดของไข้หวัดใหญ่ ปี พ.ศ. 2548-2550 เป็นกรอบความร่วมมือดำเนินการของหน่วยงานต่างๆ ที่เกี่ยวข้องในการจัดทำแผนปฏิบัติงาน จัดหางบประมาณ และดำเนินการเพื่อเตรียมรับมือกับการระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่ ให้บรรลุวัตถุประสงค์ในการป้องกัน การลดการป่วยและตาย การเตรียมพร้อมในการดูแลผู้ป่วย ตลอดจนเป็นแนวทางในการประสานการดำเนินงานของหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง และให้ระบบบริการสาธารณสุขของประเทศดำเนินไปอย่างเป็นปกติ ลดผลกระทบทางเศรษฐกิจและสังคมอันเนื่องมาจากการระบาดใหญ่ ของโรคไข้หวัดใหญ่ โดยได้จัดทำยุทธศาสตร์การเตรียมพร้อมรับการระบาดของไข้หวัดใหญ่ ดังนี้

1. ยุทธศาสตร์การเฝ้าระวังโรค
2. ยุทธศาสตร์การเตรียมเวชภัณฑ์ วัสดุ อุปกรณ์ที่จำเป็น
3. ยุทธศาสตร์การเตรียมความพร้อมควบคุมการระบาดฉุกเฉิน
4. ยุทธศาสตร์การประชาสัมพันธ์สร้างความรู้และความเข้าใจแก่ประชาชน และชุมชน
5. ยุทธศาสตร์การบริหารจัดการแบบบูรณาการ

ในส่วนของยุทธศาสตร์การเตรียมเวชภัณฑ์ วัสดุ อุปกรณ์ที่จำเป็นนั้น เครื่องมือที่ให้ผลดีที่สุดในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ คือ วัคซีน อย่างไรก็ตามวัคซีนสำหรับการระบาดใหญ่มีความแตกต่างจากวัคซีนที่ใช้ป้องกันโรคประจำปีเพราะจะเริ่มผลิตเมื่อทราบสายพันธุ์ที่เป็นสาเหตุของการระบาดใหญ่ ซึ่งระยะเวลาที่ใช้ในการพัฒนาวัคซีนใหม่ในภาวะปกติใช้เวลาไม่น้อยกว่า 6 เดือน แต่อย่างไรก็ตามในช่วงต้นของการระบาดใหญ่มักจะยังไม่มีวัคซีนใช้ จึงมีความจำเป็นในการป้องกันโรคในช่วงต้น เช่น การใช้มาตรการทางสาธารณสุขต่างๆ รวมทั้งยาต้านไวรัส ซึ่งมีปริมาณจำกัดและราคาแพง จึงต้องมีการเตรียมการล่วงหน้า และจำเป็นต้องเร่งสร้าง ศักยภาพในการผลิตหรือจัดหาวัคซีนและยาต้านไวรัสโดยเร็ว

## บทบาทของวัคซีนต่อการควบคุมการระบาดใหญ่

เครื่องมือที่ให้ผลดีที่สุดในการป้องกันการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ คือวัคซีน วัคซีนมีบทบาทสำคัญในการลดความรุนแรงของการระบาด ลดอัตราการป่วยและตาย โดยเฉพาะในกลุ่มเสี่ยง ได้แก่ เด็ก ผู้ที่มีร่างกายอ่อนแอมีโรคประจำตัว ผู้มีภูมิต้านทานต่ำ และผู้สูงอายุ) นอกจากการช่วยบรรเทาความสูญเสียจากการระบาดตามปกติในแต่ละปีแล้ว วัคซีนยังเป็นเครื่องมือที่สำคัญอย่างยิ่งในการช่วยควบคุมและลดความสูญเสียที่จะเกิดขึ้นในกรณีเกิดการระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่ ในปัจจุบันองค์การอนามัยโลกสนับสนุนให้มีการใช้วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่มากขึ้น เพื่อเพิ่มความเข้าใจและความพร้อมของประชาชน บุคลากร สถานบริการ และระบบงานต่อการกระจายวัคซีน และเพื่อกระตุ้นให้มีการขยายกำลังการผลิตวัคซีนให้มากขึ้น

วัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลมีความจำเป็นต้องผลิตใหม่ทุกปี เพื่อให้สอดคล้องกับสายพันธุ์ของไวรัสที่เกิดการกลายพันธุ์ได้ง่าย โดยวัคซีนที่ผลิตได้และใช้อยู่ในปัจจุบันเป็นวัคซีนแบบ Trivalent ซึ่งผู้ผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ประจำปีส่วนใหญ่จะอยู่ในประเทศพัฒนาแล้วแถบทวีปยุโรปและอเมริกาเหนือ และหากคำนวณปริมาณวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในช่วงการระบาดใหญ่จากความสามารถในการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลแล้ว พบว่าสามารถผลิตวัคซีนได้เพียง 350 ล้านโดสปี เท่านั้น ในขณะที่จำนวนประชากรโลกมีมากถึง 6,500 ล้านคน

## 1.2 ข้อมูลจำเพาะของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล และวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในช่วงการระบาดใหญ่

### 1.2.1 สถานภาพปัจจุบัน และการพัฒนาเทคโนโลยีการผลิต

โรคไข้หวัดใหญ่เป็นโรคที่พบบ่อยและก่อโรคได้ทุกเพศ ทุกอายุ เนื่องจากภูมิคุ้มกันที่เกิดจากการฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่นั้นมีอายุสั้นเพราะเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่มีการกลายพันธุ์เล็กน้อย (Antigenic drift) เป็นประจำทุกปี ดังนั้นบุคคลที่อยู่ในกลุ่มเสี่ยงเป็นกลุ่มที่ได้รับคำแนะนำให้ฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ป้องกันทุกปี เนื่องจากเชื้อไข้หวัดใหญ่ชนิด A อาจมีการผสมกับไวรัสไข้หวัดนกและกลายพันธุ์เป็นไวรัสสายพันธุ์ใหม่ที่มีการเปลี่ยนแปลงสารพันธุกรรมไปมาก (antigenic shift) ทำให้เกิดการระบาดใหญ่ของโรคไข้หวัดใหญ่ไปทั่วโลกได้

จากรายงานการติดเชื้อไข้หวัดนกสายพันธุ์ H5N1 ในมนุษย์เป็นครั้งแรกที่ฮ่องกง ในปี ค.ศ. 1997 แสดงให้เห็นว่าการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ข้ามสายพันธุ์ระหว่างมนุษย์และสัตว์ปีกโดยตรง (ไม่ผ่านตัวกลาง คือ สุกร) นั้นมีความเป็นไปได้ และอุบัติการณ์ของโรคไข้หวัดนกในมนุษย์นั้น ไม่เคยมีมาก่อน ซึ่งหมายความว่ามนุษย์มีความต้านทานต่อเชื้อไวรัสไข้หวัดนกต่ำมากหรือไม่มีเลย ขณะนี้มีเพียงวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ชนิด A และ B ของมนุษย์เท่านั้น โดยปัจจุบันกำลังมีการพัฒนาวัคซีนไข้หวัดนกที่ใช้สำหรับมนุษย์ จากไวรัสที่แยกได้จากคนที่ติดเชื้อไข้หวัดนกที่ประเทศเวียดนาม ฮ่องกง และอินโดนีเซียอยู่

จากแผนเตรียมพร้อมรับมือการระบาดของไข้หวัดใหญ่ขององค์การอนามัยโลกในปี ค.ศ. 1999 ได้มีการเตรียมขั้นตอนการเฝ้าระวังการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ในมนุษย์ที่ยังไม่มีการแพร่จากคนสู่คนอย่างมีประสิทธิภาพ ซึ่งเป็นการเริ่มต้นสำคัญในการวิจัยพัฒนาและผลิตวัคซีน

ในเดือนมกราคม ค.ศ. 2004 ได้มีรายงานการติดเชื้อไข้หวัดนกสายพันธุ์ H5N1 ในมนุษย์ในเวียดนาม และได้มีการแยกไวรัสที่ก่อการติดเชื้อในครั้งนี้โดยห้องปฏิบัติการในฮ่องกงและญี่ปุ่น และศึกษาลักษณะของไวรัสทั้งทางพันธุกรรมและแอนติเจนในการนี้ องค์การอนามัยโลกได้แถลงว่าถ้าทุกฝ่ายปฏิบัติตามแนวทางที่ทางองค์การฯ ได้กำหนดไว้และให้ความร่วมมือกับห้องปฏิบัติการเครือข่ายขององค์การฯ จะสามารถสร้างไวรัสต้นแบบเพื่อเป็นวัคซีนได้ภายใน 4 สัปดาห์

ต่อมาในเดือนเมษายน ค.ศ. 2004 องค์การอนามัยโลกได้แถลงว่าได้ผลิตต้นแบบวัคซีน (Prototype seed vaccine) ของไวรัสสายพันธุ์ H5N1 เสร็จสิ้นแล้ว ซึ่งผู้ผลิตวัคซีนสามารถขอวัคซีนต้นแบบนี้เพื่อการผลิตสำหรับการทดสอบและศึกษาทางคลินิกได้ อย่างไรก็ตามมีผู้ผลิตเพียง 2 รายเท่านั้นที่ขอรับต้นแบบวัคซีนนี้เพื่อนำสู่การผลิตในระดับเล็กสำหรับการทดสอบในระดับคลินิก คือ เอเวนติส ปาสเตอร์ (ซานofi ปาสเตอร์ ในปัจจุบัน) และ ไครอน (Chiron)

ในเดือนพฤษภาคม ค.ศ. 2005 องค์การอนามัยโลกได้แถลงว่าได้ทำการศึกษาคุณลักษณะของไวรัส H5N1 ที่แยกได้จากมนุษย์และสัตว์ในหลายประเทศ และได้กำหนดคุณลักษณะทางแอนติเจนและพันธุกรรมของไวรัส H5N1 ที่เหมาะสมสำหรับการผลิตเป็นวัคซีน ซึ่งไวรัสที่ใช้เป็นต้นแบบในการพัฒนาคือ A/Vietnam/1194/04, A/Vietnam/1203/04 และ A/Hongkong/213/03 นอกจากนี้ องค์การอนามัยโลกยังได้กล่าวว่าการใช้เทคนิค reverse genetic ในการวิจัยสามารถทำได้โดยไม่ติดปัญหาเรื่องทรัพย์สินทางปัญญา อย่างไรก็ตาม เกณฑ์ที่ใช้นี้ไม่เกี่ยวข้องกับการผลิตเพื่อการค้า

ผู้ผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่สามารถติดต่อเพื่อรับต้นแบบวัคซีนเพื่อการผลิตได้ที่ WHO Global Influenza Programme หรือสถาบันดังนี้

- National Institute for Biological Standards and Control ประเทศอังกฤษ
- CDC ประเทศสหรัฐอเมริกา
- St. Jude Children's Research Hospital ประเทศสหรัฐอเมริกา

ประเทศสหรัฐอเมริกามีการว่าจ้างบริษัท ซานofi ปาสเตอร์ผลิตวัคซีนไข้หวัดนกชนิด H5N1 และพบว่าสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดภูมิคุ้มกันในอาสาสมัครได้จริง แต่ต้องใช้ปริมาณแอนติเจนถึง 90 ไมโครกรัม ฉีดเป็นจำนวน 2 ครั้ง ทั้งนี้ อาจเนื่องมาจากมนุษย์ไม่เคยสัมผัสกับไวรัสไข้หวัดนกมาก่อน ทำให้จำเป็นต้องใช้ปริมาณแอนติเจนที่สูงในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน

## 1.2.2 ชนิดของวัคซีนไข้หวัดใหญ่

วัคซีนไข้หวัดใหญ่มี 2 ชนิด คือ

### 1.2.2.1 วัคซีนชนิดเชื้อตาย (Inactivated influenza vaccine)

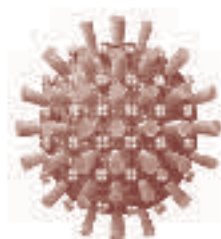
เป็นวัคซีนที่มีส่วนประกอบของเชื้อไวรัสที่ไม่มีชีวิต ในปัจจุบันวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลที่มีจำหน่ายทั่วโลกเป็นชนิด inactivated vaccine ถึง 90% โดยมีส่วนประกอบของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ 3 สายพันธุ์ คือ influenza A (H3N2), influenza A (H1N1) และ influenza B ปริมาณอย่างละ 15 ไมโครกรัม (รวม 45 ไมโครกรัม) ใน 1 โดส

วัคซีนเชื้อตายมี 4 ชนิดคือ

- **whole-cell influenza vaccine** เป็นวัคซีนที่นำเอาไวรัสทั้งอนุภาคไปทำให้หมดสภาพในการติดเชื้อเสียก่อน เลิกใช้ไปตั้งแต่ปีพ.ศ.2544 เนื่องจากเกิดผลข้างเคียงมาก
- **subvirion (split virion)** เป็นวัคซีนประกอบด้วยส่วนประกอบต่างๆของไวรัส เกิดจากการผ่านกระบวนการที่นำเชื้อไวรัสไปทำให้แยกตัวจากอนุภาคเดิม
- **purified surface-antigen vaccine** เป็นวัคซีนที่เอาเชื้อไวรัสผ่านกระบวนการทำให้บริสุทธิ์โดยแยกเอาเฉพาะส่วนที่เป็น Haemagglutinin (HA) และ Neuraminidase (NA) หรือที่เรียกว่า surface antigen
- **virosomal vaccines** เป็นวัคซีนที่นำเอาไวรัสทั้งอนุภาคไปผ่านกระบวนการเพื่อเอาสารพันธุกรรมออกทั้งหมด เหลือเพียงเปลือกหุ้มไวรัส (virus envelope) ทำให้ไม่สามารถเพิ่มจำนวนได้ และขาดคุณสมบัติในการทำเซลล์ติดเชื้อ เรียกอนุภาคนี้ว่า Virosome ซึ่งสามารถกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันได้ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาด้านการนำไปใช้เป็น adjuvant ด้วย

สายพันธุ์ของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่มีการเปลี่ยนแปลงทุกปีเนื่องจากเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่เกิด Antigenic drift จากการศึกษาต่างๆ พบว่า วัคซีนมีประสิทธิภาพประมาณร้อยละ 70-80 (range 50-95%) ทั้งนี้ ขึ้นอยู่กับว่าสายพันธุ์ของเชื้อไวรัสในวัคซีนตรงกับสายพันธุ์ที่ระบาดในท้องถิ่นนั้นๆ มากเท่าใด รวมทั้ง อายุและภาวะภูมิคุ้มกันของผู้รับวัคซีนด้วย

วัคซีนไข้หวัดใหญ่มีการใช้อย่างแพร่หลายเป็นเวลามากกว่า 60 ปีมาแล้ว มีความปลอดภัยสูงมาก นอกเหนือจากอาการปวดเมื่อยเฉพาะที่ประมาณ 1-2 วัน และเกิดผลข้างเคียงน้อยมาก เนื่องจากกระบวนการเพาะเชื้อไวรัสในไข่ไก่ฟัก ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ในบุคคลที่มีประวัติแพ้โปรตีนจากไข่ อย่างไรก็ตามวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลนี้ไม่สามารถป้องกันโรคไข้หวัดนกหรือไข้หวัดใหญ่ที่จะเกิดการระบาดใหญ่ในอนาคตได้ เนื่องจากสายพันธุ์ที่ใช้ผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลเป็นสายพันธุ์ไวรัสที่แตกต่างจากไวรัสไข้หวัดนกหรือไข้หวัดใหญ่ที่จะเกิดการระบาดใหญ่



whole-cell influenza vaccine



Subvirion (split virion)



purified surface-antigen vaccine



virosome

รูปที่ 1.5 วัคซีนชนิดเชื้อตาย

### 1.2.2.2 วัคซีนชนิดเชื้อเป็น (Live-attenuated influenza vaccine (LAIV))

จากการที่วัคซีนไข้หวัดใหญ่ที่ใช้แพร่หลายต้องให้โดยการฉีด 1-2 เข็มต่อปีก่อให้เกิดผลเสียต่อการยอมรับของผู้รับวัคซีนและครอบครัว รวมทั้งแพทย์ผู้ดูแล จึงมีการพัฒนาวัคซีนไข้หวัดใหญ่ชนิดเชื้อเป็น ซึ่งใช้โดยการพ่นทางจมูก (Intranasal) เพื่อเลียนแบบการติดเชื้อโรคไข้หวัดใหญ่ โดยธรรมชาติ วัคซีนชนิดนี้ประกอบด้วยเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ 3 สายพันธุ์เหมือนกับวัคซีนเชื้อตาย ซึ่งในขณะนี้วัคซีนเชื้อเป็นยังไม่มีการจำหน่ายในประเทศไทย มีจำหน่ายในประเทศสหรัฐอเมริกาภายใต้ชื่อทางการค้าว่า Flumist® โดยบริษัท MedImmune และมีการใช้อย่างแพร่หลายในประเทศรัสเซียเป็นเวลากว่า 50 ปี

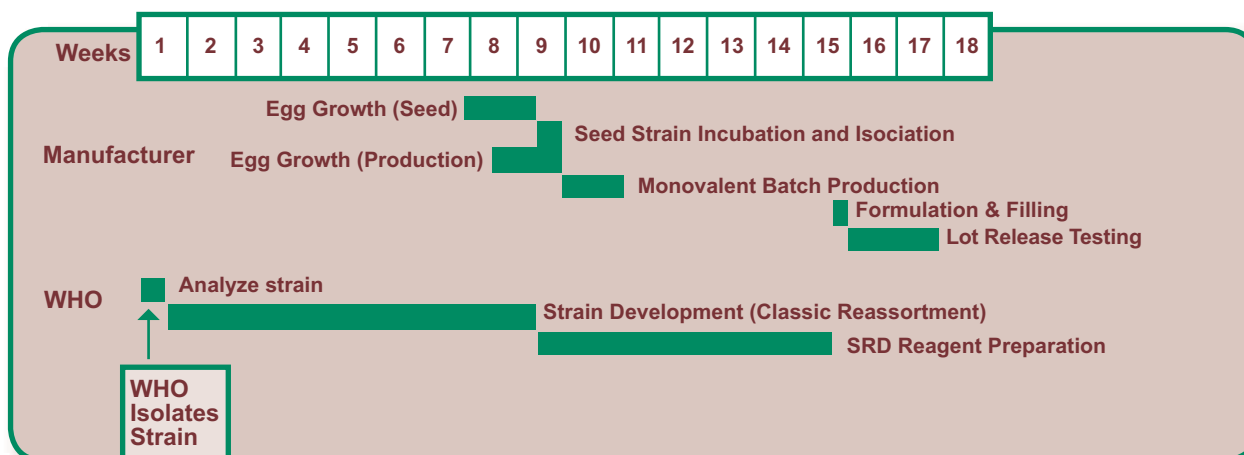
สรุปข้อดีและข้อเสียระหว่างวัคซีนชนิดเชื้อตายและ วัคซีนชนิดเชื้อเป็น ดังแสดงในตารางที่ 1.2

ตารางที่ 1.2 การเปรียบเทียบข้อดีและข้อเสียของวัคซีนชนิดเชื้อตายและวัคซีนชนิดเชื้อเป็น

| ชนิดของวัคซีน          | ข้อดี                                                                                                                                                                      | ข้อเสีย                                                                                                                                                     |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. วัคซีนชนิดเชื้อตาย  | 1. มีประสิทธิภาพประมาณร้อยละ 70-80<br>2. มีความปลอดภัยสูง                                                                                                                  | 1. ไม่สามารถใช้ในผู้ที่แพ้โปรตีนจากไข่ไก่ได้                                                                                                                |
| 2. วัคซีนชนิดเชื้อเป็น | 1. นำเข้าสู่ร่างกายง่าย<br>2. ผลผลิตต่อ batch สูงกว่าเชื้อตาย 30 เท่า<br>3. สร้างภูมิคุ้มกันชนิดเฉพาะที่ (local Ig A) ได้สูง<br>4. ประสิทธิภาพของวัคซีนอยู่ได้นานกว่า 1 ปี | 1. ราคาแพง<br>2. ใช้ได้ในเด็กที่มีอายุตั้งแต่ 5 ปีขึ้นไป ถึงผู้ใหญ่อายุ 49 ปี<br>3. ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันลดลง หรือบกพร่องจากสาเหตุใดๆก็ตาม |

### 1.2.3 กระบวนการผลิตและระยะเวลาในการผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่

การผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่จะเริ่มจากการนำไวรัสตั้งต้น (Seed virus) สายพันธุ์ที่คาดว่าจะมีการระบาดมาเพิ่มจำนวนในไข่ไก่ฟัก หรือในเซลล์สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม แล้วทำการเก็บเกี่ยว (harvest) ไวรัสที่ใช้เป็นวัคซีน ซึ่งทั้งหมดนี้เป็นช่วง upstream process จากนั้นจะเข้าสู่กระบวนการ downstream process ซึ่งเกี่ยวข้องกับการสกัดให้บริสุทธิ์และการทำให้เป็นวัคซีน (formulation) และการบรรจุ (filling and packaging) โดยขั้นตอน upstream และ downstream process ใช้เวลาประมาณ 3 เดือน ภายหลังจาก downstream process ตัวอย่างของวัคซีนจะถูกนำไปทดสอบ (clinical trial) เพื่อทำ lot release ซึ่งจะใช้เวลาประมาณ 2-3 เดือน ดังตัวอย่างในรูปที่ 1.6 ซึ่งเป็นการผลิตวัคซีนโดยใช้ไข่



รูปที่ 1.6 ตัวอย่างการผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่โดยใช้ไข่ไก่ แสดงระยะเวลาในการผลิต

การผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่ตามฤดูกาล (Seasonal influenza vaccine) และวัคซีนไขหวัดใหญ่ในช่วงการระบาดใหญ่ (Pandemic influenza vaccine) นั้นใช้วิธีและกระบวนการเดียวกัน ดังนั้นความสามารถในการผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่ตามฤดูกาลจะเป็นตัวชี้ความสามารถในการผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่ในช่วงการเกิดการระบาดใหญ่ด้วย ขั้นตอนหลักในการผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่มี 4 ขั้นตอน ดังนี้

### 1.2.3.1 การผลิตไวรัสเริ่มต้น (Seed lot production)

หลังจากได้ไวรัสสายพันธุ์ที่เหมาะสมจาก WHO แล้วจะต้องผลิตไวรัส seed lot จากไข่ โดยจะต้องทำหลายครั้ง (passages) จนได้ปริมาณไวรัสมากพอเพื่อการผลิตจริง โดยมีการตรวจนับไวรัสและทำ seed lot release

ในการเตรียมการผลิตวัคซีนสำหรับ Pandemic influenza นั้นมีความเสี่ยงอยู่ระดับหนึ่ง เนื่องจากการระบาดของ avian influenza (H5N1) ทั่วโลกนั้นมีหลาย subtype จึงมีความเป็นไปได้สูงที่ในภาวะ pandemic อาจเกิดจากไวรัส H5N1 subtype ที่ไม่ตรงกับวัคซีนที่เตรียมไว้ รวมทั้งยังพบว่าคุณสมบัติในการเป็นแอนติเจนของ HA antigen ของ H5N1 ในการเป็นวัคซีนเพื่อใช้การกระตุ้นภูมิคุ้มกันในมนุษย์นั้นด้อยกว่า HA antigen ของไวรัสไข้หวัดใหญ่ทั้ง H1N1 และ H3N2 ดังนั้นการศึกษาและพัฒนาเพื่อผลิตวัคซีนที่มีประสิทธิภาพให้ทันกับความต้องการหากเกิดการระบาดจึงมีความสำคัญอย่างเร่งด่วน

ปัจจุบันประเทศไทยสามารถเตรียม Seed vaccine โดยวิธีการ reverse genetics หรือ การทำ cold adapted seed strain ได้เองที่คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล โดยหากเกิดการระบาดของไวรัสสามารถทำการเตรียม seed virus subtype ที่ระบาดในประเทศได้ หรืออาจขอรับ Seed virus จาก NIBSC (National Institute for Biological Standards and Control)

### 1.2.3.2 การเพิ่มจำนวนไวรัส หรือส่วนประกอบของไวรัสที่ใช้เป็นวัคซีน (Upstream process)

ในปัจจุบันการผลิตไวรัสสามารถผลิตได้โดยใช้เทคโนโลยี 3 แบบดังนี้

- 1) เทคโนโลยีการใช้ไข่ไก่ (Egg-based technology)
- 2) เทคโนโลยีการใช้เซลล์ (Cell-based technology)
- 3) เทคโนโลยีทางเลือก เช่น Recombinant HA vaccine, M2: Universal vaccine, DNA-based vaccine และ recombinant protein จาก Baculovirus Expression Insect Cell System ซึ่งในที่นี่จะกล่าวถึงแต่เฉพาะการใช้ Baculovirus Expression Insect Cell System

รายละเอียดของแต่ละเทคโนโลยี ดังนี้

#### 1) เทคโนโลยีการใช้ไข่ไก่ (Egg-based technology)

เทคโนโลยีการผลิตวัคซีนโดยใช้ไข่เป็นเทคโนโลยีที่ใช้ในการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่มากกว่า 50 ปี จึงเป็นเทคโนโลยีที่เชื่อถือได้ในแง่คุณภาพของวัคซีนที่ผลิตได้ การผลิตวัคซีนเริ่มจากการนำไข่ไก่ฟักที่ตรวจสอบแล้วว่าอยู่ในสภาพดี อายุ 9 - 11 วัน มาฉีดเชื้อ (Seed virus) ที่เตรียมไว้ซึ่งอาจทำได้โดยใช้เครื่องอัตโนมัติหรือใช้คนฉีดแล้วบ่มไว้เป็นเวลา 3 วัน หลังจากนั้นจะทำการตรวจสอบโดยการส่องไฟดูว่าไข่ที่บ่มไว้มีรอยแตกหรือมีการปนเปื้อนหรือไม่ แล้วนำมาแช่เย็นที่อุณหภูมิ 2-8° C เพื่อทำให้ embryo ตาย แล้วทำการเก็บ (harvest) ส่วน allantoic fluid ของไข่ไก่ที่ติดเชื้อ โดยมีกระบวนการผลิตดังแสดงในรูปที่ 1.7

#### 2) เทคโนโลยีการใช้เซลล์ (Cell-based technology)

การผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่นั้นแม้ว่าจะมีการผลิตโดยการเพิ่มจำนวนไวรัสในไข่ไก่อมานานแล้ว แต่ผู้ผลิตวัคซีนส่วนใหญ่เห็นว่าการผลิตวัคซีนโดยใช้เซลล์ที่เจริญในถังหมักเป็นแหล่งผลิตไวรัส น่าจะเป็นวิธีการที่เหมาะสมในอนาคต ภายหลังนำเซลล์มาเพาะเลี้ยงแล้วทำการนำ Virus seed ที่เตรียมไว้มาทำการ infect เพื่อเพิ่มจำนวนภายในเซลล์เหล่านี้ รวมเวลาของกระบวนการประมาณ 37 วัน รายละเอียดดังแสดงในรูปที่ 1.8

ชนิดของ cell line ที่ใช้ในการผลิตไวรัสไข้หวัดใหญ่ในปัจจุบัน คือ

1. MDCK (Madin-Darby canine kidney) สามารถผลิตไวรัสได้มากและทำให้บริสุทธิ์ได้ง่าย ปัจจุบันประเทศเนเธอร์แลนด์อนุญาตให้ผลิตได้ แต่ในประเทศสหรัฐอเมริกายังไม่อนุญาต เนื่องจากยังมีความกังวลในเรื่องการมีโอกาสในการเกิด tumor จาก agents ในวัคซีน
2. Vero cell (African green monkey kidney) ได้รับการรับรองตามมาตรฐานความปลอดภัยแล้ว แต่จะให้ผลผลิตไวรัสได้น้อย
3. PerC.6 (Human fetal retinoblast) จาก บริษัท Crucell

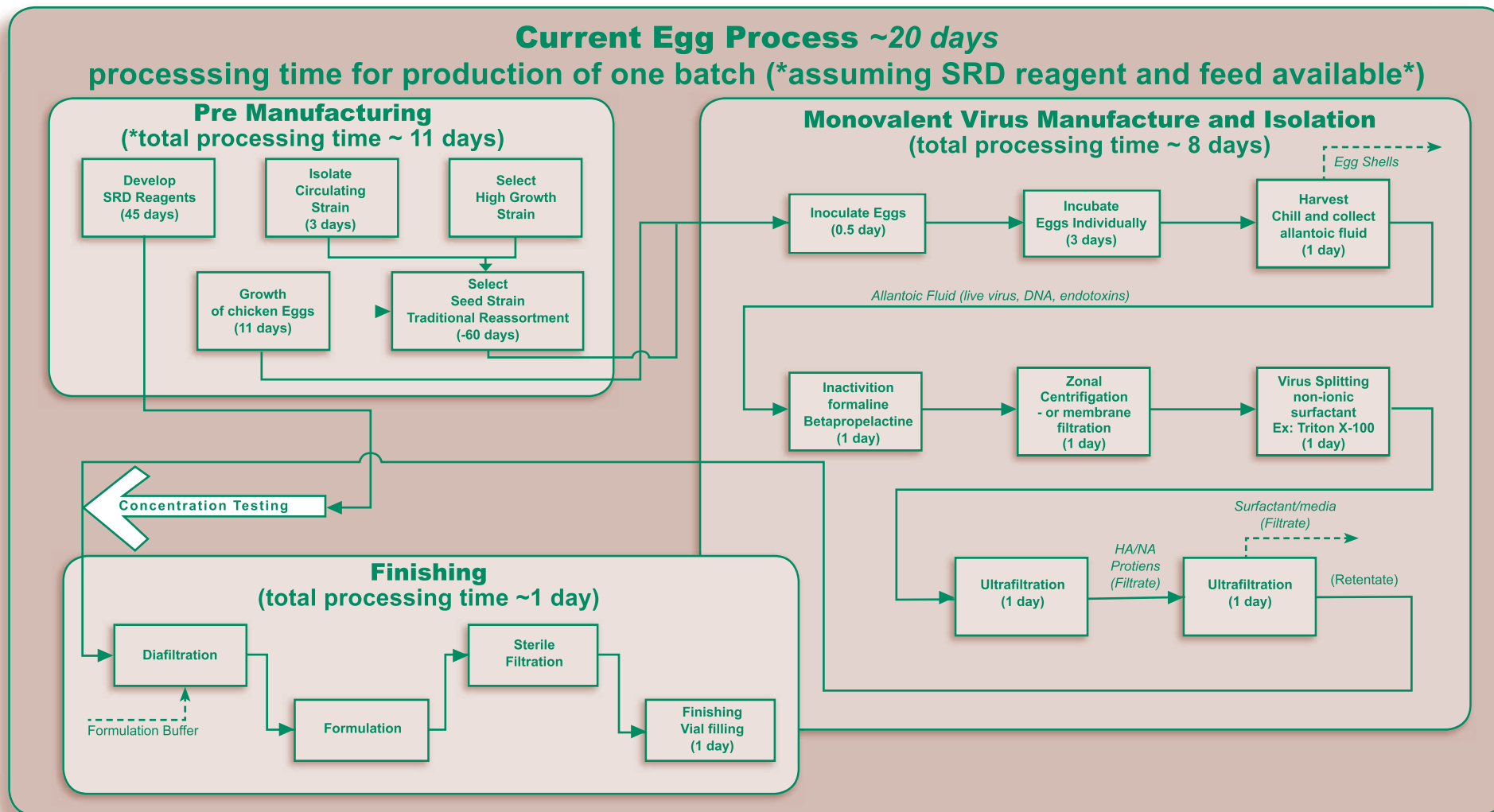
ข้อดีของวิธีการนี้ คือ การขยายขนาดการผลิตทำได้โดยไม่ยุ่งยาก และไม่มีข้อจำกัดในเรื่องปริมาณเซลล์ที่ใช้ซึ่งการใช้ซ้ำอาจพบปัญหาไข่ม้วนไม่ได้ ข้อจำกัดของเทคโนโลยีการใช้เซลล์คือเทคโนโลยีนี้ยังพัฒนาไม่สมบูรณ์ ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนเพียงพอว่าเซลล์ชนิดไหน อาหารเลี้ยงเซลล์จะเหมาะสมกับการเลี้ยงไวรัสให้หวัดใหญ่ ในปัจจุบันวัคซีนที่ผลิตจากเซลล์ยังอยู่ในขั้นการวิจัยค้นคว้าในห้องปฏิบัติการ หรือการทดสอบในภาคสนามคลินิก (clinical trial) ยังไม่มีการจำหน่ายวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ที่ผลิตจากเทคโนโลยีการใช้เซลล์ สำหรับประเทศไทยมีนักวิจัยที่ทำการศึกษารองผลิตวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่จากเซลล์ แต่เป็นในระดับห้องปฏิบัติการ การเข้าถึงเทคโนโลยีนี้ในระดับอุตสาหกรรมคาดว่าจะมีข้อจำกัดมาก ข้อมูลอย่างไม่เป็นทางการพบว่าเงื่อนไขการขอรับการถ่ายทอดเทคโนโลยีนี้ต้องใช้ค่าใช้จ่ายเบื้องต้นกว่า 160 ล้านบาทหรือสหรัฐ ทั้งนี้ไม่รวมค่าใช้จ่ายอื่นและค่าroyaltee fee ที่ต้องจ่ายเมื่อมีการผลิตวัคซีนออกสู่ตลาด หรืออย่างน้อยประเทศที่จะขอรับการถ่ายทอดเทคโนโลยีต้องเคยเป็นลูกค้ากับบริษัทผลิตวัคซีนซึ่งมีเทคโนโลยีนี้โดยมีจำนวนซื้อวัคซีนเป็นปริมาณกว่า 10 ล้านโดสต่อปี เป็นเวลาหลายปีติดต่อกัน ซึ่งจะทำให้มีโอกาสขอรับการถ่ายทอดเทคโนโลยีจากบริษัทเจ้าของสิทธิได้ เท่าที่ผ่านมามาประเทศไทยมีการใช้วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลทั้งภาครัฐและเอกชนรวมกันประมาณ 300,000 - 400,000 โดสต่อปี

### 3. เทคโนโลยีการใช้ Baculovirus (Baculovirus Expression Insect Cell System)

เป็นการผลิตโปรตีนชิ้นส่วนของไวรัส influenza เช่น haemagglutinin หรือ neuraminidase โดยการทำพันธุวิศวกรรมนำยีนของไวรัส influenza มาดัดต่อเข้ากับพันธุกรรมของแบคทีเรียไวรัส และนำแบคทีเรียไวรัสที่ได้ไป infect เข้าสู่เซลล์แมลงซึ่งเป็นเซลล์เจ้าบ้าน (host) ของแบคทีเรียไวรัส ทำให้เซลล์แมลงมีการผลิตโปรตีนของไวรัส influenza ตามชนิดของยีนที่นำมาทำพันธุวิศวกรรม ได้ผลผลิตเป็น recombinant protein เพื่อนำมาใช้เป็นวัคซีน รูปที่ 1.9 (โปรดดูรายละเอียดของการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่โดยใช้ Baculovirus ในภาคผนวกที่ 1)

ข้อดีของวิธีการนี้คือ ไม่ต้องระวังเรื่องความปลอดภัยของผู้ปฏิบัติงานหรือสิ่งแวดล้อม เนื่องจากไม่ได้ปฏิบัติงานกับไวรัสโดยตรง ดังเช่น สองวิธีการที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ดังนั้นการออกแบบสร้างโรงงานจึงใช้เพียงแต่มาตรฐานการผลิตยาโดยทั่วไปข้อจำกัดสำคัญของเทคโนโลยีนี้คือข้อกังวลเกี่ยวกับความปลอดภัยในด้านคุณภาพของวัคซีนซึ่งผลิตจากเซลล์ของแมลง เนื่องจากมีข้อมูลน้อยเกี่ยวกับวัคซีนที่ผลิตโดยเทคโนโลยีนี้ และยังไม่มีการขึ้นทะเบียนวัคซีนนี้ในประเทศไทย นอกจากนี้ข้อจำกัดเรื่องการเข้าถึงเทคโนโลยีในระดับอุตสาหกรรม ในสหรัฐมีบริษัท Protein Sciences เป็นผู้ผลิตวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ด้วยเทคโนโลยีนี้ภายใต้ชื่อการค้าว่า Flu Blok ซึ่งบริษัทอยู่ระหว่างขั้นสุดท้ายของการขอขึ้นทะเบียนวัคซีนนี้ในสหรัฐและบริษัทดังกล่าวได้ทำข้อตกลงเพื่อถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตวัคซีนนี้ให้กับบริษัท UMN ของประเทศญี่ปุ่น

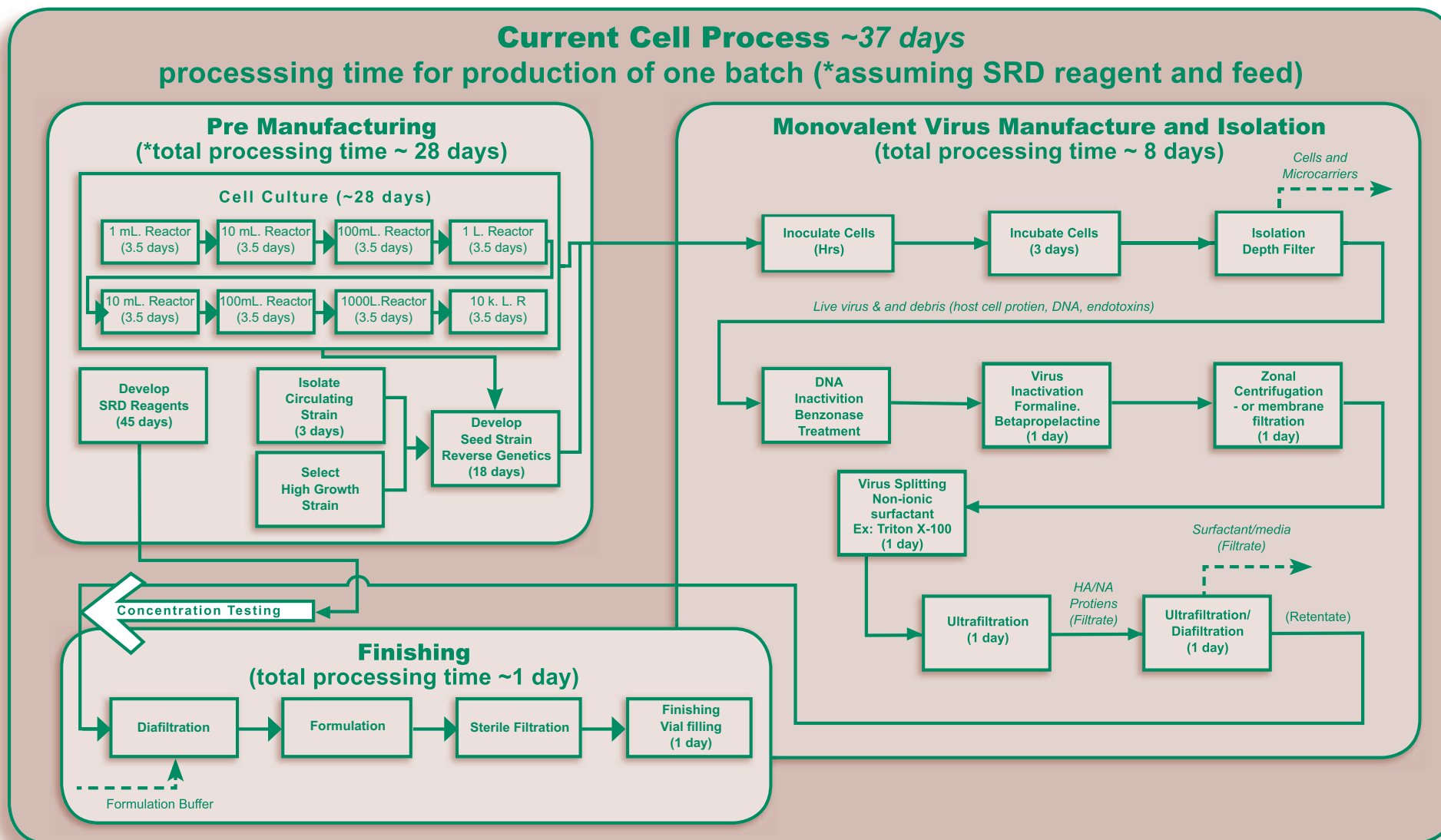
สรุปข้อดีและข้อเสียของเทคโนโลยีการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ทั้ง 3 เทคโนโลยีไว้ดังตารางที่ 1.3 ปัจจุบันประเทศไทยยังไม่มีโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ การดำเนินการผลิตวัคซีนสำหรับมนุษย์ที่มีอยู่นั้นมีเพียงส่วนน้อยที่ดำเนินการผลิตตั้งแต่ต้น เช่น การผลิตวัคซีน JE ขององค์การเภสัชกรรม และการผลิตวัคซีนของสภากาชาดไทย ซึ่งกระบวนการทั้งหมดค่อนข้างแตกต่างกับการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ อย่างไรก็ตามที่ สำนักเทคโนโลยีชีวภัณฑ์สัตว์ กรมปศุสัตว์ได้มีโรงงานผลิตวัคซีนสำหรับสัตว์โดยใช้เทคโนโลยีการผลิตจากไข่ปลอดเชื้อ การผลิตวัคซีนจากเซลล์ และ Baculovirus มีการดำเนินการในระดับห้องทดลองในหน่วยวิจัยในมหาวิทยาลัยและในกระทรวงสาธารณสุขแต่ไม่มีการผลิตในระดับกึ่งอุตสาหกรรม (pilot scale) และระดับอุตสาหกรรม (industrial scale)



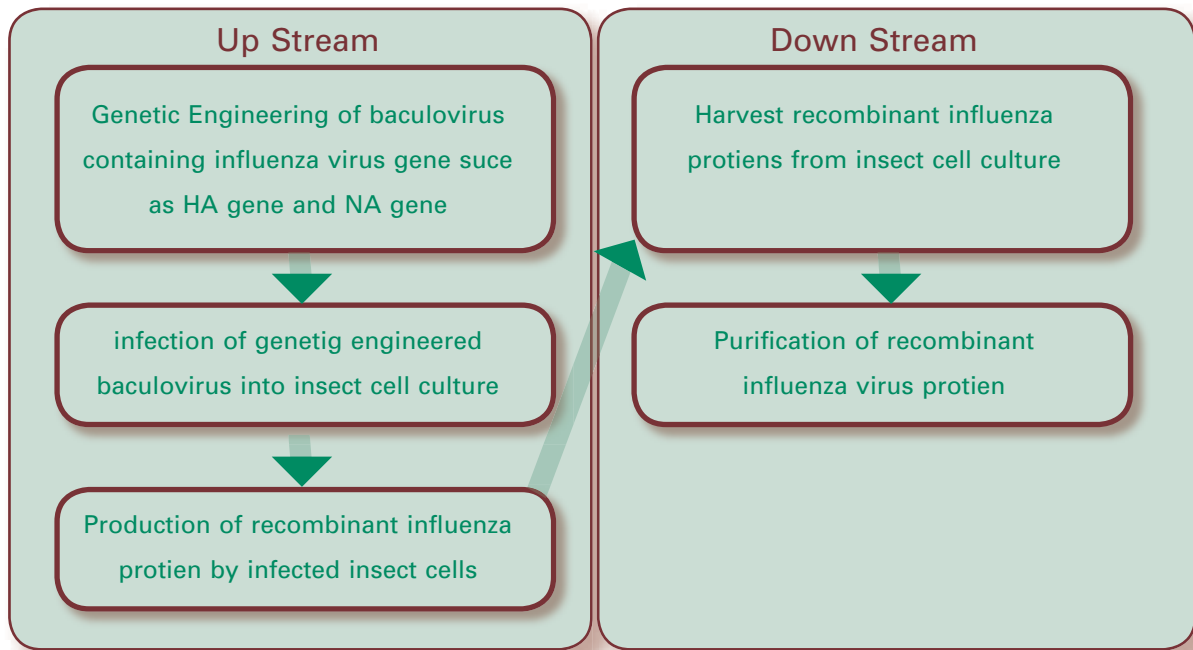
รูปที่ 1.7 กระบวนการผลิตไวรัสโดยเทคโนโลยีการใช้ไข่ไก่ (Egg-based technology) (Wang, 2006)

## Current Cell Process ~37 days

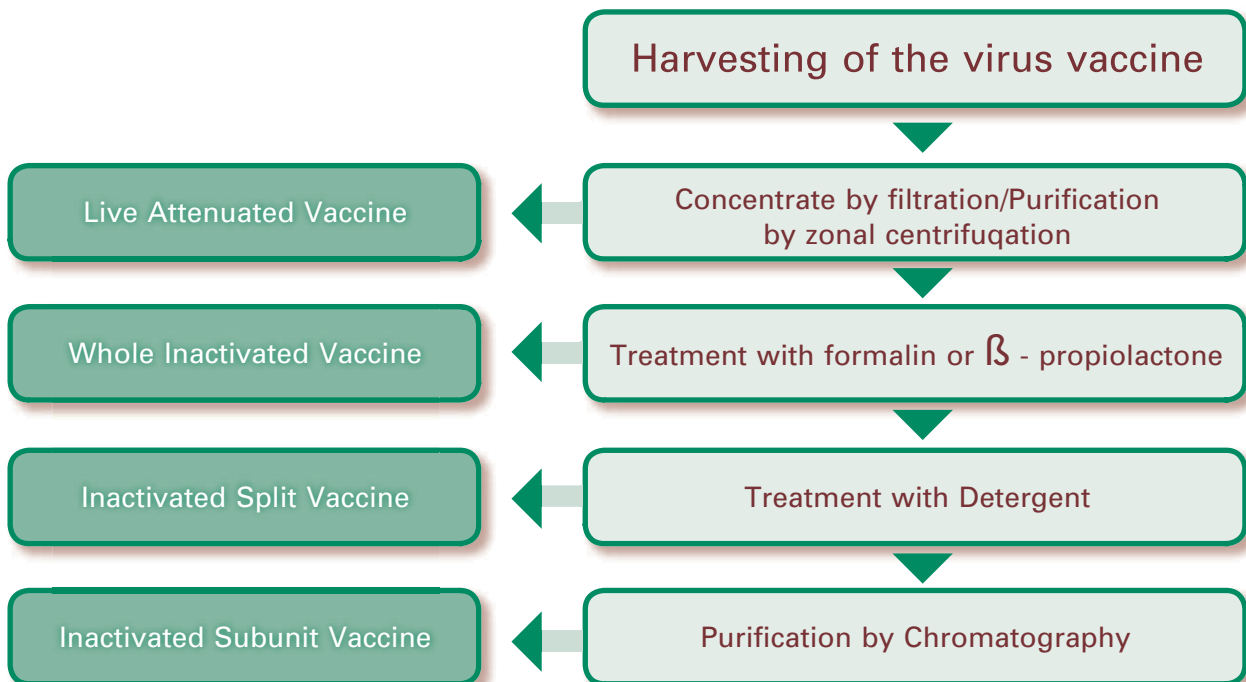
processsing time for production of one batch (\*assuming SRD reagent and feed)



รูปที่ 1.8 กระบวนการผลิตไวรัสโดยเทคโนโลยีการใช้เซลล์ (Cell-based technology) (Wang, 2006)



รูปที่ 1.9 ขั้นตอนการผลิตโปรตีนชิ้นส่วนของไวรัส influenza โดยใช้ Baculovirus



รูปที่ 1.10 กระบวนการผลิตวัคซีนในขั้นตอน Downstream process ของวัคซีนในรูปแบบต่างๆ

ตารางที่ 1.3 การเปรียบเทียบข้อดีข้อเสียของเทคโนโลยีการผลิตวัคซีนใช้หวัดใหญ่

| เทคโนโลยีการผลิต               | ข้อดี                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | ข้อเสีย                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. เทคโนโลยีการใช้ไข่ไก่       | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ปริมาณของไวรัสที่เจริญในไข่สูงกว่าเมื่อเทียบกับการใช้เซลล์</li> <li>2. ไม่มีสารภายนอก</li> <li>3. ไม่มีสารก่อมะเร็ง</li> <li>4. วัคซีนมี antigenicity ดี</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. การผลิตวัคซีนใช้หวัดใหญ่มีข้อจำกัดอยู่เฉพาะสายพันธุ์ที่เจริญได้ดีในไข่</li> <li>2. จำเป็นต้องใช้ไข่และแรงงานคนเป็นจำนวนมาก</li> <li>3. อาจมีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นในโปรตีน HA ของไวรัสใช้หวัดใหญ่ที่เจริญในไข่</li> <li>4. อาจเกิดผลข้างเคียงอย่างรุนแรงในผู้ที่แพ้โปรตีนจากไข่</li> </ol>                                                                                               |
| 2. เทคโนโลยีการใช้เซลล์        | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. การเตรียมเซลล์ไม่ยุ่งยาก</li> <li>2. สามารถควบคุมกระบวนการผลิตและเพิ่มปริมาณการผลิตได้ดี</li> <li>3. ไม่ต้องใช้ Thimerosal</li> <li>4. มี antigenicity ที่เหมือนกัน</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ได้ผลผลิตไวรัสต่ำ</li> <li>2. การเลี้ยงเซลล์ต่อเนื่อง (serial passage) ทำให้เสี่ยงต่อการเพิ่ม adventitious agents</li> <li>3. ต้องใช้ microcarrier หรืออุปกรณ์ให้เซลล์เกาะ ใช้ trypsin และ FBS</li> <li>4. มีโอกาสเกิด tumor จาก agents ในวัคซีนที่ผลิตจากเซลล์ MDCK</li> </ol>                                                                                                          |
| 3. เทคโนโลยีการใช้ Baculovirus | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Baculovirus และเซลล์แมลงมีความปลอดภัยต่อมนุษย์</li> <li>2. ไม่มีปัญหาเรื่องอาการแพ้โปรตีนจากไข่ไก่ เนื่องจาก recombinant protein ที่ผลิตได้มีความบริสุทธิ์ค่อนข้างสูง</li> <li>3. ผลิตได้ง่ายกว่า whole virus particle เนื่องจากเป็นวัคซีนชนิด subunit ซึ่งไม่ต้องกังวลในด้านความปลอดภัยในระหว่างการผลิต และไม่ต้องใช้ระบบ BSL3</li> <li>4. การขยายขนาดระดับอุตสาหกรรมมีความเป็นไปได้สูง เนื่องจากการผลิต recombinant protein ชนิดอื่นๆ โดยใช้ระบบนี้อยู่แล้ว</li> <li>5. เทคโนโลยีที่พัฒนาในระบบนี้สามารถนำมาใช้ผลิต recombinant vaccine จากสายพันธุ์ที่กำลังระบาดได้ทันที และใช้สายการผลิตสายพันธุ์ต่างๆ แบบเดียวกัน</li> <li>6. ไม่มีปัญหาด้าน genetic heterogeneity ซึ่งหากทำในไข่ต้องมีการตรวจสอบอย่างเข้มงวด เนื่องจากการ passage ไวรัสในไข่ไก่อย่างต่อเนื่อง</li> <li>7. วัคซีนที่ได้ไม่ต้องผ่านกระบวนการ inactivation จึงไม่มีการปนเปื้อนจากสารเคมีที่ในกระบวนการ inactivation ไวรัส</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. เซลล์แมลงมีกระบวนการ post translation modification ที่ต่างจากสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม จึงต้องมีการตรวจสอบคุณสมบัติของวัคซีนอย่างเข้มงวด อย่างไรก็ตามผลการศึกษาการทดสอบทางคลินิกของวัคซีนใช้หวัดใหญ่ชนิด recombinant ที่ผ่านมาให้ผลดีมาก แสดงว่า recombinant vaccine จากระบบนี้ใช้ได้ดี ไม่มีปัญหาจากความแตกต่างของกระบวนการ post translation modification ในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน</li> </ol> |

### 1.2.3.3 กระบวนการนำแอนติเจนมาผลิตเป็นวัคซีน (Downstream process)

กระบวนการนำแอนติเจนมาผลิตเป็นวัคซีน หรือ Downstream process เป็นขั้นตอนนับตั้งแต่การนำแอนติเจนที่ผลิตได้มาผ่านกระบวนการต่างๆ เช่น การทำความสะอาด การทำให้เชื้อหมดฤทธิ์ การทำให้เข้มข้น การเติม adjuvant การผสม และการบรรจุเป็นวัคซีนพร้อมใช้ downstream process นี้เป็นขั้นตอนที่กำหนดชนิดของวัคซีนที่ผลิตได้ว่าจะเป็นวัคซีนเชื้อเป็น (live attenuated) วัคซีนเชื้อตาย (inactivated vaccine) ประเภท whole cell vaccine, split vaccine, หรือ subunit vaccine (รูปที่ 1.10) ดังนั้น ความซับซ้อนของ downstream process ของการผลิตวัคซีนแต่ละชนิดจะมีความแตกต่างกัน วัคซีนที่ผ่านหลายขั้นตอนทำให้ผลผลิตที่ได้มีน้อยกว่าวัคซีนที่ผ่านขั้นตอนน้อยเนื่องจากการสูญเสียแอนติเจนไปในขั้นตอนที่เพิ่มมากขึ้น

การผลิตวัคซีน live attenuated influenza vaccine มีขั้นตอน downstream process ที่ไม่ซับซ้อนกล่าวคือนำ allantoic fluid ที่มีไวรัสที่เก็บ (harvest) ได้มาปั่นแยก (centrifuge) ด้วยความเร็วรอบต่ำเพื่อแยกเปลือกไข่ออก (Clarification) นอกจากนี้อาจมีการทำให้วัคซีนสะอาดเพิ่มขึ้นด้วยวิธีแยกและการกรองด้วย ultracentrifuge และ sterile filtration ก่อนการเติมสารให้คงตัวและบรรจุเป็นวัคซีนพร้อมใช้ เนื่องจากผ่านขั้นตอนน้อยการผลิตวัคซีนชนิดเชื้อเป็นนี้จะให้ผลผลิตที่สูงกว่าการผลิตวัคซีนเชื้อตาย จากข้อมูลพบว่าไข่ไก่ฟักหนึ่งฟองสามารถนำมาผลิตวัคซีนเชื้อตายได้ประมาณ 0.5-2 โดสขึ้นอยู่กับประสิทธิภาพของการผลิต ในขณะที่สามารถผลิตวัคซีนเชื้อเป็นได้ประมาณ 30-100 โดส

การผลิตวัคซีนเชื้อตายจากไข่ มักเริ่มจากผ่านการกรอง และทำให้เข้มข้นขึ้นด้วยวิธี (รูปที่ 1.7 และ 1.10) เช่น crossflow filtration แล้วทำการแยกแบบสัดส่วนด้วย zonal centrifugation ซึ่งส่วนที่เป็นไวรัสจะอยู่ใน sucrose band ที่แยกออกมาจากเครื่อง zonal centrifugation เป็นการแยกไวรัสจากโปรตีนปนเปื้อน เช่น โปรตีนอัลบูมินจากไข่ ขั้นตอนหลังจากนี้จะแตกต่างกันขึ้นอยู่กับชนิดของวัคซีนที่ต้องการ เช่น หากต้องการเตรียมวัคซีนชนิด inactivated vaccine จะต้องมีการทำให้ไวรัสตายด้วยการเพิ่มกระบวนการ inactivation ด้วยการเติมสารเคมี เช่น formalin และถ้าต้องการวัคซีนชนิดที่เป็นแบบ split type ด้วย ต้องเพิ่มขั้นตอนการเติมสารเคมีอีก 1 ขั้นตอน เช่น triton-X100 ซึ่งการใช้สารเคมีต่าง ๆ นั้น ต้องมีขั้นตอนในการกำจัดสารเคมีปนเปื้อนเพิ่มในกระบวนการด้วย ในการสกัดแยกไวรัสหรือส่วนประกอบของไวรัสที่ใช้เป็นวัคซีน ชนิด Subunit vaccine นั้น ต้องใช้วิธีสกัดด้วยโครมาโตกราฟี เช่น Gel filtration Chromatography เพื่อแยกโปรตีนปนเปื้อนอื่นๆของไวรัสออกจาก Haemagglutinin (HA) และ Neuraminidase (NA) ที่ใช้เป็นวัคซีน ภายหลังจากการดำเนินการด้วยวิธีดังกล่าวข้างต้นแล้ว ในขั้นสุดท้ายจะทำการ sterile filtration ได้เป็นผลิตภัณฑ์เพื่อการบรรจุต่อไป โดยกระบวนการทั้งหมดใช้เวลาประมาณ 2-3 วัน ลำดับขั้นตอนต่างๆเหล่านี้อาจแตกต่างกันบ้างในผู้ผลิตแต่ละรายเนื่องจากเป็นรายละเอียดเชิงเทคนิคในการผลิตให้ได้ผลผลิตสูงสุด นอกจากนี้วัคซีนทุกรุ่น (batch) ต้องถูกทดสอบว่าไวรัสหมดสภาพจริง(สำหรับวัคซีนเชื้อตาย) และการทดสอบอื่นเพื่อประกันคุณภาพว่าวัคซีนที่ผลิตได้มีคุณสมบัติที่เหมาะสม

หนึ่งในขั้นตอนการผลิตวัคซีนเชื้อตายคือการเติม adjuvants ที่เป็นส่วนประกอบที่เพิ่มเข้าไปในวัคซีนเพื่อเพิ่มการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของผู้รับ ซึ่งทำให้สามารถลดปริมาณของแอนติเจน (ขนาดของโดส) ที่ใช้ในวัคซีน มี adjuvant เพียง 2 ชนิดเท่านั้น ที่ได้รับการรับรองมาตรฐานความปลอดภัย ได้แก่ สารประกอบเกลืออะลูมิเนียม (Aluminum salts) และ MF59 (oil-in-water emulsion) ซึ่งกระตุ้นให้เกิดแอนติบอดีได้นานกว่าและมีเสริม cross neutralization of pathogenic H5N1 แต่มีข้อจำกัดด้านสิทธิบัตร ส่วน adjuvants ที่ใช้บ่อยกับวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล เช่น Alumimun salts นั้นไม่ช่วยในการลดปริมาณแอนติเจนต่อโดสสำหรับวัคซีนป้องกันไข้หวัดนก H5N1 หรืออาจต้องใช้ Aluminum salts ในปริมาณสูง นอกจากนี้ได้มีการศึกษาหา adjuvants ใหม่ ๆ ขึ้น เช่น AS03 ของบริษัท GSK ซึ่งข้อมูลจากการทดสอบพบว่าสามารถลดปริมาณแอนติเจนลงได้ถึง 30 เท่า (DCVM 2006)<sup>2</sup> การเข้าถึง adjuvants ใหม่ ๆ เหล่านี้เพื่อใช้ในการผลิตวัคซีนมีข้อจำกัดเนื่องจากเงื่อนไขเรื่องสิทธิบัตร ในปัจจุบันองค์การอนามัยโลกยังไม่สามารถสนับสนุน technology เรื่องเกี่ยวกับ adjuvants ใหม่ ๆ ได้แต่ได้มีการจัดตั้งกลุ่มเพื่อการศึกษาเรื่อง adjuvants ขึ้นมาแต่กลุ่มวิจัยดังกล่าวยังอยู่ในช่วงเริ่มต้นเท่านั้น

<sup>2</sup> ข้อมูลจาก Adjuvants for pandemic influenza vaccine presentation to selected Developing Country Vaccine Manufactures as support to submission of proposais, 8 Jan 2006, Geneva.

สำหรับการเตรียมวัคซีนของไวรัสที่ได้จากเซลล์นั้น เนื่องจากไวรัสอยู่ในอาหารเลี้ยงเซลล์ซึ่งมีสิ่งปนเปื้อนน้อยกว่าไวรัสจากไข่ ดังนั้นวิธีการเตรียมวัคซีนให้บริสุทธิ์จากเซลล์จึงมีความยุ่งยากน้อยกว่า เช่น ขั้นตอนการแยกไวรัสด้วยเครื่อง Zonal centrifugation และตัวอย่างกระบวนการทั้งหมดสำหรับการผลิตวัคซีน ดังแสดงในรูปที่ 1.8 ผลผลิตวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่จากเซลล์นั้นอาจเป็นในรูปแบบ whole, split หรือ subunit vaccine

กระบวนการผลิตแอนติเจนด้วย Baculovirus และเซลล์แมลงนั้น ผลผลิตที่ได้คือ โปรตีน HA และ NA ของ influenza virus จะถูกเก็บเกี่ยวแยกจากเซลล์แมลงและทำการสกัดด้วยวิธี เช่น โครมาโตกราฟี เพื่อให้ได้โปรตีน subunit ของ influenza virus ที่บริสุทธิ์ สำหรับนำไปใช้เป็นวัคซีน เนื่องจากผลผลิตที่ได้เป็นโปรตีนไม่ใช่ตัวไวรัส ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องมีการทำให้เชื้อตายหรืออ่อนแรง ขั้นตอน downstream จึงมีเพียงการทำให้บริสุทธิ์เพื่อแยกเซลล์แมลงออก (รูปที่ 1.9)

#### 1.2.3.4 การทดสอบวัคซีน

ในการตรวจสอบมาตรฐานของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ โดยทั่วไปจะทำการตรวจวัดปริมาณของ Haemagglutinin (HA content) โดยใช้เทคนิค Immunochemical single radial immunodiffusion (SRD) assay โดยใช้ haemagglutinin antigen reagent เป็นมาตรฐานอ้างอิง (reference) ที่กำหนดโดย หน่วยงานของรัฐที่ควบคุมมาตรฐานของวัคซีน (National Control Laboratory, NCL) มีหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่า reference HA antigen ที่ผลิตจากการใช้ไข่ที่ใช้อ้างอิงโดยทั่วไปนั้นมีความเหมาะสมสำหรับใช้ทดสอบมาตรฐาน HA content ของวัคซีนที่ผลิตจากไข่นั้น ไม่เหมาะสมในการนำมาใช้อ้างอิงกับวัคซีนที่ผลิตจากเซลล์ ซึ่งหากทำการผลิตวัคซีนในระบบเซลล์ควรจะต้องขอคำแนะนำจาก WHO สำหรับการตรวจวัด HA content ใน pandemic vaccine นั้นผู้ผลิตวัคซีนอาจยังไม่มี reference HA antigen ที่ใช้เป็นมาตรฐานในการตรวจสอบ ดังนั้นอาจต้องใช้วิธีอื่นที่แนะนำโดย WHO และ NCL

สำหรับวัคซีนที่มีการใช้ adjuvant ผสมด้วยนั้น adjuvant อาจจะมีผลต่อการตรวจวัดด้วย SRD ผู้ผลิตอาจต้องทำการตรวจวัดก่อนการผสม adjuvant หรือ ใช้วิธีการตรวจสอบวิธีอื่นๆ เพื่อแสดงมาตรฐานของวัคซีนควบคู่ไปด้วย เช่น การตรวจวัดปริมาณโปรตีน HA โดยตรง หรือการศึกษา immunogenicity ในสัตว์แทน เป็นต้น

#### Immunogenicity test

ในการตรวจสอบประสิทธิผลและความปลอดภัยของวัคซีนนั้น จำเป็นต้องพิจารณาจากผลการทดสอบทางคลินิก (Clinical trial) ซึ่งทำให้ทราบถึงปริมาณการใช้และวิธีการใช้วัคซีนที่เหมาะสม ในการทดสอบนี้จำเป็นต้องมีการตรวจภูมิคุ้มกันร่วมด้วย โดยทั่วไปจะทำการตรวจสอบประสิทธิภาพของวัคซีนในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันด้วยวิธี Hemagglutination inhibition (HI) antibody assay ซึ่งเป็นการตรวจสอบระดับแอนติบอดีที่จำเพาะต่อ HA antigen ในน้ำเหลืองของกลุ่มตัวอย่างภายหลังการฉีดวัคซีน โดยวัคซีนไข้หวัดใหญ่ จะต้องมีความสัมพันธ์ในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน โดยมี HI antibody titer 40 ซึ่งน่าจะเป็นค่ามาตรฐานสำหรับวัคซีนสำหรับการระบาด ใหญ่ด้วย) นอกจากนี้ต้องติดตามการเปลี่ยนแปลงระดับการเปลี่ยนแปลงของแอนติบอดี (seroconversion) ซึ่งต้องสูงขึ้น 4 เท่าหลังจากการฉีดวัคซีน โดยควรมีการแสดง ค่าเฉลี่ยของกลุ่มตัวอย่าง (geometric mean titer, GMT) ด้วย

ในการตรวจสอบ HI titer ในแต่ละห้องปฏิบัติการนั้นอาจมีปัจจัยหรือองค์ประกอบที่ใช้ในการทดสอบที่แตกต่างกัน เช่น สายพันธุ์ของไวรัส ชนิดและแหล่งของเมล็ดเลือดแดงที่ใช้ หรือการปนเปื้อนของสารที่มีคุณสมบัติเป็นสารยับยั้ง (inhibitors) ในน้ำยาหรืออาหารที่เตรียมวัคซีนที่อาจมีผลต่อการทดสอบได้ ดังนั้นจึงต้องมีการตรวจสอบความถูกต้อง (validate) การตรวจสอบ HI titer อย่างระมัดระวัง รวมทั้งอาจมีการใช้ผลการตรวจสอบภูมิคุ้มกันชนิดอื่นๆ เช่น microneutralization assay ประกอบการพิจารณาด้วย

#### Stability testing

การตรวจสอบความคงตัวของวัคซีน (Stability testing) ขณะเก็บที่อุณหภูมิที่แนะนำมีความสำคัญอย่างมาก โดยผู้ผลิตต้องแสดงให้เห็นว่าผลิตภัณฑ์วัคซีนสำเร็จรูปอย่างน้อย 3 lot มีอายุในการเก็บตามมาตรฐานที่กำหนดโดย หน่วยงานของรัฐที่ควบคุมมาตรฐานของวัคซีน (National Control Laboratory) ได้แก่ กองชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ โดยทั่วไปอายุของวัคซีนไข้หวัดใหญ่มักไม่เกิน 1 ปีจากวันผลิตเนื่องจากสายพันธุ์ของไวรัสอาจมีการเปลี่ยนแปลงภายในปีถัดไปทำให้วัคซีนไม่สามารถคุ้มกันโรคได้ ในบางประเทศอาจกำหนดให้มีการแจ้งปริมาณ HA content ที่วัดได้ในวันที่แจ้งการหมดอายุ (expiry date) ด้วย เพื่อใช้ในการตรวจสอบความคงตัวของวัคซีน

### 1.3 สถานภาพโครงสร้างพื้นฐานในการผลิตวัคซีนของประเทศไทย ระดับวิจัย ระดับกึ่งอุตสาหกรรม และระดับอุตสาหกรรม

การพัฒนาและผลิตวัคซีนแบ่งเป็นสามระดับคือ การผลิตในระดับวิจัย การผลิตในระดับกึ่งอุตสาหกรรม และการผลิตในระดับอุตสาหกรรม จากการสำรวจศักยภาพในการพัฒนาและผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในประเทศไทย (mapping capacity) รายละเอียดดังแสดงในภาคผนวก 6 พบว่าในระดับห้องปฏิบัติการ มหาวิทยาลัยของไทยมีความสามารถในการวิจัยและพัฒนาวัคซีนไข้หวัดใหญ่ทั้งสำหรับสัตว์ปีกและคน แต่ประเทศไทยไม่มีศักยภาพในการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในระดับกึ่งอุตสาหกรรม และระดับอุตสาหกรรม อย่างไรก็ตามในระดับอุตสาหกรรมมีโรงงานผลิตวัคซีนอื่นที่สามารถปรับปรุงเพื่อผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในคนได้ในกรณีฉุกเฉิน

ในกรณีเกิดการระบาดใหญ่ของโรคไข้หวัดใหญ่ วัคซีนที่จำเป็นจะต้องเป็นวัคซีนที่ผลิตจากเชื้อไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ที่ก่อให้เกิดการระบาดในขณะนั้น ซึ่งกระบวนการพัฒนาและผลิตวัคซีนต้นแบบต้องใช้เวลาหลายเดือน และจะผลิตได้เฉพาะจากโรงงานที่ผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่อยู่ในปัจจุบัน คาดว่าเมื่อมีการระบาดใหญ่ในมนุษย์ ประเทศผู้ผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ซึ่งส่วนใหญ่เป็นประเทศอุตสาหกรรมจะไม่อนุญาตการจำหน่ายวัคซีนนี้ออกนอกประเทศจนกว่าจะมีวัคซีนใช้เพียงพอในประเทศผู้ผลิตแล้ว ดังนั้นหากประเทศไทยไม่เริ่มพัฒนาการผลิตขึ้นเสียแต่ในปัจจุบัน ประเทศไทยจะไม่มีวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ใช้เมื่อเกิดการระบาด จึงควรพิจารณาให้มีการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขึ้นภายในประเทศเพื่อให้ประเทศไทยมีความสามารถพึ่งพาตนเองได้ในยามฉุกเฉิน ประเทศที่มีศักยภาพใกล้เคียงกับประเทศไทย เช่น ประเทศเวียดนาม ประเทศอินโดนีเซีย และประเทศอินเดีย กำลังจัดสร้างโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ภายในประเทศ

### 1.4 กรอบยุทธศาสตร์ การเตรียมพร้อมด้านวัคซีนไข้หวัดใหญ่กรณีเกิดการระบาดใหญ่ของประเทศไทย

ภายหลังการวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐาน การประชุมปรึกษาหารือกับผู้เชี่ยวชาญทั้งในและต่างประเทศและการประชุมระดมสมองของคณะทำงาน คณะทำงานขอเสนอยุทธศาสตร์ 4 ข้อเพื่อการเตรียมพร้อมด้านวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ในกรณีระบาดใหญ่ ดังนี้

ยุทธศาสตร์ที่ 1: ยุทธศาสตร์การซื้อวัคซีนไข้หวัดใหญ่สำรอง

ยุทธศาสตร์ที่ 2: ยุทธศาสตร์การแบ่งบรรจุวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในประเทศ

ยุทธศาสตร์ที่ 3: ยุทธศาสตร์การปรับโรงงานผลิตวัคซีนสัตว์เพื่อการผลิตวัคซีนคนในภาวะฉุกเฉิน

ยุทธศาสตร์ที่ 4: ยุทธศาสตร์การสร้างโรงงานผลิตวัคซีนเพื่อรองรับการระบาดใหญ่

#### ยุทธศาสตร์ที่ 1: ยุทธศาสตร์การซื้อวัคซีนไข้หวัดใหญ่สำรอง

ยุทธศาสตร์นี้เป็นการจัดซื้อวัคซีนไข้หวัดใหญ่ที่มีโอกาสจะเป็นเชื้อที่ทำให้เกิดการระบาดใหญ่เป็นวัคซีนสำรอง การจัดซื้อควรจัดทำทันทีเนื่องจากไม่สามารถคาดว่าจะเกิดการระบาดใหญ่ขึ้นเมื่อใด ยุทธศาสตร์นี้สามารถทำได้ในระยะเวลาสั้นเพียง 3-6 เดือน แต่มีความเสี่ยงสูงว่าจะได้สายพันธุ์ของไวรัสที่นำมาผลิตวัคซีนไม่ตรงกับสายพันธุ์ของเชื้อที่ทำให้เกิดการระบาดใหญ่ ยุทธศาสตร์นี้ใช้ได้เฉพาะก่อนมีการระบาดใหญ่เนื่องจากอุปทานของวัคซีนในปัจจุบันมีจำกัดและคาดว่าจะมีไม่เพียงพอในช่วงเกิดการระบาดใหญ่

#### ยุทธศาสตร์ที่ 2: ยุทธศาสตร์การแบ่งบรรจุวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในประเทศ

การนำวัคซีนเข้ามาแบ่งบรรจุในประเทศจะทำให้ราคาวัคซีนลดลงบ้าง มีโรงงานวัคซีนและยาหลายแห่งในประเทศไทยที่สามารถดำเนินการได้ โดยทั่วไปการนำวัคซีนเข้ามาบรรจุเป็นจุดเริ่มต้นก่อนมีการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิต เช่นเดียวกับยุทธศาสตร์ที่ 1 ยุทธศาสตร์ที่ 2 จะใช้ได้ก่อนการระบาดใหญ่เท่านั้น เมื่อมีการระบาดใหญ่คาดว่าจะทั้งการจัดหาวัคซีนทั้งในรูปแบบสำเร็จและรูปแบบแบ่งบรรจุและการขนส่งวัคซีนจะทำได้ยากมาก ในปัจจุบันโรงงานของ บริษัท องค์การเภสัชกรรม-เมอร์ริเออร์ชีววัตถุ จำกัด ได้ดำเนินการนำวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลสำหรับคนเข้ามาแบ่งบรรจุ แต่ยังไม่มีการนำวัคซีนไข้หวัดนกเข้ามาแบ่งบรรจุ

### ยุทธศาสตร์ที่ 3: ยุทธศาสตร์การปรับโรงงานผลิตวัคซีนสัตว์เพื่อการผลิตวัคซีนคนในภาวะฉุกเฉิน

สำนักเทคโนโลยีชีวภัณฑ์สัตว์ กรมปศุสัตว์ เป็นโรงงานที่มีศักยภาพในการพัฒนาขึ้นมาเป็นโรงงานสำรองเพื่อผลิตวัคซีนใช้ให้วัคซีนสำหรับคนในกรณีฉุกเฉิน การออกแบบตามมาตรฐานด้วยระบบ modular system ทำให้สามารถปรับปรุงแก้ไขได้ไม่ยาก ข้อเด่นของยุทธศาสตร์ที่ 3 นี้คือ ใช้เวลาที่สั้นที่สุดประมาณ 1-2 ปี ในการพัฒนาให้มีการผลิตวัคซีนใช้ให้วัคซีนในประเทศไทย นอกจากนี้ประมาณการว่าจะใช้เงินลงทุนไม่มากในการปรับปรุงโรงงาน บุคลากรของกรมปศุสัตว์มีความเชี่ยวชาญในการผลิตวัคซีนด้วยเทคโนโลยีการผลิตในไข่ไก่ฟักซึ่งเป็นเทคโนโลยีที่นิยมใช้ในการผลิตวัคซีนใช้ให้วัคซีนในคนในปัจจุบัน

### ยุทธศาสตร์ที่ 4: ยุทธศาสตร์การสร้างโรงงานผลิตวัคซีนเพื่อรองรับการระบาดใหญ่

การสร้างโรงงานผลิตวัคซีนขนาดอุตสาหกรรมแห่งใหม่โดยจะทำการผลิตทั้งวัคซีนใช้ให้วัคซีนตามฤดูกาลและวัคซีนใช้ให้วัคซีนในช่วงการระบาดใหญ่ การดำเนินการจัดสร้างโรงงานต้องใช้เวลา 5 ปี ขึ้นไปกว่าที่จะสามารถผลิตวัคซีนได้และใช้เงินลงทุนสูง แต่เมื่อโรงงานสามารถผลิตอย่างเต็มที่แล้วโรงงานนี้จะเป็นหลักประกันถาวรด้านความพร้อมในการผลิตวัคซีนใช้ให้วัคซีนในการระบาดใหญ่ได้

ทั้งนี้จะได้แสดงรายละเอียดของยุทธศาสตร์ที่ 1 ถึง ยุทธศาสตร์ที่ 3 (บทที่ 2 ถึงบทที่ 4) สำหรับยุทธศาสตร์ที่ 4 จะแบ่งเป็น 2 ส่วน คือ รายละเอียดของยุทธศาสตร์ ในบทที่ 5 และขนาดกำลังการผลิตในบทที่ 6 นอกจากนี้จะได้มีการนำเสนอเรื่องมาตรฐานในการผลิตกรอบกฎหมายและระเบียบที่ควรพิจารณาในการขึ้นทะเบียนวัคซีนในภาวะฉุกเฉินในบทที่ 7 การอภิปรายความสัมพันธ์ของยุทธศาสตร์ทั้งสี่และข้อเสนอเชิงนโยบายได้แสดงในบทที่ 8 ของรายงาน

## เอกสารอ้างอิง

- ทวี โชติพิทยสุนนท์ และ นฤมล สวรรค์ปัญญาเลิศ. ตำราโรคไข้หวัดนก/ไข้หวัดใหญ่. กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์กรุงเทพเวชสาร, 2548.
- ธนาคารโลก. ตามติดเศรษฐกิจไทย. เมษายน 2548. แหล่งที่มา: HYPERLINK “<http://siteresources.worldbank.org/INTTHAILANDINTHAI/Resources/486808-1104987185502/2005april-econ-monitor-th.pdf>” <http://siteresources.worldbank.org/INTTHAILANDINTHAI/Resources/486808-1104987185502/2005april-econ-monitor-th.pdf>
- ประเสริฐ ทองเจริญ. กลุ่มอาการโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง โรคซาร์ส (Severe Acute Respiratory Syndrome SARS). กรุงเทพมหานคร: บริษัท โรงพิมพ์ประชาช่าง จำกัด, 2546.
- ประเสริฐ ทองเจริญ. ถาม-ตอบ เรื่องไข้หวัดใหญ่และไข้หวัดนก. สถานที่ผลิต: มูลนิธิส่งเสริมการศึกษาไข้หวัดใหญ่. แหล่งที่มา : HYPERLINK “<http://www.ift2004.org/faq/faq1.asp>” <http://www.ift2004.org/faq/faq1.asp>
- พิไลพันธ์ พุฒวัฒน์. ไวรัสวิทยาของเชื้อไข้หวัดนก (H5N1 viruses). Siriraj Medical Journal 57 (July 2005): 283-290.
- มรกต ตันติเจริญ และ นำชัย ชีววิวรรณ. “ไข้หวัดนก” โรคอุบัติใหม่บนโลกใบเก่า. ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ, 2548.
- สาธารณสุข, กระทรวง. กรมควบคุมโรค. นโยบายการใช้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ในกรณีปกติ และกรณีเกิดการระบาดใหญ่ในมนุษย์. ร่างแผนการเตรียมความพร้อมรับมือการระบาดใหญ่ของโรคไข้หวัดใหญ่ ฉบับปรับปรุง วันที่ 27 มกราคม 2549.
- สุวิทย์ วิบุลผลประเสริฐ และคณะ. แผนยุทธศาสตร์แก้ไขปัญหาโรคไข้หวัดนก และแผนยุทธศาสตร์เตรียมความพร้อมในการป้องกันและแก้ไขปัญหาการระบาดใหญ่ของไข้หวัดใหญ่ (พ.ศ. 2548-2550). กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย จำกัด, 2548.
- Asian Development Bank. Jan 2006. Avian influenza and the risks of the human influenza pandemic ADB’s response. Available from: [http://www.wpro.who.int/NR/rdonlyres/E975F458-1CF4-4D5B-81AC-8612E03CC44D/0/DP4\\_ADB.pdf](http://www.wpro.who.int/NR/rdonlyres/E975F458-1CF4-4D5B-81AC-8612E03CC44D/0/DP4_ADB.pdf)
- Belshe, R.B. Current status of live attenuated influenza virus vaccine in the U.S. Virus Research 103 (2004): 177-185.
- DCVM (2006), Adjuvants for pandemic influenza vaccines, presentation to selected Developing Country Vaccine Manufacturers as support to submission of proposals, 8 Jan 2006, Geneva.
- Fiers, W., Filette, M.D., Birkett, A., Neirynck, S. and Jou, W.M. A “universal” human influenza A vaccine. Virus Research 103 (2004): 173-176.
- Ge, Q., Eisen, H.N., and Chen, J. Use of siRNAs to prevent and treat influenza virus infection. Virus Research 103 (2004): 37-42.
- Ghendon, Y.Z., Markushin, S.G., Akopova, I.I., Koptiaeva, I.B., Nechaeva, E.A., Mazurkova, L.A. and Kolokoltseva, T.D. Development of cell culture (MDCK) live cold-adapted (CA) attenuated influenza vaccine. Vaccine 23 (2005): 4678-4684.
- Kemble, G. and Greenberg, H. Novel generations of influenza vaccines. Vaccine 21 (2003): 1789-1795.
- Lee, C.W., Senne, D.A., and Suarez, D.L. Generation of reassortant influenza vaccine by reverse genetics that allows utilization of a DIVA (Differentiating Infected from Vaccinated Animals) strategy for the control of avian influenza. Vaccine 22 (2004): 3175-3181.
- Meltzer, M. I., Cox, N. J. and Fukuda, K. The economic impact of pandemic influenza in the United States: priorities for intervention. Emerging Infectious Diseases 5 (September-October 1999): 659-671.
- Nayak, D.P., Lahmann, S., and Reichi, U. Downstream processing of MDCK cell-derived equine influenza virus. Journal of Chromatography B 823 (2005): 75-81.

เอกสารอ้างอิง (ต่อ)

- Rowe T., Abernathy, R.A., Hu-Primmer, J., Thompson, W.W., Lu, X., Lim, W., Fukuda, K. Cox, N.J., Katz, J.M. Detection of antibody of avian influenza (H5N1) virus in human serum by using a combination of serologic assays. Journal of Clinical Microbiology 37 (1999): 937-943.
- Supamit Chunsuttiwat. Preparedness plan for Thailand [slides]. การสัมมนาวิชาการ Influenza Inter-Pandemic Preparedness Plan Episode III (March 2006).
- Ulmer, J.B. Note - Influenza DNA vaccines. Vaccine 20 (2002): S74-S76.
- Wang, H. Y. Pandemic flu: public health problems, Engineering solutions [presentation]. 29 June 2006.
- Wilschut, J. and McElchaney, J.E. Influenza. Spain: Grafos, 2005.
- World Health Organization. Pandemic preparedness. Available from: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/pandemic/en/>
- World Health Organization. Ten things you need to know about pandemic influenza. 2005. Available from: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/pandemic10things/en/>
- World Health Organization . Vaccines for pandemic influenza. November 2004. Available from: [http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO\\_CDS\\_CSR\\_GIP\\_2004\\_3.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2004_3.pdf)
- World Health Organization . Vaccine research and development: current status. November 2005. Available from: HYPERLINK “[http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/vaccineresearch2005\\_11\\_3/en/](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/vaccineresearch2005_11_3/en/)” [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/vaccineresearch2005\\_11\\_3/en/](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/vaccineresearch2005_11_3/en/)

## บทที่ 2 ยุทธศาสตร์ที่ 1:

### ยุทธศาสตร์การซื้อวัคซีนไปให้วัดใหญ่เพื่อการสำรอง

- วัคซีนสายพันธุ์ต่างๆ บริษัทที่จัดจำหน่ายและการสั่งซื้อจากผู้ผลิต
- การกำหนดกลุ่มประชากรที่จะได้รับวัคซีนก่อนหลัง (vaccine prioritization) ในภาวะการระบาดใหญ่
- ปริมาณวัคซีนเพื่อการสำรอง
- ประเมินการงบประมาณในการจัดซื้อวัคซีนสำรอง
- ข้อพึงพิจารณาอื่นๆเกี่ยวกับการสำรองวัคซีนเพื่อใช้ในภาวะฉุกเฉิน
- บทสรุป ยุทธศาสตร์ที่ 1:  
ยุทธศาสตร์การซื้อวัคซีนไปให้วัดใหญ่เพื่อการสำรอง



## บทที่ 2

### ยุทธศาสตร์ที่ 1:

#### ยุทธศาสตร์การซื้อวัคซีนไปให้คนไทยเพื่อการสำรอง

#### บทที่ 2 ยุทธศาสตร์ที่ 1: ยุทธศาสตร์การซื้อวัคซีนให้คนไทยเพื่อการสำรอง

- 2.1 วัคซีนสายพันธุ์ต่างๆ บริษัทที่จัดจำหน่ายและการสั่งซื้อจากผู้ผลิต
- 2.2 การกำหนดกลุ่มประชากรที่จะได้รับวัคซีนก่อนหลัง (vaccine prioritization) ในภาวะการระบาดใหญ่
- 2.3 ปริมาณวัคซีนเพื่อการสำรอง
- 2.4 ประเมินการงบประมาณในการจัดซื้อวัคซีนสำรอง
- 2.5 ข้อพึงพิจารณาอื่นๆเกี่ยวกับการสำรองวัคซีนเพื่อใช้ในภาวะฉุกเฉิน
- 2.6 บทสรุป ยุทธศาสตร์ที่ 1: ยุทธศาสตร์การซื้อวัคซีนให้คนไทยเพื่อการสำรอง

สถานการณ์ระบาดของไข้หวัดใหญ่ถือว่าเป็นภาวะฉุกเฉินทางสาธารณสุข (วันชัย, 2549) ข้อมูลจากการวิเคราะห์ด้วยแบบจำลองต่างๆให้ข้อสรุปที่ตรงกันว่า การควบคุมการระบาดของไข้หวัดใหญ่ตั้งแต่ต้นมีความสำคัญมากในการป้องกันและหรือชะลอการระบาดใหญ่ได้ วัคซีนเป็นหนึ่งในเครื่องมือแถวหน้าในการป้องกันการติดเชื้อและการระบาดของไข้หวัดใหญ่ได้ แม้ว่าเราไม่สามารถทราบได้ว่าการระบาดใหญ่นั้นจะเกิดขึ้นเมื่อไร แต่การระบาดของไข้หวัดนกในหลายประเทศทั่วโลก รวมทั้งในประเทศไทยในไม่กี่ปีที่ผ่านมาทำให้เชื่อว่าการระบาดของไข้หวัดใหญ่มีแนวโน้มในการเกิดขึ้นได้ทุกเมื่อ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2547 เป็นต้นมาประเทศไทยพบการระบาดของไข้หวัดนกอย่างต่อเนื่องทุกปีรวม 4 ระลอก ในระยะเวลา 3-4 ปีที่ผ่านมาในประเทศไทยมีสัตว์ติดเชื้อเป็นจำนวนมาก มีการทำลายสัตว์ปีกไปกว่า 30 ล้านตัว มีคนเสียชีวิตรวม 17 คน (WHO, 3 February 2007) มีไวรัสแพร่กระจายอยู่ในประเทศในปริมาณมาก และคาดว่าจะเป็โรคประจำถิ่นและคาดว่าจะก่อให้เกิดการระบาดเป็นระยะๆ นอกจากนี้พบว่าไวรัสไข้หวัดนกมีการเปลี่ยนแปลงอยู่ตลอดเวลา ดังนั้นโอกาสที่ไวรัสจะเปลี่ยนแปลงไปและทำให้เกิดการระบาดใหญ่อย่างรุนแรงจึงมีอยู่ตลอดเวลา และเนื่องจากในปัจจุบันประเทศไทยยังไม่สามารถผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่เองได้ ยุทธศาสตร์การซื้อวัคซีนเพื่อการสำรองจึงเป็นยุทธศาสตร์ที่มีความจำเป็นเร่งด่วนสำหรับประเทศ

ประเทศไทยจึงควรซื้อวัคซีนไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ก่อนระบาดใหญ่สำรองไว้ในประเทศโดยการจัดซื้อจากต่างประเทศ หากมีการสำรองวัคซีนไว้ในประเทศในปริมาณที่เหมาะสมอย่างต่อเนื่องจนกว่าประเทศไทยจะมีความสามารถผลิตวัคซีนได้เอง เมื่อเกิดการระบาดขึ้นโดยไวรัสสายพันธุ์ที่ใกล้เคียงกับสายพันธุ์ของวัคซีนที่สำรองไว้ วัคซีนที่สำรองไว้จะสามารถช่วยลดความสูญเสียของประเทศได้ในระดับหนึ่ง การซื้อวัคซีนสำรองนี้มีแนวคิดคล้ายกับการซื้อประกันคือหากไม่มีเหตุการณ์ร้ายแรงเกิดขึ้นก็ต้องเสียเบี้ยประกันนั้นไปทุกๆปี แต่หากเกิดเหตุการณ์ร้ายแรงในระยะเวลาที่มีการคุ้มครอง จะสามารถช่วยทดแทนหรือลดความสูญเสียได้ในระดับหนึ่ง ทั้งนี้ยุทธศาสตร์การซื้อวัคซีนไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ก่อนระบาดใหญ่ (pre-pandemic influenza vaccine) เช่น วัคซีนสายพันธุ์ H5N1 ไม่ใช่วัคซีนซื้อวัคซีนไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ที่ระบาดประจำปี (seasonal influenza vaccine)<sup>3</sup> เช่น วัคซีนสายพันธุ์ H3N2 เพราะเป็นสายพันธุ์ไวรัสที่แตกต่างกัน มีวัตถุประสงค์ในการนำไปใช้ที่แตกต่างกัน มีกลุ่มเป้าหมายในการนำไปใช้และวิธีใช้แตกต่างกัน ดังรายละเอียดที่จะได้กล่าวต่อไป

<sup>3</sup> วัคซีนไข้หวัดใหญ่ที่กล่าวถึงในเอกสารฉบับนี้แบ่งออกเป็นวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล (seasonal influenza vaccine) วัคซีนไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ก่อนการระบาดใหญ่ (pre-pandemic influenza vaccine) และวัคซีนไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ระบาดใหญ่ (pandemic influenza vaccine) วัคซีนเป้าหมายที่แท้จริงที่เราต้องการเตรียมคือวัคซีนสายพันธุ์ระบาดใหญ่ แต่วัคซีนดังกล่าวจะผลิตได้ภายหลังจากการระบาดใหญ่แล้วเท่านั้น วัคซีนที่สามารถสำรองในปัจจุบันได้คือวัคซีนสายพันธุ์ก่อนการระบาดใหญ่ ซึ่งในปัจจุบันมีการวิจัยพัฒนาวัคซีนก่อนการระบาดใหญ่สายพันธุ์ต่างๆ เช่น สายพันธุ์ H5N1 เป็นต้น เนื่องจากพบในการติดเชื้อในคนเป็นระยะๆ และเป็นสายพันธุ์ที่มีโอกาสเปลี่ยนแปลงทำให้เกิดการระบาดใหญ่ได้

### ข้อพึงพิจารณาสำหรับยุทธศาสตร์การซื้อวัคซีนไข้หวัดใหญ่เพื่อการสำรองในประเทศ

เนื่องจากในปัจจุบัน ยังไม่มีการจำหน่ายวัคซีนไข้หวัดสายพันธุ์ก่อนระบาดใหญ่ในท้องตลาด เพราะยังไม่มีบริษัทผู้ผลิตรายใดสามารถทำการทดสอบในมนุษย์ (clinical trial) ได้ครบทุกขั้นตอน ดังนั้นวัคซีนที่ประเทศไทยจะนำเข้าจากต่างประเทศเพื่อการสำรองในประเทศนั้น จึงเป็นวัคซีนที่ยังไม่ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) กระทรวงสาธารณสุข ในฐานะที่เป็นผลิตภัณฑ์ทางการค้าที่สมบูรณ์ แต่จะเป็นวัคซีนที่นำเข้ามาเพื่อการสำรองใช้ในภาวะฉุกเฉินเท่านั้น

ดังนั้นในการซื้อวัคซีนไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ก่อนระบาดใหญ่ (pre-pandemic influenza vaccine) เพื่อสำรองไว้ในประเทศ จึงไม่ใช้การสั่งซื้อผลิตภัณฑ์ทางการค้าตามปกติ และจะต้องพิจารณาปัจจัยสำคัญที่เกี่ยวข้อง ดังต่อไปนี้

- 2.1 วัคซีนสายพันธุ์ต่างๆ บริษัทที่จัดจำหน่ายและการสั่งซื้อจากผู้ผลิต
- 2.2 การกำหนดกลุ่มประชากรที่จะได้รับวัคซีนก่อนหลัง (vaccine prioritization) ในภาวะการระบาดใหญ่
- 2.3 ปริมาณวัคซีนเพื่อการสำรอง
- 2.4 ประเมินการงบประมาณในการจัดซื้อวัคซีนสำรอง
- 2.5 ข้อพึงพิจารณาอื่นๆเกี่ยวกับการสำรองวัคซีนเพื่อใช้ในภาวะฉุกเฉิน
- 2.6 บทสรุป ยุทธศาสตร์ที่ 1: ยุทธศาสตร์การซื้อวัคซีนไข้หวัดใหญ่เพื่อการสำรอง

รายละเอียดของปัจจัยสำคัญที่เกี่ยวข้อง มีดังนี้

#### 2.1 วัคซีนสายพันธุ์ต่างๆ บริษัทที่จัดจำหน่ายและการสั่งซื้อจากผู้ผลิต

เนื่องจากในปัจจุบันนี้มีผู้ผลิตหลายแห่งที่สามารถผลิตวัคซีนไข้หวัดสายพันธุ์ที่อาจเป็นสาเหตุของการระบาดใหญ่หลายสายพันธุ์ได้แก่ สายพันธุ์ H5N1, H9N2, H5N3, H2N2, H7N7, H7N1 โดยผู้ผลิตที่เป็นบริษัทเอกชนและหน่วยงานต่างๆรวม 13 แห่ง ได้แก่ Baxter (เชิร์คฟัลด์), Bion Biotech-Crucell Company (สวิตเซอร์แลนด์), Biken (ญี่ปุ่น), Chiron (อังกฤษ, อิตาลี), CSL(ออสเตรเลีย), Denka Seiken (ญี่ปุ่น), GSK (เยอรมัน, แคนาดา), Kaketsuken (ญี่ปุ่น), Kitasato Institute (ญี่ปุ่น), MedImmune (สหรัฐอเมริกา), Nobilon International BV (เนเธอร์แลนด์), Sanofi Pasteur (ฝรั่งเศส, สหรัฐอเมริกา) และ Solvay Pharmaceuticals (เนเธอร์แลนด์) มี 1 โครงการที่ศึกษาโดยใช้โปรตีน M-2 ชนิดของวัคซีนที่ทำการศึกษามีทั้งวัคซีนชนิดเชื้อเป็นและวัคซีนชนิดเชื้อตาย และส่วนใหญ่ใช้เทคโนโลยีการผลิตไวรัสโดยใช้ไข่ไก่ และมี 6 โครงการที่ใช้เทคโนโลยีการผลิตไวรัสโดยใช้เซลล์ มีปริมาณการใช้ (dose) ที่แตกต่างกัน รวมทั้งผ่านการทดสอบในมนุษย์ในระดับที่แตกต่างกัน ข้อมูลบริษัทผู้ผลิตวัคซีนไข้หวัดสายพันธุ์ระบาดใหญ่ (pandemic influenza vaccine) ข้อมูลล่าสุดวันที่ 17 ตุลาคม 2549 จาก The International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations ดังรายละเอียดในตารางที่ 2.1 การพิจารณาซื้อวัคซีนไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ก่อนการระบาดใหญ่ต้องพิจารณาข้อมูลเชิงคลินิก เช่น ผลการทำการทดลองในมนุษย์ ประเภทของวัคซีน ข้อจำกัดของวัคซีน มาตรฐานการผลิต และเทคโนโลยีที่ใช้ในการผลิต และเงื่อนไขเชิงการบริหารจัดการ เช่น ราคา ระยะเวลาการส่งมอบวัคซีน การส่งคืนหรือซื้อวัคซีนเพิ่ม ประโยชน์สืบเนื่องอื่นๆ เช่นการถ่ายทอดเทคโนโลยี เป็นต้น เพื่อประกอบการตัดสินใจจัดซื้อ

2 ตารางที่ 2.1 ข้อมูลผู้ผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่สายพันธุ์ก่อนการระบาดใหญ่ (pre-pandemic influenza vaccine) ข้อมูลล่าสุดวันที่ 17 ตุลาคม 2549 The International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations

R&D for Avian / Pandemic Influenza Vaccines by IFPMA Influenza Vaccine Supply International Task Force (IVS ITF) members  
(Updated 17 October 2006)

| #  | Company<br>(Site Location)                           | Strain                                      | Type                           | Culture      | Adjuvant          | Doses (µg)                                                         | Trials              | Timing                                                                                                                       | Additional Information                                                                                                                                        |
|----|------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------|--------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | Baxter<br>(Czech Republic)                           | H5N1 Wild type<br>(A/Vietnam/1203<br>/2004) | Inactivated<br>Whole<br>virion | Cell<br>Vero | Alum              | 3.7 / 7.5 / 15 / 30<br>/ 45                                        | Ph I&II*<br>Adult** | Start: Jun 2006                                                                                                              | * with NIID<br>** 18-45 year olds                                                                                                                             |
| 2  | Berna Biotech -<br>Crucell Company<br>(Switzerland)* | H9N2                                        | Inactivated<br>Whole<br>virion | Egg          | Alum              | 1.7 / 5 / 15 / 45***                                               | Ph II               | Start: 2006<br>End: Q4 2006                                                                                                  | 2 doses<br>* with Leicester University<br>** Formulated with Virosomes<br>as a carrier/adjuvant<br>system<br>*** Intramuscular<br>**** Intradermal            |
|    |                                                      |                                             | Inactivated<br>Whole<br>virion | Egg          | None              | 5 / 15****                                                         |                     |                                                                                                                              |                                                                                                                                                               |
|    |                                                      |                                             | Virosome**                     | Egg          | **                | 1.7 / 5 / 15 / 45***                                               |                     |                                                                                                                              |                                                                                                                                                               |
| 3  | Biken<br>(Japan)*                                    | H5N1<br>(NIBRG-14)                          | Inactivated<br>Whole<br>virion | Egg          | Alum              | 1.7 / 5 / 15                                                       | Ph I<br>Adult**     | Start: Mar 2006<br>End: Sep 2006                                                                                             | 2 doses<br>Intramuscular +<br>subcutaneous<br>Ph II & III Q3-4 2006<br>* with NIID<br>** 20-40 year olds                                                      |
| 4  | CSL Limited<br>(Australia)                           | H5N1<br>(NIBRG-14)                          | Inactivated<br>Split virus     | Egg          | AIPO <sub>4</sub> | 7.5 / 15 (1 <sup>st</sup> set*)<br>30 / 45 (2 <sup>nd</sup> set**) | Ph II<br>Adult***   | 1 <sup>st</sup> Start: Oct 05<br>1 <sup>st</sup> End: Feb 06<br>2 <sup>nd</sup> Start: Mar 06<br>2 <sup>nd</sup> End: Jun 07 | * 1 <sup>st</sup> set results announced<br>Feb 2006<br>** 2 <sup>nd</sup> set testing in broader<br>population<br>*** 18-64 year olds for 2 <sup>nd</sup> set |
| 5  | CSL Limited<br>(Australia)                           | H5N1<br>(NIBRG-14)                          | Inactivated<br>Split virus     | Egg          | AIPO <sub>4</sub> | 30 / 45                                                            | Ph II<br>Child*     | Start: 2006                                                                                                                  | * 6 months to 8 year olds                                                                                                                                     |
| 6  | CSL Limited<br>(Australia)                           | H5N1<br>(NIBRG-14)                          | Inactivated<br>Split virus     | Egg          | AIPO <sub>4</sub> | 30 / 45                                                            | Ph II<br>Elderly*   | Start: 2006                                                                                                                  | * > 65 year olds                                                                                                                                              |
| 7  | Denka Seiken<br>(Japan)*                             | H5N1<br>(NIBRG-14)                          | Inactivated<br>Whole<br>virion | Egg          | Alum              | 1.7 / 5 / 15                                                       | Ph I<br>Adult**     | Start: Mar 2006<br>End: Jul 2006                                                                                             | * Intramuscular +<br>subcutaneous<br>Ph II & III Q3-4 2006<br>* with NIID<br>** 20-40 year olds                                                               |
|    | GSK Biologicals<br>(Germany)                         | H2N2                                        | Inactivated<br>Whole<br>virion | Egg          | Alum              | 1.9 / 3.8 / 7.5 / 15                                               | Ph I&II             | Trials finished in<br>2005                                                                                                   | Mock-up file submitted to<br>EMA Dec. 2005                                                                                                                    |
|    | GSK Biologicals<br>(Germany)                         | H9N2                                        | Inactivated<br>Whole<br>virion | Egg          | Alum              | 1.9 / 3.8 / 7.5 / 15                                               | Ph I&II             | Trials finished in<br>2005                                                                                                   | Mock-up files submitted to<br>EMA Dec. 2005                                                                                                                   |
| 8  | GSK Biologicals<br>(Canada &<br>Germany)             | H5N1                                        | Inactivated<br>Whole<br>virion | Egg          | Alum              | 3.8 / 7.5 / 15 / 30                                                | Ph II<br>Adult*     | Start: Mar 2006                                                                                                              | 2 doses<br>* 18-60 year olds                                                                                                                                  |
| 9  | GSK Biologicals<br>(Canada &<br>Germany)             | H5N1                                        | Inactivated<br>Split virus     | Egg          | yes*              | 3.8 / 7.5 / 15 / 30                                                | Ph I&II<br>Adult**  | Start: Mar 2006                                                                                                              | 2 doses<br>* Novel adjuvant<br>** 18-60 year olds                                                                                                             |
| 10 | GSK Biologicals<br>(Germany)                         | H5N1                                        | Inactivated<br>Split virus     | Egg          | yes*              | 15                                                                 | Ph III<br>Adult     | Start: May 2006                                                                                                              | 2 doses<br>* Novel adjuvant                                                                                                                                   |
| 11 | Kaketsuken<br>(Japan)*                               | H5N1<br>(NIBRG-14)                          | Inactivated<br>Whole<br>virion | Egg          | Alum              | 1.7 / 5 / 15                                                       | Ph I<br>Adult**     | Start: Mar 2006<br>End: Jul 2006                                                                                             | Subcutaneous<br>Ph II & III Q3-4 2006<br>* with NIID<br>** 20-40 year olds                                                                                    |
| 12 | Kitasato Institute<br>(Japan)*                       | H5N1<br>(NIBRG-14)                          | Inactivated<br>Whole<br>virion | Egg          | Alum              | 1.7 / 5 / 15                                                       | Ph I<br>Adult**     | Start: Mar 2006<br>End: Jul 2006                                                                                             | Intramuscular +<br>subcutaneous<br>Ph II & III Q3-4 2006<br>* with NIID<br>** 20-40 year olds                                                                 |
| 13 | MedImmune<br>(USA)*                                  | H5N1<br>(A/Vietnam/1203<br>/2004)           | Live<br>attenuated             | Egg          | None              | Intranasal                                                         | Ph I                | Start: 2006                                                                                                                  | * CRADA with NIAID<br>(Collaborative Research &<br>Development Agreement)                                                                                     |
| 14 | MedImmune<br>(USA)*                                  | H5N1<br>(A/HongKong/49<br>2/1997)           | Live<br>attenuated             | Egg          | None              | Intranasal                                                         | Ph I                | Start: 2006                                                                                                                  | * CRADA with NIAID                                                                                                                                            |

ตารางที่ 2.1 ข้อมูลผู้ผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ก่อนการระบาดใหญ่ (pre-pandemic influenza vaccine) ข้อมูลล่าสุดวันที่ 17 ตุลาคม 2549 The International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (ต่อ)

| #  | Company<br>(Site Location)                          | Strain                                        | Type                        | Culture   | Adjuvant             | Doses (µg)                                          | Trials                       | Timing                                   | Additional Information                                                                                                                                                                     |
|----|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------|-----------|----------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15 | MedImmune<br>(USA)*                                 | H9N2                                          | Live attenuated             | Egg       | None                 | Intranasal                                          | Ph I                         | End: 2005<br>Expanded Ph I start in 2006 | * CRADA with NIAID                                                                                                                                                                         |
| 16 | MedImmune<br>(USA)                                  | H5N1                                          | Live attenuated             | Cell      | None                 | Intranasal                                          | Pre-clinical                 |                                          |                                                                                                                                                                                            |
| 17 | Merck & Co. Inc<br>(USA)                            | M-2                                           | Conserved Protein           | Cell      | None                 |                                                     | Ph I                         | Start: 2006                              |                                                                                                                                                                                            |
| 18 | Nobilion International BV<br>(Netherlands)          | H5N1<br>(NIBRG-14)                            | Inactivated Whole virion    | Cell      | Alum                 | 3.8 / 7.5 / 15 / 30                                 | Ph I&II                      | Start: Q4 2006                           |                                                                                                                                                                                            |
|    | Novartis Vaccines & Diagnostics<br>(V&D)<br>(Italy) | H5N3<br>(A/duck/Singapore/1997, NIB 40)       | Inactivated Surface antigen | Egg       | MF59                 | 7.5 / 15 / 30                                       | Ph I                         | Trials finished in 2000                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Lancet 2001 357: 1937-1943</li> <li>Vaccine 2003 21: 1687-1693</li> <li>JID 2005 191: 1210-1215</li> </ul>                                          |
|    | Novartis V&D<br>(Italy)                             | H9N2<br>(G9/PR8)                              | Inactivated Surface antigen | Egg       | MF59                 | 3.75 / 7.5 / 15 / 30                                | Ph I&II*<br>Adult**          | Trials finished in 2005                  | 2 doses<br>Mock-up file submitted to EMEA Jan. 2006<br>* Trial conducted by NIAID<br>** 18-34 year olds                                                                                    |
| 19 | Novartis V&D<br>(UK)                                | H5N1<br>(A/Vietnam/1203/2004)                 | Inactivated Surface antigen | Egg       | None<br>Alum<br>MF59 | 7.5 / 15 / 30 / 45<br>7.5 / 15 / 30<br>7.5 / 15     | Ph I&II*<br>Adult**          | Start: Mar 2006<br>End: Jul 2006         | 2 doses<br>* Trial conducted by NIAID<br>** 18-64 year olds                                                                                                                                |
| 20 | Novartis V&D<br>(Italy)                             | H5N1<br>(NIBRG-14)                            | Inactivated Surface antigen | Egg       | MF59                 | 7.5 / 15                                            | Ph II*<br>Adult-Elderly      | Start: Mar 2006<br>End: Sep 2006         | * Trial conducted by Novartis V&D                                                                                                                                                          |
|    | Novartis V&D<br>(Italy)                             | H5N3 (NIB 40)<br>H3N2 (Panama)<br>B/Guangdong | Inactivated Surface antigen | Egg       | LTK63<br>MF59        | 7.5*<br>15                                          | Ph I                         | Trial finished in 2002                   | * Intranasal<br>J. Virol. 2006 10: 4962-4970                                                                                                                                               |
| 21 | Novartis V&D<br>(Italy)                             | H5N1                                          | Inactivated Surface antigen | Egg       | MF59                 | 7.5 / 15                                            | Ph II<br>Adult*              | Start: 2006                              | 2 doses followed by a 6 month booster dose<br>* 18-60 year olds                                                                                                                            |
| 22 | sanofi pasteur<br>(France)                          | H5N1<br>(A/Vietnam/1194/2004-NIBTG14)         | Inactivated Split virus     | Egg       | Alum                 | 7.5 / 15 / 30                                       | Ph I*<br>Adult*              | End: 2005                                | 2 doses<br>* 18-40 year olds<br>Lancet 2006 367:1657-1664                                                                                                                                  |
|    |                                                     |                                               |                             |           |                      |                                                     | Ph II<br>Adult*<br>Elderly** | Start: Q2 2006                           | 2 doses<br>* 18-60 year olds<br>** > 60 year olds                                                                                                                                          |
| 23 | sanofi pasteur<br>(USA)                             | H5N1<br>(A/Vietnam/1203/2004)                 | Inactivated Split virus     | Egg       | None                 | 7.5 / 15 / 45 / 90                                  | Ph I&II*<br>Adult**          | Start: Apr 2005<br>End: Feb 2006         | 2 doses<br>* Trial conducted by NIAID<br>** 18-64 year olds                                                                                                                                |
| 24 | sanofi pasteur<br>(USA)                             | H5N1<br>(A/Vietnam/1203/2004)                 | Inactivated Split virus     | Egg       | None<br>Alum         | 45 / 90 (Study 1)<br>3.75 / 7.5 / 15 / 45 (Study 2) | Ph I&II*<br>Elderly**        | Start: Oct 2005<br>Start: Mar 2006       | * Trial conducted by NIAID<br>** > 65 year olds                                                                                                                                            |
| 25 | sanofi pasteur<br>(USA)                             | H5N1<br>(A/Vietnam/1203/2004)                 | Inactivated Split virus     | Egg       | None                 | 45                                                  | Ph I&II*<br>Child**          | Start: Jan 2006<br>End: Feb 2007         | * Trial conducted by NIAID<br>** 2-9 year olds                                                                                                                                             |
| 26 | sanofi pasteur<br>(USA)                             | H5N1<br>(A/Vietnam/1203/2004)                 | Inactivated Split virus     | Egg       | Alum                 | 7.5 / 15 / 45                                       | Ph I*<br>Adult               | 2006                                     | * Trial conducted by NIAID                                                                                                                                                                 |
| 27 | sanofi pasteur<br>(USA)                             | H5N1<br>(A/Vietnam/1203/2004)                 | Inactivated Split virus     | Egg       | None                 | 3 / 9*<br>15 / 45**                                 | Ph I***<br>Adult             | 2005                                     | 2 doses<br>* Intramuscular<br>** Intradermal<br>*** Trial conducted by NIAID                                                                                                               |
| 28 | sanofi pasteur<br>(USA)                             | H7N7                                          | Inactivated Split virus     | Egg       | Alum                 |                                                     | Ph I*<br>Adult               | Start: 2007                              | * Trial conducted by NIAID                                                                                                                                                                 |
| 29 | sanofi pasteur<br>(France)*                         | H7N1                                          | Inactivated Split virus     | Cell**    | Alum                 | 12 / 24                                             | Ph I<br>Adult***             | Start: Sep 2006                          | 2 doses<br>* with EU Flupan Project<br><a href="http://www.nibsc.ac.uk/spotlight/flupan/">http://www.nibsc.ac.uk/spotlight/flupan/</a><br>** PER.C6(R) cell-Crucell<br>*** 20-40 year olds |
| 30 | Solvay Pharmaceuticals<br>(Netherlands)             | H5N1                                          | Inactivated Surface antigen | Egg       | Alum                 | To be determined                                    | Ph I<br>Adult*               | Start: 2007                              | * 18-49 year olds                                                                                                                                                                          |
| 31 | Solvay Pharmaceuticals<br>(Netherlands)             | H5N1<br>(NIBRG-14)                            | Inactivated Surface antigen | Cell MDCK | Alum & *             | To be determined                                    | Ph I<br>Adult**              | Start: 2007                              | * Novel adjuvant<br>** 18-49 year olds                                                                                                                                                     |

ไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ก่อนการระบาดใหญ่ เช่น สายพันธุ์ H5N1 ทำให้เกิดการเจ็บป่วยที่รุนแรง และอัตราการตายสูงถึงประมาณ 50% จึงเป็นที่คาดว่าไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ก่อนการระบาดใหญ่ออกมาจะมีศักยภาพในการเป็นต้นเหตุของการระบาดใหญ่ที่รุนแรงในอนาคต เนื่องจากกระบวนการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ก่อนการระบาดใหญ่ต้องใช้เวลามากหลายเดือนและมีกำลังการผลิตจำกัดเนื่องจากผลิตจากโรงงานที่ผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลบางแห่งเท่านั้น คาดว่าถ้าเริ่มมีการระบาดของไข้หวัดใหญ่มากขึ้นในมนุษย์ ประเทศผู้ผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นประเทศอุตสาหกรรมในตะวันตก จะไม่อนุญาตให้มีการจำหน่ายวัคซีนไข้หวัดใหญ่ออกนอกประเทศ จนกว่าจะมีวัคซีนใช้เพียงพอในประเทศผู้ผลิตแล้ว ดังนั้นประเทศไทยควรเริ่มซื้อวัคซีนมาสำรองในระยะเริ่มแรกนี้ที่ประเทศผู้ผลิตยังจำหน่ายให้ได้แม้ว่าจะไม่ใช่สายพันธุ์ระบาดใหญ่โดยตรง

การสำรองวัคซีนในประเทศไทยควรสำรองวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตั้งแต่บัดนี้อย่างน้อยจนกระทั่งประเทศสามารถผลิตวัคซีนนี้ได้เอง ซึ่งถ้าประเทศไทยเริ่มดำเนินการสร้างโรงงานเพื่อผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ คาดว่าจะใช้เวลาประมาณ 5 ปีนับจากเริ่มมีการดำเนินการ นอกจากนี้เนื่องจากไวรัสไข้หวัดใหญ่จะมีการเปลี่ยนสายพันธุ์อยู่ตลอดเวลา ดังนั้นการจัดซื้อวัคซีนจะต้องมีการจัดซื้อใหม่เมื่อการผลิตใหม่ตามการเปลี่ยนแปลงของไวรัส ดังนั้นการจัดซื้อวัคซีนอาจจะต้องจัดซื้อใหม่เป็นระยะๆ และในปัจจุบันในประเทศไทยมีการทำการวิจัยวัคซีนไข้หวัดใหญ่ก่อนการระบาดใหญ่อยู่แล้วหลายแห่ง ได้แก่ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี และศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ จึงควรมีการเก็บวัคซีนสำรองจากการวิจัยไว้เพื่อใช้ทดสอบหรือใช้ในภาวะฉุกเฉินด้วย

## 2.2 การกำหนดกลุ่มประชากรที่จะได้รับวัคซีนก่อนหลัง (vaccine prioritization) ในภาวะการระบาดใหญ่

เป้าหมายของการจัดลำดับกลุ่มประชากรที่จะได้รับวัคซีนก่อนหลังคือเพื่อให้การใช้วัคซีนซึ่งมีอยู่อย่างจำกัดมีประสิทธิภาพสูงสุด โดยพิจารณาที่ผลในการควบคุมโรค การป้องกันการติดเชื้อ การลดจำนวนผู้ป่วยและผู้เสียชีวิต และความสงบเรียบร้อยของสังคม เป็นสำคัญ หลักการกำหนดกลุ่มประชากรที่จะได้รับวัคซีนก่อนหลังนั้นจะเป็นการให้ตามลำดับความเสี่ยงและความจำเป็นเพื่อการปฏิบัติหน้าที่ต่อบริการสาธารณะ ซึ่งในแต่ละประเทศมีการกำหนดกลุ่มประชากรที่จะได้รับวัคซีนที่แตกต่างกัน รวมทั้งการจัดกลุ่มการได้รับวัคซีนในภาวะระบาดจะแตกต่างจากการจัดกลุ่มการได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล ซึ่งในปัจจุบันประเทศไทยมีนโยบายการจัดกลุ่มการได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล และมีการกำหนดกลุ่มประชากรที่จะได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในภาวะระบาดใหญ่ ดังภาคผนวก 2

ทั้งนี้ ในแต่ละประเทศมีการกำหนดกลุ่มประชากรที่จะได้รับวัคซีนก่อนหลังที่แตกต่างกัน เช่น

### 2.2.1 การกำหนดกลุ่มประชากรที่จะได้รับวัคซีนก่อนหลังของประเทศสหรัฐอเมริกา

หน่วยงาน The National Vaccine Advisory Committee (NVAC) and the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ได้จัดกลุ่มเมื่อวันที่ 19 กรกฎาคม พ.ศ.2549 (Temte, 2006) ดังตารางที่ 2.2 ซึ่งในขณะนี้ หน่วยงาน The Department of Health and Human Services (HHS) กำลังจัดตั้งโครงการ เพื่อขอความเห็นจากประชาชนอย่างกว้างขวาง เพื่อจัดกลุ่มดังกล่าวให้ตรงความต้องการของประชาชนมากยิ่งขึ้น (HHS, Request for Information (RFI): Guidance for Prioritization of Pre-pandemic and Pandemic Influenza Vaccine, <http://aspe.hhs.gov/PIV/RFI/>)

ตารางที่ 2.2 การกำหนดกลุ่มประชากรที่จะได้รับวัคซีนก่อนหลังของประเทศสหรัฐอเมริกา

(<http://www.aafp.org/fpm/20060100/32prep.pdf>)

| กลุ่ม    | บุคลากรในกลุ่ม                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| กลุ่ม 1A | บุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุข <ul style="list-style-type: none"> <li>บุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุขที่ดูแลผู้ป่วยที่ติดเชื้อโดยตรงและพนักงานที่ทำงานสนับสนุนการปฏิบัติงานดังกล่าว</li> <li>บุคลากรที่ดูแลการผลิตวัคซีนและยา</li> </ul>                                                                                    |
| กลุ่ม 1B | กลุ่มเสี่ยงสูงสุด <ul style="list-style-type: none"> <li>ผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปีที่มีอาการป่วยที่มีสถานะเสี่ยง</li> <li>ผู้ป่วยอายุ 6 เดือนถึง 64 ปีที่มีอาการป่วยที่มีสถานะเสี่ยงมากกว่า 2 อย่าง</li> <li>ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลในปีที่ผ่านมาด้วยโรคปอดบวม หวัด หรือมีอาการป่วยที่มีสถานะเสี่ยง</li> </ul> |
| กลุ่ม 1C | ผู้อยู่อาศัยในครัวเรือนและสตรีที่ตั้งครรภ์ <ul style="list-style-type: none"> <li>ผู้อยู่อาศัยในครัวเรือนที่มีเด็กอายุต่ำกว่า 6 เดือนอาศัยอยู่ด้วย</li> <li>ผู้อยู่อาศัยในครัวเรือนที่มี severely immunocompromised individuals</li> <li>สตรีที่ตั้งครรภ์</li> </ul>                                                       |
| กลุ่ม 1D | ผู้ที่รับผิดชอบเกี่ยวกับการระบาด <ul style="list-style-type: none"> <li>คณะผู้นำประเทศและบุคลากรทางการแพทย์ที่รับผิดชอบเกี่ยวกับการระบาด</li> </ul>                                                                                                                                                                        |
| กลุ่ม 2A | กลุ่มเสี่ยงอื่นๆ <ul style="list-style-type: none"> <li>ผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปีที่มีอาการป่วยที่ไม่มีสถานะเสี่ยง</li> <li>ผู้ป่วยอายุ 6 เดือนถึง 64 ปีที่มีอาการป่วยที่มีสถานะเสี่ยงเพียงอย่างเดียว</li> <li>เด็กอายุ 6 เดือนถึง 23 เดือน</li> </ul>                                                                      |
| กลุ่ม 2B | กลุ่มบุคลากรที่ดูแลงานสาธารณะ <ul style="list-style-type: none"> <li>กลุ่มบุคลากรทางการแพทย์อื่นๆที่ดูแลภาวะฉุกเฉิน, พนักงานดูแลความปลอดภัย, พนักงานปฏิบัติงานสาธารณะ, พนักงานขับรถบริการสาธารณะ และพนักงานด้านการสื่อสาร</li> </ul>                                                                                       |
| กลุ่ม 3  | <ul style="list-style-type: none"> <li>ผู้ที่มีหน้าที่ตัดสินใจด้านการสาธารณสุขอื่นๆ</li> <li>พนักงานดูแลศพ</li> </ul>                                                                                                                                                                                                      |
| กลุ่ม 4  | <ul style="list-style-type: none"> <li>บุคลากรที่แข็งแรงอายุ 2 ถึง 64 ปีที่ไม่มีสถานะเสี่ยง</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                     |

## 2.2.2 การกำหนดกลุ่มประชากรที่จะได้รับวัคซีนก่อนหลังของประเทศแคนาดา Public Health Agency of Canada (October, 2006) ดังแสดงในตารางที่ 2.3

ตารางที่ 2.3 การกำหนดกลุ่มประชากรที่จะได้รับวัคซีนก่อนหลังของประเทศแคนาดา ([http://www.phac-aspc.gc.ca/cpip-pclcpi/ann-d\\_e.html](http://www.phac-aspc.gc.ca/cpip-pclcpi/ann-d_e.html))

|          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| กลุ่ม 1: | บุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุขที่ดูแลผู้ป่วย<br>ผู้ที่มีหน้าที่ตัดสินใจด้านการสาธารณสุขด้านการระบาด ที่ดูแลส่วนงานต่อไปนี้<br>การรักษาผู้ติดเชื้อในโรงพยาบาล<br>การดูแลอุปกรณ์และห้องพัก<br>สำนักงานสาธารณสุข<br>งานบริการฉุกเฉินและรถพยาบาล<br>ยาและวัคซีน<br>ห้องปฏิบัติการ                                                                                               |
| กลุ่ม 2: | 1. ผู้ที่ทำหน้าที่ในระดับนโยบายที่รับผิดชอบด้านการระบาดพนักงานของรัฐ เช่น คณะรัฐมนตรี<br>2. ผู้ปฏิบัติงานในภาวะระบาด ได้แก่<br>ตำรวจ<br>พนักงานดับเพลิง<br>ทหาร<br>พนักงานบริการสาธารณะในภาวะฉุกเฉิน พนักงานบรรเทาสาธารณภัย<br>พนักงานบริการสาธารณะ เช่น พนักงานไฟฟ้า ประปา การสื่อสาร<br>ผู้ทำหน้าที่ในการดูแลศพผู้เสียชีวิต<br>พนักงานขนส่งเครื่องอุปโภคบริโภค เช่น อาหาร |
| กลุ่ม 3: | บุคคลที่มีความเสี่ยงสูงและมีอาการป่วยรุนแรงเมื่อติดเชื้อไข้หวัด<br>A: ผู้ที่อาศัยในบ้านพักคนชรา<br>B ผู้ที่มีสภาวะเสี่ยงต่อการป่วยรุนแรง<br>C ผู้ที่อายุมากกว่า 65 ปีที่ไม่ได้อยู่ในกลุ่ม 3A และ 3B<br>D. เด็กอายุ 6 ถึง 23 เดือน<br>E: สตรีที่ตั้งครรภ์                                                                                                                    |
| กลุ่ม 4: | กลุ่มบุคคลที่แข็งแรง (เช่น ผู้ที่อายุ 18-64 ปีที่ไม่มีอาการเจ็บป่วย)                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| กลุ่ม 5: | เด็กอายุ 24 เดือนถึง 18 ปี                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

### 2.2.3 การกำหนดกลุ่มประชากรที่จะได้รับวัคซีนก่อนหลังของประเทศไทย (สาธารณสุข, กระทรวง, 2549)

ประชากรเป้าหมายคือ ประชาชนไทยทุกคน และให้เรียงลำดับความสำคัญแก่กลุ่มบุคคลต่อไปนี้ก่อน (ร่างแผนเตรียมความพร้อมรับการระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่ ฉบับปรับปรุง วันที่ 27 มกราคม พ.ศ.2549)

1. บุคลากรทางการแพทย์ที่ให้การดูแลรักษาผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่
2. บุคลากรทางการแพทย์ที่ดำเนินงานด้านควบคุมโรคไข้หวัดใหญ่ในชุมชน
3. บุคลากรทางการแพทย์ที่ให้การดูแลรักษาผู้ป่วยที่ห้องฉุกเฉิน ผู้ป่วยนอก และผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นไข้หวัดใหญ่
4. บุคลากรที่เกี่ยวข้องกับการรักษาความสงบ เช่น ฝ่ายปกครอง ตำรวจ ทหาร เป็นต้น
5. บุคลากรที่เกี่ยวข้องกับการบริการสาธารณะ เช่น พนักงานขนส่งสาธารณะ พนักงานไฟฟ้า พนักงานประปา พนักงาน โทรศัพท์ เป็นต้น
6. ผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป และมีปัจจัยเสี่ยงที่จะมีผลแทรกซ้อนเมื่อป่วยเป็นไข้หวัดใหญ่
7. ผู้ที่อายุ 6 เดือน ถึง 64 ปี และมีปัจจัยเสี่ยงที่จะมีผลแทรกซ้อนเมื่อป่วยเป็นไข้หวัดใหญ่ 2 ปัจจัยขึ้นไป
8. หญิงตั้งครรภ์ บุคคลที่มีผู้ป่วยภาวะภูมิคุ้มกันต่ำในครอบครัวเดียวกันซึ่งฉีดวัคซีนไม่ได้

หมายเหตุ: ปัจจัยเสี่ยง หมายถึง

- ผู้อยู่ในสถานพักฟื้น / สถานสงเคราะห์
- ผู้มีโรคเรื้อรังต่อไปนี้: หอบหืด, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Restrictive Pulmonary Disease, coronary heart disease ซึ่งไม่ใช่โรคความดันโลหิตสูง
- ผู้ที่ต้องได้รับการดูแล หรือต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลในรอบปีที่ผ่านมา ด้วยโรคต่อไปนี้: Chronic metabolic disease รวมทั้งเบาหวาน, renal dysfunction, hemoglobinopathy, ภูมิคุ้มกันบกพร่อง รวมทั้งผู้ได้รับยากดระบบภูมิคุ้มกันและผู้ติดเชื้อ HIV
- ผู้มีโรคทางระบบประสาทและกล้ามเนื้อซึ่งจะทำให้เกิด compromised respiratory function ต่อไปนี้: cognitive dysfunction, spinal cord injuries, ลมชัก และโรคของ neuromuscular อื่นๆ
- ผู้ที่มีอายุ 6 เดือน – 18 ปี ซึ่งได้รับการรักษาด้วย aspirin เป็นระยะเวลาต่อเนื่องยาวนาน
- หญิงตั้งครรภ์
- เด็กอายุ 6-23 เดือน

### 2.2.4 การวิเคราะห์การกำหนดกลุ่มประชากรที่จะได้รับวัคซีนก่อนหลังของสามประเทศและข้อสังเกตสำหรับประเทศไทย

จากลำดับก่อนหลังของสามประเทศข้างต้นพบว่า แต่ละประเทศจะให้ความสำคัญกับบุคลากรทางด้านสาธารณสุข และการแพทย์ซึ่งมีความเสี่ยงโดยหน้าที่ในการดูแลรักษาผู้ป่วยเป็นอันดับต้น ลำดับของประเทศไทยและประเทศแคนาดา มีความคล้ายคลึงกันที่จัดให้ผู้ที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับความสงบเรียบร้อยและบริการสาธารณะอยู่ในลำดับรองจากบุคลากรสาธารณสุข ข้อต่างกันระหว่างลำดับของสามประเทศคือประเทศไทยมีได้ระบุถึงลำดับที่ผู้กำหนดนโยบายว่าถูกจัดไว้ที่ลำดับใด ในขณะที่ประเทศแคนาดา(และสหรัฐฯ) ได้มีการระบุที่ชัดเจน ทำให้แสดงให้เห็นว่าลำดับของประเทศไทยยังไม่ครอบคลุมอย่างครบถ้วน ซึ่งน่าจะทำให้เกิดปัญหาในระหว่างกาปฏิบัติจริง ประเทศสหรัฐฯ ให้ความสำคัญกับประชากรกลุ่มเสี่ยงจากการเจ็บป่วย และการติดเชื้อเป็นอันดับรองจากบุคลากรการแพทย์ และมาเป็นลำดับก่อนผู้รับผิดชอบเกี่ยวกับการระบาดและผู้ให้บริการสาธารณสุข ลำดับก่อนหลังนี้มีส่วนช่วยสะท้อนปริมาณวัคซีนที่แต่ละประเทศจะทำการสำรองไว้ ถ้าประเทศที่ให้ความสำคัญกับประชากรที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อและการเจ็บป่วย มีแนวโน้มว่าประเทศนั้นจะต้องสำรองวัคซีนในเบื้องต้นเป็นปริมาณมากกว่าประเทศที่มุ่งเน้นบุคลากรสาธารณสุขและการแพทย์เป็นหลัก นอกจากนี้วิธีการที่ได้มาซึ่งลำดับก่อนหลังนี้มีความแตกต่างกันไปในแต่ละประเทศ ประเทศสหรัฐฯ ให้ความสำคัญมากเกี่ยวกับสิทธิของประชาชนจึงจัดให้ประชาชนมีโอกาสแสดงความเห็นโดยตรงกับลำดับการได้รับวัคซีนนี้ กระบวนการมีส่วนร่วมดังกล่าวมีความสำคัญเนื่องจากไม่อาจทราบได้ว่าการระบาดใหญ่จะเกิดขึ้นเมื่อไร แต่ที่ชัดเจนคือในช่วงแรกของกระบวนการจัดเตรียมวัคซีนให้เพียงพอกับประชาชนทุกคนเป็นสิ่งที่ทำได้ยากมาก ดังนั้นการที่ประชาชน

ได้มีส่วนร่วมในการแสดงความเห็นลำดับก่อนหลังนี้จะเป็นการสร้างความตระหนักในการดูแลตนเอง และไม่สร้างความคาดหวังที่ไม่เป็นจริงในการได้รับวัคซีนทันทีที่มีการระบาด

ข้อสังเกตสำหรับลำดับก่อนหลังของประเทศไทยนั้นนอกจากควรมีการระดมกลุ่มผู้มีอำนาจในการตัดสินใจในลำดับก่อนหลังแล้ว ควรพิจารณารวมบุคลากรที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการผลิตและแจกจ่ายวัคซีนอยู่ในลำดับด้วย เนื่องจากประเทศไทยได้มีนโยบายการสร้างโรงงานผลิตวัคซีนใช้หัวโตใหญ่ บุคลากรกลุ่มนี้มีความสำคัญมากในการให้ได้มาและการกระจายวัคซีนให้ถึงประชาชนกลุ่มต่างๆ ในส่วนกระบวนการจัดทำลำดับก่อนหลังนี้การมีส่วนร่วมจากภาคประชาชนจะช่วยเสริมสร้างความโปร่งใสในการจัดทำลำดับดังกล่าว และเป็นเกราะป้องกันคณะกรรมการจัดทำลำดับเมื่อเกิดสถานการณ์ระบาดใหญ่ขึ้น ในกรณีที่มีปริมาณวัคซีนเพียงพอลำดับข้างต้นจะเป็นการกำหนดลำดับก่อนหลังของการที่รัฐจะให้วัคซีน ในกรณีที่ปริมาณวัคซีนมีไม่เพียงพอลำดับข้างต้นจะมีความสำคัญมากขึ้นเนื่องจากผู้ที่อยู่ลำดับหลังๆ มีโอกาสที่จะไม่ได้รับวัคซีนสูง ทั้งนี้เนื่องจากพิจารณาแล้วว่าเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำกว่ากลุ่มอื่นในด้านการติดเชื้อหรือความรุนแรงของการเจ็บป่วย ดังนั้นลำดับก่อนหลังในการได้รับวัคซีนจึงมีความสำคัญและมีความหมายถึงการแบ่งปันทรัพยากรที่มีจำกัดในสังคม (rationning resources) และรวมถึงประเด็นเรื่องความเป็นธรรมและสิทธิในการเข้าถึงบริการสาธารณสุขพื้นฐานของประชาชนซึ่งเป็นสิ่งที่ระบุไว้ในรัฐธรรมนูญของประเทศ การแบ่งปันวัคซีนที่มีจำนวนจำกัดในการป้องกันโรคที่อาจทำให้เกิดการเจ็บป่วยรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตในเวลาอันรวดเร็วจึงมีนัยที่แตกต่างจากการแบ่งปันทรัพยากรอื่น ในขั้นถัดไปคือการระบุจำนวนที่ชัดเจนของแต่ละกลุ่มและฐานข้อมูลของแต่ละกลุ่มให้พร้อมใช้ เช่น เมื่อจะมีการจัดซื้อวัคซีนสำหรับกลุ่มผู้ที่ทำหน้าที่ให้บริการสาธารณะ ผู้ที่ทำงานที่รักษาความสงบเรียบร้อยจะต้องเตรียมวัคซีนจำนวนเท่าไรให้กับใครที่หน่วยหรือสถานที่ใด ข้อมูลนี้จะมีประโยชน์ในการวางแผนจัดเตรียมวัคซีน และลดความสับสนในการกำหนดจุดในการกระจายวัคซีนในภาวะเกิดการระบาดขึ้น

### 2.3 ปริมาณวัคซีนเพื่อการสำรอง

การกำหนดกลุ่มประชากรที่จะได้รับวัคซีนกรณีระบาดใหญ่ดังกล่าวข้างต้นเป็นข้อมูลที่ใช้ในการกำหนดปริมาณวัคซีนที่แต่ละประเทศจะทำการสำรอง อย่างไรก็ตามสิ่งที่สำคัญคือต้องเข้าใจวัตถุประสงค์ของการสำรองวัคซีนกรณีเกิดการระบาดใหญ่ เนื่องจากในปัจจุบันไม่มีข้อมูลที่ระบุได้ว่าไวรัสใช้หัวโตใหญ่สายพันธุ์ใดจะเป็นสาเหตุของการระบาดใหญ่ ทำให้ยังไม่สามารถมีการผลิตวัคซีนสำหรับกรณีระบาดใหญ่ (pandemic strain) ได้ ดังนั้นสิ่งที่ทำได้คือการสำรองวัคซีนใช้หัวโตใหญ่สายพันธุ์ก่อนการระบาดใหญ่ (pre-pandemic influenza vaccine) สายพันธุ์ที่ทั่วโลกให้ความสนใจมากในปัจจุบันคือ สายพันธุ์ H5N1 แต่เนื่องจากความไม่แน่นอนดังกล่าวและงบประมาณที่ต้องใช้ในการจัดซื้อวัคซีนสายพันธุ์ที่เกิดการเปลี่ยนแปลงใหม่ การสำรองวัคซีนนี้มีไว้เพื่อวัตถุประสงค์ในการควบคุมโรคให้อยู่ในบริเวณที่มีการระบาดเบื้องต้น โดยหวังว่าอาจจะสามารถควบคุมการระบาดไม่ให้ลุกลามเป็นการระบาดใหญ่ได้ หรือสามารถช่วยในการชะลอการระบาดใหญ่ วัคซีนที่สำรองนี้มีไว้เพื่อป้องกันเจ้าหน้าที่ด้านสาธารณสุขทั้งส่วนที่ทำการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อ และผู้ที่มีหน้าที่ในการควบคุมโรค ในกรณีที่วัคซีนปริมาณมากพอจริงจะให้กับผู้ที่ทำหน้าที่ในการให้บริการสาธารณะ ผู้ที่ทำงานที่ดูแลรักษาความสงบเรียบร้อยของสังคม และบุคคลที่มีภาวะเสี่ยงต่อการติดเชื้อหรือต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนของการติดเชื้อไวรัสตามลำดับก่อนหลังดังที่กล่าวไว้ข้างต้น

ในประเทศสหรัฐอเมริกา รัฐบาลกลางได้ทำข้อตกลงกับบริษัท Chiron และบริษัท Sanofi Pasteur เป็นมูลค่า 62.5 ล้านดอลลาร์<sup>4</sup> เพื่อทำการศึกษาวินิจฉัยและผลิตวัคซีนเพื่อการสำรองประมาณ 20 ล้านโดสในรูป bulk vaccine เนื่องจากในปัจจุบันประเทศสหรัฐมีความสามารถในการผลิตวัคซีนใช้หัวโตใหญ่ภายในประเทศอยู่จำกัด รัฐบาลสหรัฐมีโครงการที่จะสร้างความสามารถในการผลิตวัคซีนภายในประเทศให้เพียงพอสำหรับประชาชนสหรัฐทุกคนได้ภายในปี ค.ศ. 2011

ส่วนประเทศญี่ปุ่นนั้นอาศัยผู้ผลิตวัคซีนใช้หัวโตใหญ่ภายในประเทศ 4 รายที่มีอยู่ในการผลิตวัคซีนใช้หัวโตใหญ่กรณีที่มีการระบาดใหญ่ โดยมีแผนปฏิบัติการ (action plan) คือในช่วง Phase 3A ซึ่งไม่มีการระบาดในประเทศญี่ปุ่นนั้นได้ทำการผลิตและสำรองวัคซีนต้นแบบ (prototype vaccine) และทำการสำรองใช้สำหรับการผลิตวัคซีน และในช่วง Phase 4A ซึ่งไม่มีการระบาดในญี่ปุ่นจะเริ่มดำเนินการผลิตวัคซีนเมื่อมีการระบุสายพันธุ์ได้ และใน Phase 4B ที่มีเริ่มมีการระบาดในประเทศจะทำการแจกจ่ายวัคซีนต้นแบบให้กับบุคลากรสาธารณสุข ผู้ที่ทำงานเกี่ยวกับบริการสาธารณะและเจ้าหน้าที่ทำหน้าที่ให้วัคซีน และประชาชนที่ต้องการรับวัคซีน

<sup>4</sup> รัฐบาลกลางสหรัฐมีแผนในการใช้เงินจำนวน 2.1 พันล้านเหรียญสหรัฐ ในการซื้อวัคซีน H5N1 จำนวน 20 ล้านโดส และอีก 2.8 พันล้านเหรียญสหรัฐ ในการพัฒนาการผลิตวัคซีนให้รวดเร็วและน่าเชื่อถือมากขึ้น

สำหรับประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีนใน WHO phase 3-4 รัฐบาลมีแผนการที่จะทำการสำรองวัคซีนในรูปสำเร็จรูป (finished product) จำนวน 600,000 โดส และวัคซีนในรูปก่อนแบ่งบรรจุ (bulk vaccine) จำนวน 2.4 ล้านโดส และในช่วง WHO Phase 5 ปริมาณสำรองวัคซีนจะเพิ่มเป็น 6 ล้านโดสสำหรับวัคซีนสำเร็จรูป และ 24 ล้านโดสสำหรับวัคซีนในรูปก่อนแบ่งบรรจุ (เดือนกุมภาพันธ์ และคณะ 2549)

เนื่องจากข้อจำกัดของความรู้ในเรื่องสายพันธุ์ที่เหมาะสมของวัคซีน ชนิดของวัคซีน และประสิทธิภาพของวัคซีน การสำรองวัคซีนนั้นไม่มีเกณฑ์ชัดเจนว่าแต่ละประเทศควรจะสำรองวัคซีนไว้จำนวนเท่าใด ซึ่งต่างจากการสำรองยาต้านไวรัส ซึ่งองค์การอนามัยโลกได้มีคำแนะนำว่าประเทศที่มีความสามารถควรสำรองยาต้านไวรัสไว้เป็นปริมาณเท่ากับ 25% ของประชากรประเทศนั้น ดังกล่าวข้างต้นว่าการสำรองวัคซีนนี้ในเบื้องต้นเพื่อการป้องกันเจ้าหน้าที่ที่ทำการรักษาพยาบาลผู้ป่วย ผู้ที่ทำงานที่ควบคุมโรค และผู้ให้บริการสาธารณะเป็นหลัก ซึ่งจำนวนบุคลากรเหล่านี้แตกต่างกันไปในแต่ละประเทศ นอกจากนี้ราคาของวัคซีนเป็นอีกปัจจัยที่กำหนดปริมาณวัคซีนที่แต่ละประเทศจะสามารถสำรองได้ ดังนั้นจำนวนวัคซีนที่จะทำการสำรองขึ้นกับบริบทของแต่ละประเทศเป็นหลัก

สำหรับประเทศไทยยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนว่าควรทำการสำรองวัคซีนไว้เป็นจำนวนเท่าไร ถ้าอ้างอิงข้อมูลปริมาณวัคซีนที่ประเทศจีนสำรองไว้ดังกล่าวไว้ข้างต้นเนื่องจากบริบทใกล้เคียงกับประเทศไทยทั้งในด้านระดับการพัฒนาทางเศรษฐกิจ และสภาพปัญหาการระบาดของไข้หวัดใหญ่ที่ผ่านมา พบว่าโดยไม่ได้พิจารณาผลด้านขนาด (scale effect) และรายละเอียดอื่น ในช่วง phase 3-4 ประเทศไทยน่าจะสำรองวัคซีนจำนวน 150,000 โดส (0.23% ของประชากรทั้งประเทศ) โดยแบ่งเป็นวัคซีนสำเร็จรูปจำนวน 30,000 โดส และวัคซีนก่อนแบ่งบรรจุจำนวน 120,000 โดส และในช่วง phase 5 ประเทศไทยน่าจะสำรองวัคซีนจำนวน 1.5 ล้านโดส (2.3% ของประชากรทั้งประเทศ) แบ่งเป็นวัคซีนสำเร็จรูปจำนวน 300,000 โดส และวัคซีนก่อนแบ่งบรรจุจำนวน 1.2 ล้านโดส (ตารางที่ 2.4)

การประมาณการในช่วง phase 3 - 4 นี้ใกล้เคียงกับข้อมูลในแผนลงทุนเสริมสร้างโครงสร้างสาธารณสุขแห่งชาติ (พ.ศ. 2549-2552) ตามโครงการลงทุนขนาดใหญ่ของภาครัฐด้านสาธารณสุข ซึ่งได้ระบุจำนวนวัคซีนที่จะทำการจัดซื้อสำรองไว้ใช้ยามฉุกเฉินจำนวน 30,000 - 100,000 โดส นอกจากนี้ในช่วง 1 - 2 ปีที่ผ่านมากรมควบคุมโรคได้จัดซื้อวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลสำหรับให้กับเจ้าหน้าที่ที่ให้บริการด้านสาธารณสุข เป็นจำนวนปีละประมาณ 200,000 โดส<sup>5</sup> สำหรับบุคลากรประมาณ 200,000 คน เนื่องจากวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลโดยทั่วไปให้วัคซีน 1 โดสต่อคน ดังนั้นประมาณได้ว่า จำนวนขั้นต่ำของเจ้าหน้าที่ที่ทำงานด้านหน้าในการดูแลรักษาพยาบาลผู้ป่วยของประเทศไทยที่ควรจะได้รับวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่จะมีจำนวนอยู่ระหว่าง 30,000 - 200,000 คนต่อปี ในกรณีที่ต้องให้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ก่อนการระบาดใหญ่ 1 โดสต่อคนจึงสามารถป้องกันการติดเชื้อ จำนวนวัคซีนขั้นต่ำที่ต้องทำการสำรองจะอยู่ระหว่าง 30,000 - 200,000 โดส ส่วนในกรณีที่ต้องให้วัคซีน 2 โดสต่อคนจึงจะสามารถป้องกันการติดเชื้อได้ เนื่องจากเป็นไวรัสสายพันธุ์ใหม่ซึ่งเจ้าหน้าที่ไม่มีภูมิคุ้มกันมาก่อน ดังนั้นจำนวนวัคซีนที่จะต้องทำการสำรองควรมีจำนวนระหว่าง 60,000 - 400,000 โดส

**ตารางที่ 2.4** การประมาณการจำนวนวัคซีนที่ประเทศไทยจะทำการสำรองโดยใช้ข้อมูลปริมาณวัคซีนสำรองของประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีน

| WHO Phase | ประเทศจีน       |             |                     |             | ประเทศไทย       |                     |
|-----------|-----------------|-------------|---------------------|-------------|-----------------|---------------------|
|           | วัคซีนสำเร็จรูป |             | วัคซีนก่อนแบ่งบรรจุ |             | วัคซีนสำเร็จรูป | วัคซีนก่อนแบ่งบรรจุ |
|           | ล้านโดส         | %ของประชากร | ล้านโดส             | %ของประชากร | ล้านโดส         | ล้านโดส             |
| 3-4       | 0.6             | 0.046%      | 2.4                 | 0.185%      | 0.030           | 0.120               |
| 5         | 6               | 0.462%      | 24                  | 1.846%      | 0.300           | 1.200               |

**หมายเหตุ** เพื่อความสะดวกในการคำนวณ สัดส่วนจำนวนวัคซีนต่อประชากรคำนวณจากประชากรของประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีน 1300 ล้านคน และประชากรไทย 65 ล้านคน (ข้อมูลจากธนาคารโลก Chinese at a glance ประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีนมีประชากร 1,296.1 ล้านคนในปี ค.ศ. 2004 และประเทศไทยมีประชากร 64.2 ล้านคนในปี ค.ศ. 2005) และใช้สัดส่วนจำนวนโดสวัคซีนต่อประชากรของประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีนในการคำนวณจำนวนโดสที่ประเทศไทยอาจจะทำการสำรอง

<sup>5</sup> ปี 2550 กรมควบคุมโรคได้สั่งซื้อวัคซีนไข้หวัดใหญ่จำนวน 400,000 โดส

## 2.4 ประเมินการงบประมาณในการจัดซื้อวัคซีนสำรอง

ในการประมาณการงบประมาณในการจัดซื้อวัคซีนสำรองนั้นใช้ข้อมูลสองส่วน คือจำนวนวัคซีนที่จะทำการสำรองและราคาวัคซีนต่อโดส จำนวนวัคซีนที่จะทำการสำรองใช้ข้อมูลจากการประมาณการข้างต้น ส่วนราคาวัคซีนนั้นใช้ราคาอยู่ระหว่างราคาในประเทศอินโดนีเซียได้รับการเสนอขายวัคซีน H5N1 อยู่ทีโดสละ 20 เหยี่ยวสหรัฐ<sup>6</sup> หรือ 700 บาท (คิดอัตราแลกเปลี่ยน 35 บาทต่อหนึ่งเหยี่ยวสหรัฐ) ในช่วง 3 ปีแรก (พ.ศ. 2550-2552) และมีสมมติฐานว่าราคาวัคซีนจะค่อยๆ ลดลงเป็น 500 บาท และ 300 บาท ในปี พ.ศ. 2553-2554 ซึ่งเป็นปีที่บริษัทผลิตวัคซีนหลายแห่งได้ขยายกำลังการผลิตและมีการศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีนเสร็จสมบูรณ์ ในการประมาณการนี้มีสมมติฐานว่าวัคซีนที่สำรองไว้จะต้องมีการจัดซื้อใหม่ทุกปีจากสาเหตุต่างๆ เช่น อายุของวัคซีนหรือสายพันธุ์ของไวรัสที่ระบาดมีการเปลี่ยนแปลงจนวัคซีนที่สำรองไว้จะไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อได้ หรือมีวัคซีนที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อได้ดีกว่า

จากการประมาณการจัดซื้อวัคซีนสำเร็จรูป (ตาราง 2.5) พบว่าถ้าสำรองวัคซีนจำนวน 60,000 โดสต่อปีเพื่อให้กับเจ้าหน้าที่ด่านหน้าเป็นเวลา 5 ปี จะต้องใช้งบประมาณเป็นเงินถึง 174 ล้านบาท ถ้าสำรองวัคซีนสำเร็จรูปเป็นจำนวน 200,000 และ 400,000 โดสต่อปี ประเมินว่าในระยะเวลา 5 ปีจะต้องใช้งบประมาณสูงถึง 580 ล้านบาท และ 1,160 ล้านบาทตามลำดับ

ปริมาณสำรองวัคซีนเพื่อใช้ในการป้องกันการระบาดใหญ่นั้นอาจจะแตกต่างกันไปตามสถานการณ์ เช่นในภาวะที่ยังไม่มีข้อมูลการติดต่อจากคนถึงคนที่ชัดเจน ประเทศไทยอาจพิจารณาสำรองวัคซีนในจำนวนขั้นต่ำสุด เมื่อมีข้อมูลการระบาดจากคนสู่คนชัดเจนขึ้น ประเทศไทยสามารถปรับเพิ่มจำนวนวัคซีนสำรองขึ้นเป็นในปริมาณที่มากขึ้นได้ ทั้งนี้ต้องพิจารณาทำการตกลงกับบริษัทผู้ผลิตวัคซีนล่วงหน้า เนื่องจากในภาวะที่มีการติดต่อยกย่องระหว่างคนสู่คนมากขึ้นมีโอกาสสูงที่จะไม่สามารถหาวัคซีนเพื่อการสำรองได้หรือวัคซีนอาจมีราคาสูงขึ้นมาก

ตารางที่ 2.5 งบประมาณสำหรับการจัดซื้อวัคซีนใช้วัดใหญ่สายพันธุ์ระบาดใหญ่เพื่อการสำรอง (ล้านบาท)

| จำนวนประชากรเป้าหมาย (คน) | จำนวนโดสวัคซีนที่สำรอง (โดส)* | งบประมาณ (ล้านบาท) |         |         |         |         |          |
|---------------------------|-------------------------------|--------------------|---------|---------|---------|---------|----------|
|                           |                               | ปีที่ 1            | ปีที่ 2 | ปีที่ 3 | ปีที่ 4 | ปีที่ 5 | รวม 5 ปี |
| 30,000                    | 60,000                        | 42                 | 42      | 42      | 30      | 18      | 174      |
| 100,000                   | 200,000                       | 140                | 140     | 140     | 100     | 60      | 580      |
| 150,000                   | 300,000                       | 210                | 210     | 210     | 150     | 90      | 870      |
| 200,000                   | 400,000                       | 280                | 280     | 280     | 200     | 120     | 1,160    |
| ราคาวัคซีน (บาทต่อโดส)    |                               | 700                | 700     | 700     | 500     | 300     | NA       |

หมายเหตุ \*สมมติฐานว่าต้องให้วัคซีน 2 โดสต่อคนจึงจะสามารถป้องกันการติดเชื้อได้

เนื่องจากการป้องกันการระบาดใหญ่เป็นประเด็นเรื่องความมั่นคงของชาติ และเอกชนไม่สนใจลงทุนในเหตุการณ์ที่ยังไม่เกิดขึ้น แต่ถ้ารอให้เหตุการณ์เกิดขึ้นประเทศจะเกิดความเสียหายขึ้นอย่างมาก ดังนั้นจึงเป็นบทบาทของรัฐในการจัดหางบประมาณมาเพื่อการเตรียมการด้านวัคซีนรวมทั้งการจัดหาวัคซีนเพื่อการสำรองนี้ ในกรณีเกิดการระบาดใหญ่ในมนุษย์ในช่วงที่หนึ่งซึ่งคาดว่าจะใช้ระยะเวลา 6 เดือน รัฐควรจะต้องระดมการบริการวัคซีนในทุกสถานบริการทั้งในภาครัฐและเอกชน โดยเป็นผู้จัดหางบประมาณทั้งในการจัดซื้อวัคซีน วัสดุอุปกรณ์ และค่าใช้จ่ายอื่นในการบริการ ทั้งนี้ตั้งเป้าหมายในการรณรงค์ให้วัคซีนเสร็จสิ้นให้เร็วที่สุด เช่นให้เสร็จสิ้นภายในระยะเวลา 1 เดือน การดำเนินการนอกจากจะเรียงลำดับกลุ่มบุคคลข้างต้นแล้ว การบริการให้เป็นไปตามข้อเสนอแนะของคณะกรรมการซึ่งมีหน้าที่ กำหนดการใช้วัคซีนเพื่อวัตถุประสงค์ในการป้องกันควบคุมการระบาดในขณะนั้น

<sup>6</sup> ข้อมูลจาก Dr. Triono ตัวแทนจากประเทศอินโดนีเซีย ในการประชุม Viral sharing ที่ WHO Geneva วันที่ 19-20 เมษายน พ.ศ. 2550

<sup>7</sup> หมายเหตุ ราคาวัคซีนใช้วัดใหญ่ตามฤดูกาลที่กรมควบคุมโรคติดต่อซื้อล่วงหน้าในปริมาณ 200,000 โดสอยู่ระหว่าง 250 - 300 บาทต่อโดส

## 2.5 ข้อพิจารณาอื่นๆเกี่ยวกับการสำรองวัคซีนเพื่อใช้ในภาวะฉุกเฉิน

### 2.5.1 ความเสี่ยงจากสายพันธุ์ของวัคซีนที่สำรองไว้ไม่ตรงกับสายพันธุ์ที่มีการระบาด

เพื่อให้ได้วัคซีนที่สามารถป้องกันการติดเชื้อในกรณีระบาดใหญ่ วัคซีนที่จัดหาเพื่อเป็นการสำรองไว้ควรจะเป็นวัคซีนที่ผลิตจากไข่หวัดใหญ่สายพันธุ์ที่ก่อให้เกิดการระบาด หรือเป็นวัคซีนที่ผลิตจากไวรัสที่มีความใกล้เคียงกับสายพันธุ์ที่ระบาดและสามารถป้องกันการติดเชื้อที่ทำให้เกิดการระบาดใหญ่ได้ เนื่องจากเราไม่สามารถทราบได้ว่าไวรัสสายพันธุ์ใดจะเป็นต้นเหตุทำให้เกิดการระบาดใหญ่ การจัดหาวัคซีนเพื่อการสำรองจึงมีความเสี่ยงสูงที่วัคซีนที่สำรองจะมีสายพันธุ์ไม่ตรงกับสายพันธุ์ที่ทำให้เกิดการระบาดใหญ่ ดังนั้นเพื่อกระจายความเสี่ยงจึงควรจัดซื้อวัคซีนมากกว่าหนึ่งสายพันธุ์จากผู้ผลิตมากกว่าหนึ่งราย และซื้อวัคซีนที่ผลการทดสอบพบการป้องกันข้ามสายพันธุ์ได้ (cross protection) อย่างไรก็ตามหากไม่เกิดการระบาด หรือมีการเปลี่ยนแปลงสายพันธุ์ของเชื้อไวรัสไปจนแตกต่างจากสายพันธุ์ที่นำมาผลิตวัคซีน วัคซีนที่ซื้อไว้เป็นหลักประกันชั่วคราวอาจจะไม่มีประโยชน์ในการเป็นวัคซีนสำรองอีกต่อไป ทำให้อาจจะต้องทิ้งวัคซีนเหล่านั้นไป และต้องทำการจัดซื้อวัคซีนสายพันธุ์ใหม่ต่อไป ในบางประเทศที่มีการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในประเทศนั้นสามารถเลือกทำการเจรจาทำการตกลงการผลิตสำรอง (reserve production capacity) แทนการซื้อวัคซีนเก็บไว้ในคลัง เช่นที่รัฐบาลแคนาดาตกลงกับบริษัทวัคซีนในการผลิตวัคซีนสายพันธุ์เมื่อมีการระบาดใหญ่ อย่างไรก็ตามวิธีการนี้ใช้ไม่ได้กับประเทศไทยเนื่องจากประเทศไทยยังไม่มีการผลิตวัคซีนนี้ภายในประเทศ ทางเลือกหนึ่งแทนการซื้อวัคซีนสำเร็จรูปคือการซื้อวัคซีนก่อนการแบ่งบรรจุ (bulk vaccine) ข้อมูลเกี่ยวกับทางเลือกนี้จะนำเสนอในยุทธศาสตร์ที่สองที่จะเสนอในบทถัดไป การสำรองวัคซีนแบบสำเร็จรูปและการสำรองวัคซีนในรูปก่อนแบ่งบรรจุสามารถดำเนินการไปคู่กันดังเช่นแผนการสำรองของรัฐบาลจีนและรัฐบาลสหรัฐอเมริกาที่ได้กล่าวถึงข้างต้น

### 2.5.2 การอนุมัติให้นำวัคซีนออกมาใช้ในภาวะฉุกเฉินและการทดแทนความเสียหายอันอาจจะเกิดจากการใช้วัคซีน

การใช้วัคซีนในภาวะฉุกเฉินเช่นภาวะที่มีการระบาดใหญ่ต้องยอมรับข้อจำกัดของข้อมูลประสิทธิผลและประสิทธิภาพของวัคซีน เนื่องจากวัคซีนที่ส่งซื้อนี้อาจเป็นวัคซีนที่ยังไม่ผ่านการทดสอบจนครบทุกขั้นตอน เพราะไม่สามารถทดสอบใน Clinical trial Phase 3 ได้เนื่องจากไม่มีกลุ่มประชากรที่ติดเชื้อจริงให้ทดสอบ เพราะยังไม่เกิดการระบาด หรือไม่สามารถทำการทดสอบกับเชื้อสายพันธุ์ตามธรรมชาติได้เนื่องจากข้อระวังด้านความปลอดภัยและจริยธรรมของการวิจัย และเมื่อเกิดการระบาดก็คงทำการทดสอบไม่ทัน หากมีการระบาดใหญ่เกิดขึ้น หน่วยงานภาครัฐจำเป็นต้องดำเนินการโดยเร่งด่วนเพื่อพิจารณานำวัคซีนสำรองดังกล่าวออกมาใช้ เช่นการจัดตั้งคณะกรรมการพิจารณาการใช้วัคซีนในภาวะระบาด ในบางประเทศเช่นประเทศราชอาณาจักรผู้มีส่วนในการดูแลการขึ้นทะเบียน (regulator) และผู้ผลิตวัคซีนได้มีการหารือจัดเตรียมการด้านเอกสารของการขึ้นทะเบียนวัคซีนใหม่(prototype dossier) ตั้งแต่ต้น ซึ่งทำให้มีข้อมูลมากขึ้นในการตัดสินใจใช้วัคซีนในภาวะฉุกเฉิน นอกจากนี้มีข้อพิจารณาสำคัญอีกประการได้แก่ ความเสียหายที่อาจเกิดจากการใช้วัคซีน เพราะวัคซีนนี้ยังไม่ผ่านการทดสอบที่ครบทุกขั้นตอน จึงไม่สามารถรับประกันว่าการใช้วัคซีนนี้มีความปลอดภัยอย่างเต็มที่ หน่วยงานภาครัฐจึงจำเป็นต้องพิจารณาเรื่องการชดเชยผู้เสียหายจากการได้รับวัคซีนดังกล่าวด้วย

### 2.5.3 การสำรองวัคซีนในระดับภูมิภาค หรือระดับโลก

การสำรองวัคซีนเพื่อใช้ในการป้องกันสภาวะการระบาดใหญ่นั้นอาจทำในระดับภูมิภาคหรือระดับโลกแทนการสำรองในระดับประเทศ การสำรองในระดับภูมิภาคและระดับโลกนี้จะช่วยให้ประเทศกำลังพัฒนาที่มีข้อจำกัดในการเข้าถึงวัคซีนและการสำรองวัคซีนสามารถมีความมั่นใจว่าจะได้รับการช่วยเหลือเบื้องต้นในกรณีที่เกิดการระบาดใหญ่ขึ้นในประเทศของตน ความมั่นใจนี้จะส่งเสริมความร่วมมือในการเฝ้าระวัง (influenza surveillance system) นำมาซึ่งข้อมูลสำคัญๆ เช่นไวรัสสายพันธุ์ที่มีการระบาดในแต่ละช่วง และข้อมูลการติดตามการเปลี่ยนแปลงของสายพันธุ์ที่เข้าใกล้สายพันธุ์ที่มีศักยภาพในการระบาดใหญ่ การติดต่อทางด้านไวรัส องค์การอนามัยโลกได้จัดการประชุมเพื่อระดมความเห็นเกี่ยวกับการสำรองวัคซีนในระดับโลกในช่วงปลายเดือนเมษายน พ.ศ. 2550 ที่ผ่านมา อย่างไรก็ตามยังไม่มีสำรองวัคซีนในระดับภูมิภาคทั้งที่ภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ถือเป็นภูมิภาคที่มีความเสี่ยงสูงของการระบาดใหญ่ในอนาคต

<sup>8</sup> ข้อมูลการใช้วัคซีนแบบเชื้อเป็นเพื่อป้องกันไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลพบว่าการป้องกันข้ามสายพันธุ์ได้มากกว่าวัคซีนเชื้อตาย แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลจำกัดเกี่ยวกับประสิทธิผลของวัคซีนเชื้อเป็นสำหรับกรณีวัคซีนสายพันธุ์ก่อนการระบาดใหญ่ เช่น H5N1

## 2.6 บทสรุป ยุทธศาสตร์ที่ 1: ยุทธศาสตร์การซื้อวัคซีนใช้หัวใจใหญ่เพื่อการสำรอง

ยุทธศาสตร์การซื้อวัคซีนใช้หัวใจใหญ่เพื่อการสำรองไว้ในประเทศเป็นยุทธศาสตร์ที่มีความจำเป็นเร่งด่วนสำหรับประเทศไทย ด้วยข้อจำกัดเรื่องความไม่แน่นอนของสายพันธุ์ของวัคซีนที่ควรทำการสำรอง ทำให้ยุทธศาสตร์นี้มีวัตถุประสงค์เบื้องต้นเพื่อสำรองวัคซีนใช้หัวใจใหญ่สายพันธุ์ก่อนการระบาดใหญ่ (Pre-pandemic influenza vaccine) ไว้สำหรับบุคลากรด้านหน้าที่ทำหน้าที่ดูแลรักษาผู้ป่วย ควบคุมโรค ให้บริการสาธารณะและรักษาความสงบสุขของสังคม ในขั้นตอนการสำรองวัคซีนนี้จึงไม่ได้มีวัตถุประสงค์เพื่อครอบคลุมประชากรทุกคน แต่มีเป้าหมายเพื่อควบคุมการระบาดที่จุดเกิดเหตุ หรือชะลอการระบาดใหญ่ ยุทธศาสตร์นี้เป็นยุทธศาสตร์ที่สามารถทำได้ทันทีคือสามารถดำเนินการในระยะเวลาสั้นเพียง 3-6 เดือนถ้างบประมาณพร้อม ในการซื้อวัคซีนเพื่อการสำรองนี้ไม่ใช้การสั่งซื้อผลิตภัณฑ์ทางการค้าตามปกติ ซึ่งต้องพิจารณาประเด็นสำคัญที่เกี่ยวข้อง ดังต่อไปนี้

1. สายพันธุ์ไวรัสที่ใช้ผลิตวัคซีน บริษัทที่จัดจำหน่ายและการสั่งซื้อจากผู้ผลิต
2. การกำหนดกลุ่มประชากรที่จะได้รับวัคซีนก่อนหลัง (vaccine prioritization) ในภาวะการระบาดใหญ่
3. การกำหนดปริมาณการสำรองวัคซีน
4. การประมาณการงบประมาณในการจัดซื้อวัคซีนสำรอง
5. ข้อพิจารณาอื่นๆ เช่น ความเสี่ยงของการไม่ตรงกันของสายพันธุ์ การอนุมัติให้นำวัคซีนออกมาใช้ในภาวะฉุกเฉิน และการทดแทนการเสียหายอันอาจเกิดจากการใช้วัคซีน การสำรองระดับภูมิภาคและระดับโลก

**หากประเทศไทยต้องการสำรองวัคซีนสายพันธุ์ก่อนการระบาดใหญ่** ให้สำหรับกลุ่มบุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุขซึ่งทำหน้าที่หลักในการดูแลผู้ป่วยและควบคุมโรค บุคลากรที่ปฏิบัติงานหน้าที่ให้บริการสาธารณะและบุคลากรที่เกี่ยวข้องกับการรักษาความสงบ เป็นจำนวน 60,000 โดสต่อปี โดยราคาวัคซีนอยู่ที่ 300-700 บาทต่อโดส จะต้องใช้งบประมาณ 18-42 ล้านบาทต่อปี ในกรณีที่ปริมาณสำรองเป็น 400,000 โดสต่อปีงบประมาณที่ต้องเตรียมไว้เพื่อการสำรองนี้จะสูงถึง 120-280 ล้านบาทต่อปี หากไม่มีการระบาดใหญ่เกิดขึ้นและสายพันธุ์ที่อาจเกิดการระบาดใหญ่เปลี่ยนแปลงไปจนวัคซีนที่สำรองไว้ไม่สามารถใช้ได้ ประเทศไทยจะต้องใช้เตรียมงบประมาณเพื่อซื้อวัคซีนใหม่ทุกปี ดังนั้นจะเห็นได้ว่ายุทธศาสตร์นี้เป็นยุทธศาสตร์ที่เหมาะสมกับการใช้เพียงชั่วคราว เมื่อประเทศยังไม่มีกำลังการผลิตวัคซีนด้วยตัวเอง ในระยะยาวยุทธศาสตร์นี้ต้องใช้งบประมาณสูงมาก เช่น ต้องใช้งบประมาณสูงถึง 1,160 ล้านบาท ในการเตรียมสำรองวัคซีน 400,000 โดสต่อปีเป็นเวลา 5 ปี แม้ว่าจะใช้งบประมาณจำนวนมากแล้ว ยุทธศาสตร์ดังกล่าวไม่สามารถคุ้มครองป้องกันประชาชนไทยได้ทุกคน เนื่องจากปริมาณวัคซีนที่สำรองนี้ใช้ในการควบคุมการระบาดของโรคเบื้องต้น หรือซื้อเวลาก่อนเกิดการระบาดใหญ่เท่านั้น ดังนั้นรัฐบาลจึงควรพิจารณาดำเนินการตามยุทธศาสตร์อื่นควบคู่กับยุทธศาสตร์นี้ ได้แก่การลดค่าใช้จ่ายในขั้นต้นในการสำรองวัคซีนโดยการแบ่งบรรจุวัคซีนตามยุทธศาสตร์ที่ 2 และดำเนินการให้มีการผลิตวัคซีนเองให้เร็วที่สุดตามยุทธศาสตร์ที่ 3 และ 4 เพื่อลดการสูญเสียงบประมาณและมีความมั่นคงในระยะยาว

### เอกสารอ้างอิง

- เตือนถนอม พรหมขัติแก้ว และคณะ. รายงานการดูงาน โครงการ “Study visit on Human and Avian Influenza vaccine Research, Development and Production” ณ ประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีน ระหว่างวันที่ 31 กรกฎาคม-5 สิงหาคม พ.ศ. 2549
- วันชัย อาจเขียน. ภาวะฉุกเฉินทางสาธารณสุข (Public Health Emergency). รายงานเฝ้าระวังทางระบาดวิทยา สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค ปีที่ 37 : ฉบับที่ 46, 24 พฤศจิกายน 2549.
- สาธารณสุข, กระทรวง. กรมควบคุมโรค. นโยบายการใช้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ในกรณีปกติ และกรณีเกิดการระบาดใหญ่ในมนุษย์. ร่างแผนการเตรียมความพร้อมรับมือการระบาดใหญ่ของโรคไข้หวัดใหญ่ ฉบับปรับปรุง วันที่ 27 มกราคม 2549.
- HHS, Request for Information (RFI): Guidance for Prioritization of Pre-pandemic and Pandemic Influenza Vaccine. Available from: <http://aspe.hhs.gov/PIV/RF>
- Public Health Agency of Canada. The Canadian Pandemic Influenza Plan for the Health Sector, Recommendations for the Prioritized Use of Pandemic Vaccine. October 2006. Available from: [http://www.phac-aspc.gc.ca/cpip-pclcpi/ann-d\\_e.html](http://www.phac-aspc.gc.ca/cpip-pclcpi/ann-d_e.html)
- The International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA). R&D for Avian / Pandemic Influenza Vaccines by IFPMA Influenza Vaccine Supply International Task Force (IVS ITF) members. 17 October 2006. Available from: [http://www.ifpma.org/Influenza/content/pdfs/Table\\_Avian\\_Pandemic\\_Influenza\\_RnD\\_17Oct06.pdf](http://www.ifpma.org/Influenza/content/pdfs/Table_Avian_Pandemic_Influenza_RnD_17Oct06.pdf)
- Temte, J.L. Preparing for an Influenza Pandemic: Vaccine Prioritization. Family Practice Management Vol. 13 No. 1 (January 2006).
- World Health Organization. Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A(H5N1) Reported to WHO. 3 February 2007. Available from: [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/country/cases\\_table\\_2007\\_02\\_03/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2007_02_03/en/index.html)



3

## บทที่ 3 ยุทธศาสตร์ที่ 2: ยุทธศาสตร์การแบ่งบรรจุวัคซีนไข้วัดไหญ่ในประเทศ

- แนวคิดในการแบ่งบรรจุวัคซีน
- หน่วยงานที่มีศักยภาพในการแบ่งบรรจุ
- เป้าหมายการแบ่งบรรจุวัคซีน
- ประสิทธิภาพแบบประมาณ
- บทสรุป ยุทธศาสตร์ที่ 2:  
ยุทธศาสตร์การแบ่งบรรจุวัคซีนไข้วัดไหญ่ในประเทศ



# บทที่ 3

## ยุทธศาสตร์ที่ 2:

### ยุทธศาสตร์การแบ่งบรรจุวัคซีนไขหวัดใหญ่ในประเทศ

#### บทที่ 3 ยุทธศาสตร์ที่ 2: ยุทธศาสตร์การแบ่งบรรจุวัคซีนไขหวัดใหญ่ในประเทศ

##### 3.1 แนวคิดในการแบ่งบรรจุวัคซีน

##### 3.2 หน่วยงานที่มีศักยภาพในการแบ่งบรรจุ

##### 3.3 เป้าหมายการแบ่งบรรจุวัคซีน

##### 3.4 ประเมินการงบประมาณ

##### 3.5 บทสรุป ยุทธศาสตร์ที่ 2: ยุทธศาสตร์การแบ่งบรรจุวัคซีนไขหวัดใหญ่ในประเทศ

#### 3.1 แนวคิดในการแบ่งบรรจุวัคซีน

เนื่องจากการแบ่งบรรจุเป็นขั้นตอนสุดท้ายของการผลิตวัคซีน และเป็นขั้นตอนที่ไม่มีความซับซ้อนนักเมื่อเทียบกับกระบวนการผลิตวัคซีนทั้งหมด การแบ่งบรรจุวัคซีนนี้เป็นการนำวัคซีนในรูปก่อนการบรรจุ (bulk vaccine) ในปริมาณมากๆ ที่มีขนาดมากกว่า 10 ลิตรขึ้นไปมาทำการเตรียมการ (formulation) และแบ่งบรรจุเป็นวัคซีนสำเร็จรูป (finished product) พร้อมสำหรับนำไปใช้ อาจจะอยู่ในรูปขวด vial หรือบรรจุเสร็จในหลอดฉีดยา (pre-filled syringe) การบรรจุอาจบรรจุเป็นขนาดโดสเดียว (single dose) หรือหลายโดส (multiple doses) สำหรับวัคซีนไขหวัดใหญ่หนึ่งโดสจะมีปริมาณ 0.5 มล. สำหรับวัคซีนสำหรับผู้ใหญ่และเด็กตั้งแต่ 3 ขวบขึ้นไป การแบ่งบรรจุวัคซีนไขหวัดใหญ่ก่อนการระบาดใหญ่ (pre-pandemic vaccine) หรือ วัคซีนไขหวัดใหญ่ช่วงระบาดใหญ่ (pandemic vaccine) สามารถทำได้ในโรงงานที่ทำการแบ่งบรรจุวัคซีนไขหวัดใหญ่ตามกฎหมาย หรือโรงงานวัคซีนอื่น หรือโรงงานผลิตยาฉีดที่ได้มาตรฐาน<sup>9</sup> รายละเอียดของโรงงานที่มีศักยภาพในการแบ่งบรรจุจะได้กล่าวในส่วนถัดไป

ในปัจจุบันประเทศไทยยังไม่มีโรงงานผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่ แต่ประเทศไทยมีศักยภาพในขั้นตอนการแบ่งบรรจุวัคซีนจากวัคซีนก่อนการบรรจุ (bulk vaccine) ให้เป็นวัคซีนสำเร็จรูป (finished product) ยิ่งกว่านั้นพบว่า การนำวัคซีนก่อนการบรรจุเข้ามาแบ่งบรรจุในประเทศไทยนั้นทำให้ราคาของวัคซีนลดลงประมาณ 20%<sup>10</sup> นอกจากนี้การสำรองวัคซีนในรูปก่อนการบรรจุ แล้วค่อยแบ่งบรรจุเมื่อมีความจำเป็นต้องใช้จะช่วยยืดอายุวัคซีนได้ เนื่องจากอายุของวัคซีนมักจะเริ่มลดลงหลังจากถูกเตรียมการ (formulation) เพื่อการแบ่งบรรจุ (filling) ดังนั้นในกรณีที่ทำการสำรองวัคซีนไขหวัดใหญ่ก่อนการระบาดใหญ่ (pre-pandemic vaccine) ซึ่งยังไม่กำหนดการใช้ที่ชัดเจน การสำรองวัคซีนในรูปก่อนการแบ่งบรรจุ (bulk vaccine) จึงน่าจะเป็นยุทธศาสตร์นอกเหนือจากยุทธศาสตร์การสำรองวัคซีนในรูปวัคซีนสำเร็จรูป ตามยุทธศาสตร์ที่ 1 ที่ได้กล่าวถึงข้างต้น

อย่างไรก็ตามการแบ่งบรรจุสำหรับวัคซีนไขหวัดใหญ่ก่อนการระบาดใหญ่ (pre-pandemic vaccine) จะทำได้เมื่อมีวัคซีนนี้เพื่อนำมาแบ่งบรรจุ เช่นเดียวกับการสำรองวัคซีนสำเร็จรูปตามยุทธศาสตร์ที่ 1 กล่าวคือในช่วงที่มีภาวะระบาดจะไม่สามารถจัดหาวัคซีนไขหวัดใหญ่ในรูปก่อนการบรรจุมาแบ่งบรรจุในประเทศได้เนื่องจากกำลังการผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่ทั่วโลกมีอยู่จำกัด ดังได้กล่าวแล้วข้างต้น การจัดหาวัคซีนนี้ต้องดำเนินการตกลงกับบริษัทผู้ผลิตวัคซีนล่วงหน้าตั้งแต่ในช่วงก่อนการระบาด นอกจากนี้ยุทธศาสตร์นี้มีความเสี่ยงในเรื่องความแตกต่างของสายพันธุ์ของวัคซีนที่ทำการจัดหาไว้กับสายพันธุ์ที่ทำให้เกิดการระบาดเช่นเดียวกันยุทธศาสตร์ที่ 1 แม้ว่าจะทำให้ประหยัดค่าใช้จ่ายลงได้บ้าง แต่ยุทธศาสตร์นี้ยังไม่สามารถเป็นหลักประกันในการจัดให้มีวัคซีนสำหรับประชาชนไทยทุกคน เนื่องจากความเสี่ยงดังกล่าวแล้วและค่าใช้จ่ายที่สูงเป้าหมายของยุทธศาสตร์นี้จึงถูกจำกัดอยู่ที่กลุ่มเจ้าหน้าที่ด่านหน้าในการดูแลรักษาผู้ป่วย ควบคุมโรค รวมถึงผู้ทำหน้าที่ให้บริการสาธารณะ และผู้รักษาความสงบ วัตถุประสงค์เพื่อควบคุมโรคในที่เกิดเหตุ หรือการชะลอการระบาด การพยายามลดความเสียหายและการรักษาความสงบเรียบร้อยของสังคมเป็นหลัก

<sup>9</sup> มีข้อยกเว้นโรงงานผลิตวัคซีนบางชนิด เช่น วัคซีนปากเท้าเปื่อย เป็นต้น

<sup>10</sup> เทียบเคียงจากราคาวัคซีนไขหวัดใหญ่ตามกฎหมาย พบว่าราคาวัคซีนสำเร็จรูปที่สั่งซื้อจากต่างประเทศราคาจะอยู่ที่ 300 บาทต่อโดสในขณะที่เมื่อสั่งซื้อกับบริษัทที่นำวัคซีนก่อนการบรรจุ (bulk vaccine) แล้วเข้ามาแบ่งบรรจุในประเทศไทย ราคาลดลงเป็นประมาณ 250 บาทต่อโดส หรือลดลงประมาณ 17%

### 3.2 หน่วยงานที่มีศักยภาพในการแบ่งบรรจุ

ในปัจจุบันประเทศไทยไม่มีโรงงานที่บรรจุวัคซีนใช้วัดใหญ่สายพันธุ์ขนาดใหญ่เลย แต่มีหน่วยงาน 4 แห่งที่มีศักยภาพและมีโอกาสขยายกำลังการผลิตวัคซีนใช้วัดใหญ่ในช่วงการระบาดใหญ่ได้ โดยการปรับเปลี่ยนกระบวนการบรรจุ เพื่อการบรรจุวัคซีนใช้วัดใหญ่ในขนาด 0.5 มิลลิลิตรต่อโดส<sup>11</sup> ดังนี้ (โปรดดูรายละเอียดในตารางที่ 3.1)

1. บริษัท องค์การเภสัชกรรม-เมอริเออร์ชีวัตถุ จำกัด เป็นหน่วยงานเอกชนที่มีประสบการณ์และเครื่องจักรที่ทำการบรรจุวัคซีนใช้วัดใหญ่ตามฤดูกาลอยู่แล้ว และมีความพร้อมขยายการบรรจุวัคซีนสายพันธุ์ขนาดใหญ่ให้ได้ 22 ล้านโดสต่อปี ค่าใช้จ่ายที่คาดว่าจะมีคือค่าใช้จ่ายในการทำความสะดวกและตรวจสอบ (cleaning and validating) ก่อนการเปลี่ยนมาบรรจุวัคซีนใช้วัดใหญ่ซึ่งคาดว่าจะมีจำนวนเงินไม่มาก
2. สภาเภสัชกรรม ได้มีการสั่งซื้อ filling platform ซึ่งสามารถบรรจุวัคซีนใช้วัดใหญ่ตามฤดูกาล 2-10 ล้าน vial ต่อปี ถ้าบรรจุ 10 โดสต่อ vial กำลังการบรรจุจะสูงที่สุดถึง 100 ล้านโดสต่อปี ซึ่งต้องใช้เวลาในการซื้อและติดตั้งเครื่องจักรประมาณ 1 ปี(คาดว่าจะพร้อมใช้งานในปี 2551) ซึ่งหากเกิดการระบาดใหญ่สามารถปรับมาใช้บรรจุวัคซีนสายพันธุ์ขนาดใหญ่ได้
3. สถานที่ผลิตยาฉีดของบริษัทเอกชน จำนวน 3 แห่ง คือ บริษัท เอ็มแอนด์เอช แมนูแฟคเจอร์ส จำกัด บริษัท ไทยนครพัฒนา จำกัด และบริษัทไบโอแอล จำกัด ที่ยินดีให้ข้อมูลและความร่วมมือแก่คณะผู้จัดทำรายงาน ซึ่งปัจจุบันใช้เป็นสถานที่บรรจุยาฉีด แต่หากเกิดมีความจำเป็นเร่งด่วนก็สามารถปรับกระบวนการผลิตให้เหมาะสมกับการบรรจุวัคซีนใช้วัดใหญ่ในช่วงการระบาดใหญ่ได้ รวมประมาณ 24 ล้าน vial ต่อปี vial ละ 1-3 มล.ซึ่งถ้าบรรจุขนาด 6 โดสต่อ vial (3 มล.) จะได้เท่ากับ 144 ล้านโดสต่อปี โรงงานทั้งสามแห่งนี้เป็นโรงงานที่ได้รับการเสนอจากผู้เชี่ยวชาญด้าน GMP ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาว่ามีศักยภาพในการบรรจุวัคซีนใช้วัดใหญ่ได้เนื่องจากโรงงานมีคุณลักษณะที่เหมาะสมกับการบรรจุวัคซีนตามมาตรฐานของประเทศ
4. โรงงานผลิตวัคซีนนิวคาสเซิล ของสำนักเทคโนโลยีชีวภัณฑ์สัตว์ กรมปศุสัตว์ ซึ่งในปัจจุบันโรงงานยังไม่ได้ GMP จึงมีความจำเป็นต้องปรับโรงงานให้ได้ GMP และปรับกระบวนการบรรจุและหีบบรรจุให้มีขนาดเหมาะสม รวมทั้งต้องผ่านการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ว่าโรงงานบรรจุวัคซีนสัตว์นี้นำมาบรรจุวัคซีนคนได้ โรงงานดังกล่าวมีเครื่องบรรจุวัคซีน 2 เครื่อง เครื่องที่หนึ่งมีกำลังการบรรจุสูงสุด 12,000 vial ต่อชั่วโมง ขนาด vial 1-3 มล. ซึ่งประมาณกำลังการบรรจุได้ 40 ล้านvial หรือ 240 ล้านโดสต่อปี (vial ละ 3 มล.) เครื่องบรรจุอีกเครื่องหนึ่งมีกำลังการบรรจุสูงสุด 8,000 ขวดต่อชั่วโมง ขนาด 5-250 มล. เพื่อให้กระบวนการของกรมปศุสัตว์น้อยที่สุดจึงเสนอเฉพาะกำลังการบรรจุของเครื่องแรก เนื่องจากเป็นส่วนที่ใช้งานได้แต่ในปัจจุบันกรมปศุสัตว์ไม่ได้ใช้งานในส่วนนี้

โดยสรุปกล่าวได้ว่าในประเทศไทยมีหน่วยงานที่สามารถทำการแบ่งบรรจุวัคซีนใช้วัดใหญ่หลายแห่ง และกำลังการบรรจุโดยรวมสูงมาก ทั้งนี้แต่ละหน่วยงานมีข้อดีเตรียมการต่างๆและต้องการการสนับสนุนที่แตกต่างกัน ถ้าได้รับการสนับสนุนและการเตรียมการได้ตามแผน คาดว่าภายในระยะเวลา 1 ปีโรงงานทั้งหมดสามารถจะพร้อมแบ่งบรรจุวัคซีนใช้วัดใหญ่ก่อนการระบาดใหญ่ได้

<sup>11</sup> ใช้ข้อมูลวัคซีนใช้วัดใหญ่ตามฤดูกาลสำหรับผู้ใหญ่เป็นเกณฑ์พิจารณาขนาดกำลังบรรจุ สำหรับผู้ใหญ่จะบรรจุขนาด 0.5 มล. ต่อโดส และ 0.25 มล. ต่อโดสสำหรับเด็กเล็กกว่า 3 ปี

ตารางที่ 3.1 เปรียบเทียบหน่วยงานที่มีศักยภาพในการขยายกำลังการผลิต

| หน่วยงาน                                              | GMP | ความสามารถ<br>ในการบรรจุ<br>วัคซีนไขหวัดใหญ่<br>ตามฤดูกาล<br>ในปัจจุบัน | กำลังการผลิต<br>ในปัจจุบัน<br>(โดส/ปี)                                                                                                    | กำลังการผลิต<br>สูงสุดที่สามารถ<br>ขยายได้<br>(โดส/ปี)                         | มาตรการที่ต้องดำเนินการ<br>หากต้องปรับโรงงาน<br>ให้บรรจุวัคซีนไขหวัดใหญ่<br>ในช่วงการระบาดใหญ่                                                                                                                                                                                                           | ระยะเวลา<br>ที่ใช้ในการ<br>ปรับโรงงาน | เงินลงทุน<br>ในการปรับ<br>โรงงาน<br>(บาท)                                              |
|-------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. บริษัทองค์การเภสัชกรรม-<br>เมอริเออร์ชีววัตถุจำกัด | ✓   | ✓                                                                       | 500,000<br>(0.5 มล./โดส)                                                                                                                  | 10 ล้าน<br>(ผลิตวัคซีนอื่นด้วย)<br>และ 22 ล้าน<br>(หยุดการผลิต<br>วัคซีนอื่นๆ) | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ ไม่ต้องปรับโรงงานเพราะใช้กระบวนการในการบรรจุวัคซีนไขหวัดใหญ่ตามฤดูกาลแบบเดียวกับที่ใช้ในปัจจุบัน</li> <li>■ เพิ่มกะการทำงานให้มากขึ้นจาก 1 กะเป็น 3 กะ</li> </ul>                                                                                               | 2 สัปดาห์<br>(การทำความสะอาด)         | ค่าใช้จ่ายในการทำความสะอาดเป็นหลักเบื้องต้น เช่น ค่าสารเคมีในการทำความสะอาด 20,000 บาท |
| 2. สภาอุตสาหกรรม                                      | ✓   | ✓<br>(หากหยุด<br>การผลิต<br>solvent<br>และวัคซีน)                       | 1. ปัจจุบันมีการบรรจุ<br>วัคซีน / Solvent ดังนี้<br>1.1 แอมพูล 600,000<br>โดส/ปี<br>1.2 vials 600,000<br>โดส/ปี<br>(ขนาด 1.0-2.0 มล./โดส) | 103 ล้าน<br>(0.5 มล. / โดส)                                                    | <ol style="list-style-type: none"> <li>หยุดการผลิตวัคซีน และ Solvent ที่ทำอยู่ในปัจจุบัน และปรับการทำงานเป็น 3 กะ ซึ่งหากมีการระบาดใหญ่ในช่วงปี พ.ศ.2550 จะสามารถบรรจุได้ 2 ล้านโดสทันที</li> <li>ติดตั้ง Automatic compact filling line ใหม่ ที่มีกำลังบรรจุ 10 ล้านโดส/ปี (0.5-5.0 มล./โดส)</li> </ol> | 1 ปี<br>(พ.ศ.2550)                    | 80 ล้าน<br>(ค่าเครื่อง<br>Automatic filling<br>Line ที่กำลัง<br>สั่งซื้อ)              |

ตารางที่ 3.1 เปรียบเทียบหน่วยงานที่มีศักยภาพในการขยายกำลังการผลิต (ต่อ)

| หน่วยงาน                                                                           | GMP | ความสามารถ<br>ในการบรรจุ<br>วัคซีนไข้วัดใหญ่<br>ตามฤดูกาล<br>ในปัจจุบัน | กำลังการผลิต<br>ในปัจจุบัน<br>(โดส/ปี)                                                                                      | กำลังการผลิต<br>สูงสุดที่สามารถ<br>ขยายได้<br>(โดส/ปี)             | มาตรการที่ต้องดำเนินการ<br>หากต้องปรับโรงงาน<br>ให้บรรจุวัคซีนไข้วัดใหญ่<br>ในช่วงการระบาดใหญ่                                                                                                                   | ระยะเวลา<br>ที่ใช้ในการ<br>ปรับโรงงาน                        | เงินลงทุน<br>ในการปรับ<br>โรงงาน<br>(บาท) |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 2. สภาการศึกษาไทย (ต่อ)                                                            |     |                                                                         | 2. ได้มีการสั่งซื้อ<br>Automatic<br>compact filling line<br>capacity 10 ล้าน vial / ปี<br>(ขนาดบรรจุ 0.5-5.0<br>vial / โดส) |                                                                    |                                                                                                                                                                                                                  |                                                              |                                           |
| 3. โรงงานบรรจุยาฉีดของ<br>บริษัทเอกชน 3 แห่ง                                       | ✓   | ✗                                                                       | 5.1 ล้าน<br>(vial 1-3 มล.) /ปี                                                                                              | 24 ล้าน/ปี<br>(vial 1-3 มล.)<br>= 144 ล้านโดส/ปี                   | ■ ปรับกระบวนการบรรจุให้เหมาะสม<br>กับการบรรจุวัคซีนไข้วัดใหญ่ในช่วง<br>การระบาดใหญ่                                                                                                                              | 6 เดือน                                                      | 1 ล้าน                                    |
| 4. โรงงานผลิตวัคซีน<br>นิวคาสเซิลของสำนัก<br>เทคโนโลยีชีวภัณฑ์สัตว์<br>กรมปศุสัตว์ | ✗   | ✗                                                                       | 200 ล้าน<br>(0.1 มล./โดส)                                                                                                   | 40 ล้านvial<br>(vial 1-3 มล.)<br>= 240 ล้านโดส/ปี<br>(0.5 มล./โดส) | ■ ปัจจุบันโรงงานยังไม่ได้ GMP จึงมี<br>ความจำเป็นต้องปรับโรงงานให้ได้ GMP<br>และปรับกระบวนการบรรจุให้มีหัวบรรจุ<br>ให้มีขนาดเหมาะสม<br><br>■ ออ. ต้องรับรองให้โรงงานบรรจุ<br>วัคซีนสัตว์นี้ นำมาบรรจุวัคซีนคนได้ | 6 เดือน<br>(การปรับ<br>กระบวนการ<br>บรรจุหลังจาก<br>ได้ GMP) | 1 ล้าน                                    |

### 3.3 เป้าหมายการแบ่งบรรจุวัคซีน

ทั้งศักยภาพการแบ่งบรรจุที่มีอยู่ภายในประเทศและข้อเด่นของการแบ่งบรรจุวัคซีนดังกล่าวข้างต้น จะเห็นได้ว่ายุทธศาสตร์การแบ่งบรรจุวัคซีนใช้วิธีใหญ่ก่อนการระบาดใหญ่เป็นยุทธศาสตร์ที่น่าสนใจ ถ้าอ้างอิงข้อมูลจากบทที่แล้วถึงปริมาณวัคซีนที่ประเทศไทยอาจพิจารณาทำการสำรองซึ่งอยู่ระหว่าง 60,000- 400,000 โดส และสัดส่วนที่ประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีนใช้ในการสำรองวัคซีน H5N1 ซึ่งมีสัดส่วนระหว่างวัคซีนสำเร็จรูป (finished vaccine) และวัคซีนก่อนการแบ่งบรรจุ (bulk vaccine) ในตารางที่ 2.4 ซึ่งมีสัดส่วน 1:4 พบว่าประเทศไทยอาจจะสำรองวัคซีนในรูปก่อนแบ่งบรรจุในปริมาณระหว่าง 48,000 – 320,000 โดส (ตารางที่ 3.2) ซึ่งถือว่าไม่มากเมื่อเทียบกับศักยภาพของโรงงานต่างๆ ที่กล่าวข้างต้น

### 3.4 ประเมินการงบประมาณ

การประมาณการงบประมาณการจัดซื้อวัคซีนใช้วิธีใหญ่ก่อนการระบาดใหญ่ในรูปวัคซีนสำเร็จรูปทุกปีตามตารางที่ 2.5 เนื่องจากเหตุผลหลัก 2 ประการคือ การเปลี่ยนแปลงของเชื้อไวรัสมีมากจนคาดว่าวัคซีนที่มีอยู่จะไม่มีประโยชน์ในการป้องกันโรคได้ และการหมดอายุของวัคซีนสำเร็จรูป การสำรองวัคซีนในรูปก่อนแบ่งบรรจุจะช่วยยืดอายุของวัคซีน หรือช่วยแก้ปัญหาทั้งสองได้บางส่วน

ในการประมาณงบประมาณในส่วนนี้ได้มีการสมมติเป็นสองฉากทัศน์กล่าวคือ

ฉากทัศน์ที่หนึ่ง มีสมมติฐานว่าไวรัสมีการเปลี่ยนแปลงของสายพันธุ์อย่างรวดเร็วจนทำให้วัคซีนที่มีอยู่ใช้ไม่ได้ผล ทำให้ต้องมีการจัดซื้อวัคซีนทั้งแบบสำเร็จรูปและก่อนแบ่งบรรจุทุกปี

ฉากทัศน์ที่สอง มีสมมติฐานว่าไวรัสมีการเปลี่ยนแปลงของสายพันธุ์ไปบ้างแต่วัคซีนที่มีอยู่ยังสามารถใช้ป้องกันได้ แต่วัคซีนสำเร็จรูปมีอายุใช้งานได้นานขึ้น<sup>12</sup> ในขณะที่วัคซีนก่อนแบ่งบรรจุมีอายุใช้งานได้ 2 ปี ดังนั้นทำให้ต้องจัดซื้อวัคซีนสำเร็จรูปทุกปีและต้องจัดซื้อวัคซีนก่อนแบ่งบรรจุทุกสองปี การจัดซื้อวัคซีนของทั้งสองฉากทัศน์ในช่วง 5 ปีแสดงในตารางที่ 3.3

สมมติฐานอื่นๆ ได้แก่

- สัดส่วนและจำนวนวัคซีนสำเร็จรูปและก่อนการแบ่งบรรจุใช้ข้อมูลตามตารางที่ 3.2
- ราคาวัคซีนสำเร็จรูปของวัคซีนใช้วิธีใหญ่ก่อนการระบาดใหญ่มีราคาตามตารางที่ 2.5
- ราคาของวัคซีนก่อนการบรรจุรวมค่าใช้จ่ายการแบ่งบรรจุในประเทศไทยแล้วมีราคาต่ำกว่าราคาวัคซีนสำเร็จรูปประมาณ 20% (อ้างอิงราคาวัคซีนใช้วิธีใหญ่ตามฤดูกาลตามกล่าวข้างต้น)

จากสมมติฐานข้างต้นงบประมาณ ที่ใช้ในฉากทัศน์ทั้งสองปีที่ 1 ถึงปีที่ 5 ประมาณได้ดังตาราง 3.4

งบประมาณทั้งหมดและงบประมาณที่ประหยัดได้เมื่อเทียบกับการสำรองวัคซีนสำเร็จรูปเพียงอย่างเดียวแสดงในตาราง 3.5 พบว่าในกรณีที่สำรองวัคซีนสำเร็จรูป 20% และสำรองวัคซีนก่อนแบ่งบรรจุ 80% จะประหยัดงบประมาณได้ 28-186 ล้านบาทในระยะเวลา 5 ปีสำหรับการซื้อวัคซีนใหม่ทุกปี หรือเท่ากับประหยัดได้ 16% (ฉากทัศน์ที่หนึ่งเทียบกับการสำรองเฉพาะในรูปวัคซีนสำเร็จรูป) แต่ถ้าไวรัสไม่มีการเปลี่ยนแปลงรวดเร็วมากนักจนทำให้วัคซีนก่อนการแบ่งบรรจุสามารถเป็นวัคซีนสำรองได้นาน 2 ปี แต่ต้องจัดซื้อวัคซีนสำเร็จรูปใหม่ทุกปี (ฉากทัศน์ที่สอง) ต้องใช้งบประมาณ 100 - 667 ล้านบาท คือประหยัดได้ 74 - 493 ล้านบาทในเวลา 5 ปี หรือประหยัดได้ 42.5% เมื่อเทียบกับการซื้อวัคซีนทั้งหมดในรูปวัคซีนสำเร็จรูปทุกปี ทั้งนี้ขึ้นกับจำนวนโดสวัคซีนที่ต้องสำรอง

จากข้อมูลเกี่ยวกับวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ก่อนการระบาดใหญ่ที่มีอยู่ในปัจจุบันทำให้ไม่สามารถระบุได้ว่าฉากทัศน์ที่สองจะมีความเป็นไปได้เพียงไร การเปลี่ยนแปลงที่รวดเร็วของไวรัสใช้เวลานานจะแสดงถึงแนวโน้มความน่าจะเป็นของฉากทัศน์ที่หนึ่งมากขึ้น ในทางตรงกันข้ามถ้าพบว่าวัคซีนที่ทำการสำรองมีประสิทธิภาพในการป้องกันข้ามสายพันธุ์ (cross protection) มีส่วนส่งเสริมฉากทัศน์ที่สองและมีแนวโน้มว่าจะสามารถประหยัดงบประมาณจากการสำรองวัคซีนได้มากขึ้น แต่เนื่องจากเพื่อประโยชน์ในการลดความเสี่ยงจากการเปลี่ยนแปลงไปของไวรัส ผู้เขียนจึงขอเสนอตัวเลขประมาณการงบประมาณของฉากทัศน์ที่หนึ่งในการประสานกันของยุทธศาสตร์ที่หนึ่งและสองไปพร้อมๆกันในการสำรองวัคซีนสำหรับการป้องกันการระบาดเบื้องต้น

<sup>12</sup> วัคซีนใช้วิธีใหญ่ตามฤดูกาลนั้นมีอายุการใช้งานได้นานกว่าหนึ่งปี แต่ต้องระบุนายอายุใช้งานเพียงหนึ่งปีเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของสายพันธุ์ของไวรัสในปัจจุบันมีข้อมูลจำกัดว่าวัคซีนใช้วิธีใหญ่ก่อนการระบาดใหญ่มีอายุใช้งานได้นานเท่าไร

ตารางที่ 3.2 จำนวนวัคซีนที่สำรองแบ่งเป็นวัคซีนสำเร็จรูปและวัคซีนก่อนการแบ่งบรรจุ

| จำนวนวัคซีนที่สำรอง (โดส) | จำนวนวัคซีนสำเร็จรูป (โดส)<br>finished vaccine | จำนวนวัคซีนก่อนแบ่งบรรจุ (โดส)<br>bulk vaccine |
|---------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 60,000                    | 12,000                                         | 48,000                                         |
| 200,000                   | 40,000                                         | 160,000                                        |
| 300,000                   | 60,000                                         | 240,000                                        |
| 400,000                   | 80,000                                         | 320,000                                        |

ตารางที่ 3.3 การซื้อวัคซีนในปีต่างๆของฉากทัศน์ที่หนึ่งและสอง

|         | ฉากทัศน์ที่ 1   |                     | ฉากทัศน์ที่ 2   |                     |
|---------|-----------------|---------------------|-----------------|---------------------|
|         | วัคซีนสำเร็จรูป | วัคซีนก่อนแบ่งบรรจุ | วัคซีนสำเร็จรูป | วัคซีนก่อนแบ่งบรรจุ |
| ปีที่ 1 | ✓               | ✓                   | ✓               | ✓                   |
| ปีที่ 2 | ✓               | ✓                   | ✓               | ✗                   |
| ปีที่ 3 | ✓               | ✓                   | ✓               | ✓                   |
| ปีที่ 4 | ✓               | ✓                   | ✓               | ✗                   |
| ปีที่ 5 | ✓               | ✓                   | ✓               | ✓                   |

หมายเหตุ ✓ ซื้อวัคซีน ✗ ไม่ต้องซื้อวัคซีน

ตารางที่ 3.4 ประมาณการงบประมาณทั้งฉากทัศน์ที่หนึ่งและสอง (ล้านบาท)

| จำนวนโดสวัคซีน<br>ที่ต้องสำรอง (โดส) | ฉากทัศน์ที่ 1 |         |         |         |         | ฉากทัศน์ที่ 2 |         |         |         |         |
|--------------------------------------|---------------|---------|---------|---------|---------|---------------|---------|---------|---------|---------|
|                                      | ปีที่ 1       | ปีที่ 2 | ปีที่ 3 | ปีที่ 4 | ปีที่ 5 | ปีที่ 1       | ปีที่ 2 | ปีที่ 3 | ปีที่ 4 | ปีที่ 5 |
| 60,000                               | 35            | 35      | 35      | 25      | 15      | 35            | 8       | 35      | 6       | 15      |
| 200,000                              | 118           | 118     | 118     | 84      | 50      | 118           | 28      | 118     | 20      | 50      |
| 300,000                              | 176           | 176     | 176     | 126     | 76      | 176           | 42      | 176     | 30      | 76      |
| 400,000                              | 235           | 235     | 235     | 168     | 101     | 235           | 56      | 235     | 40      | 101     |

ตารางที่ 3.5 ประมาณการงบประมาณที่ต้องใช้ และงบประมาณที่ประหยัดได้ (ล้านบาท) ของทั้งสองฉากทัศน์เมื่อเทียบกับกรณีสำรองเฉพาะวัคซีนสำเร็จรูปเพียงอย่างเดียว ที่จำนวนวัคซีนสำรองต่างๆ

| จำนวนโดส<br>วัคซีนที่<br>สำรอง<br>(โดส) | กรณีสำรองเฉพาะ<br>วัคซีนสำเร็จรูป | ฉากทัศน์ที่ 1 : ซื้อวัคซีนทุกปี วัคซีน<br>สำเร็จรูป 20% ก่อนการแบ่งบรรจุ 80% |                           | ฉากทัศน์ที่ 2 : ซื้อวัคซีนสำเร็จรูปทุกปี<br>วัคซีนก่อนการแบ่งบรรจุทุก 2 ปี |                           |
|-----------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                         | งบประมาณ<br>ที่ต้องใช้            | งบประมาณ<br>ที่ต้องใช้                                                       | งบประมาณ<br>ที่ประหยัดได้ | งบประมาณ<br>ที่ต้องใช้                                                     | งบประมาณ<br>ที่ประหยัดได้ |
| 60,000                                  | 174                               | 146                                                                          | 28                        | 100                                                                        | 74                        |
| 200,000                                 | 580                               | 487                                                                          | 93                        | 334                                                                        | 246                       |
| 300,000                                 | 870                               | 731                                                                          | 139                       | 500                                                                        | 370                       |
| 400,000                                 | 1160                              | 974                                                                          | 186                       | 667                                                                        | 493                       |

### 3.5 บทสรุปของ ยุทธศาสตร์ที่ 2: ยุทธศาสตร์การแบ่งบรรจุวัคซีนในประเทศ

การแบ่งบรรจุวัคซีนใช้ขวดใหญ่ก่อนการระบาดใหญ่นี้เป็นยุทธศาสตร์เสริมยุทธศาสตร์ที่ 1 ซึ่งเป็นการสำรองวัคซีนสำเร็จรูปเพียงอย่างเดียว จากข้อมูลการสำรวจหน่วยงานต่างๆ พบว่าประเทศไทยมีหน่วยงานที่พร้อมปรับปรุงเพื่อทำการแบ่งบรรจุวัคซีนใช้ขวดใหญ่หลายแห่ง กำลังการแบ่งบรรจุรวมมีมากจนไม่เป็นปัญหาในเชิงเทคนิคในการดำเนินการแบ่งบรรจุจากการประมาณการจำนวนวัคซีนเพื่อทำการแบ่งบรรจุและประมาณงบประมาณที่ประหยัดได้ พบว่าการสำรองวัคซีนจำนวน 60,000 - 400,000 โดส โดยที่จำนวน 80% ของปริมาณที่ต้องสำรองเป็นในรูปวัคซีนแบ่งบรรจุและ 20% เป็นในรูปวัคซีนสำเร็จรูป พบว่าจะประหยัดงบประมาณได้ประมาณ 16% หรือประหยัดงบประมาณได้ระหว่าง 18-268 ล้านบาท ในระยะเวลา 5 ปี ในกรณีที่พบว่าวัคซีนมีคุณสมบัติในการป้องกันการติดเชื้อข้ามสายพันธุ์ได้หรือไวรัสมีการเปลี่ยนแปลงช้า การสำรองวัคซีนในรูปก่อนแบ่งบรรจุจะสามารถช่วยประหยัดงบประมาณได้มากขึ้น แต่อย่างไรก็ตามการสำรองวัคซีนทั้งในรูปวัคซีนสำเร็จรูปหรือวัคซีนก่อนแบ่งบรรจุยังเป็นยุทธศาสตร์ในระยะสั้นและไม่มั่นคง เนื่องจากยังต้องพึ่งพาวัคซีนจากภายนอกโดยที่ประเทศไม่สามารถผลิตได้เอง ในภาวะฉุกเฉินเป็นการยากที่จะหาวัคซีนมาได้ และการสำรองสามารถจัดหาให้ได้เฉพาะกับกลุ่มประชากรกลุ่มแรกๆ ซึ่งได้แก่เจ้าหน้าที่ด่านหน้าเป็นหลัก ไม่สามารถจัดหาให้ครอบคลุมประชาชนไทยทุกคนได้ ดังนั้นประเทศไทยควรจัดให้มีการผลิตวัคซีนใช้ขวดใหญ่ขึ้นในประเทศโดยเร็วที่สุดด้วยยุทธศาสตร์ระยะกลางและระยะยาว พร้อมๆ กับการเตรียมการระยะสั้นตามยุทธศาสตร์การซื้อและแบ่งบรรจุวัคซีนดังกล่าวข้างต้น

## บทที่ 4 ยุทธศาสตร์ที่ 3:

### ยุทธศาสตร์การปรับโรงงานผลิตวัคซีนสัตว์ เพื่อการผลิตวัคซีนคนในภาวะฉุกเฉิน

- แนวคิดและเหตุผลในการปรับโรงงานผลิตวัคซีนสัตว์เพื่อการผลิตวัคซีนคนในภาวะฉุกเฉิน
- สถานภาพและกำลังการผลิตของสำนักเทคโนโลยีชีวภัณฑ์สัตว์ กรมปศุสัตว์
- ข้อมูลโรงงานวัคซีนสัตว์ปีกที่สามารถปรับมาผลิตวัคซีนคน
- แนวทางในการปรับปรุงโรงงานวัคซีนสัตว์ปีกเพื่อผลิตวัคซีนคนในกรณีเกิดการระบาดใหญ่ของไข้หวัดใหญ่
- การคำนวณกำลังการผลิตของโรงงานวัคซีนสัตว์ปีกภายหลังการปรับปรุงให้ผลิตวัคซีนคนในกรณีเกิดการระบาดใหญ่ของไข้หวัดใหญ่
- ประมาณการงบประมาณที่ใช้ในการเตรียมการ
- แผนการดำเนินการเพื่อปรับปรุงโรงงานวัคซีนในสัตว์ปีกเพื่อการผลิตวัคซีนคน
- บทสรุป ยุทธศาสตร์ที่ 3: ยุทธศาสตร์การปรับโรงงานผลิตวัคซีนสัตว์เพื่อการผลิตวัคซีนคนในภาวะฉุกเฉิน



## บทที่ 4

## ยุทธศาสตร์ที่ 3: ยุทธศาสตร์การปรับโรงงานผลิตวัคซีนสัตว์เพื่อการผลิตวัคซีนคนในภาวะฉุกเฉิน

### บทที่ 4 ยุทธศาสตร์ที่ 3: ยุทธศาสตร์การปรับโรงงานผลิตวัคซีนสัตว์เพื่อการผลิตวัคซีนคนในภาวะฉุกเฉิน

- 4.1 แนวคิดและเหตุผลในการปรับโรงงานผลิตวัคซีนสัตว์เพื่อการผลิตวัคซีนคนในภาวะฉุกเฉิน
- 4.2 สถานภาพและกำลังการผลิตของสำนักเทคโนโลยีชีวภัณฑ์สัตว์ กรมปศุสัตว์
- 4.3 ข้อมูลโรงงานวัคซีนสัตว์ปีกที่สามารถปรับมาผลิตวัคซีนคน
- 4.4 แนวทางในการปรับปรุงโรงงานวัคซีนสัตว์ปีกเพื่อผลิตวัคซีนคนในกรณีเกิดการระบาดใหญ่ของไข้หวัดใหญ่
- 4.5 การคำนวณกำลังการผลิตของโรงงานวัคซีนสัตว์ปีกภายหลังการปรับปรุงให้ผลิตวัคซีนสำหรับคนในกรณีเกิดการระบาดใหญ่ของไข้หวัดใหญ่
- 4.6 ประเมินการงบประมาณที่ใช้ในการเตรียมการ
- 4.7 แผนการดำเนินการเพื่อปรับปรุงโรงงานวัคซีนในสัตว์ปีกเพื่อการผลิตวัคซีนคน
- 4.8 บทสรุป ยุทธศาสตร์ที่ 3: ยุทธศาสตร์การปรับโรงงานผลิตวัคซีนสัตว์เพื่อการผลิตวัคซีนคนในภาวะฉุกเฉิน

#### 4.1 แนวคิดและเหตุผลในการปรับโรงงานผลิตวัคซีนสัตว์เพื่อการผลิตวัคซีนคนในภาวะฉุกเฉิน

องค์การอนามัยโลกได้มีการประชุมเมื่อวันที่ 27 เมษายน 2549 เรื่องการปรับเปลี่ยนโรงงานวัคซีนสัตว์เพื่อผลิตวัคซีนคนในภาวะฉุกเฉิน เพื่อเป็นการเพิ่มการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในช่วงการระบาดใหญ่ ซึ่งในประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีน และประเทศเม็กซิโกได้ทำการประเมินแนวคิดนี้ในเบื้องต้นพบว่ามีความเป็นไปได้ในเชิงเทคนิค นอกจากนี้ยังพบว่าในบางประเทศโรงงานผลิตวัคซีนสัตว์ได้มาตรฐาน GMP เทียบเท่ากับโรงงานผลิตวัคซีนคนแล้ว

สำหรับประเทศไทยการปรับโรงงานผลิตวัคซีนสัตว์เพื่อการผลิตวัคซีนคนในภาวะฉุกเฉินนั้นควรได้รับการพิจารณาเป็นยุทธศาสตร์ทางเลือกเนื่องจาก ในปัจจุบันประเทศไทยยังไม่มีโรงงานสำหรับการผลิตวัคซีนสำหรับคนที่มีศักยภาพเลย และเมื่อมีการประเมินศักยภาพเชิงเทคนิคแล้วมีความเป็นไปได้ที่จะปรับเปลี่ยนโรงงานผลิตวัคซีนสัตว์มาผลิตวัคซีนคนได้โดยโรงงานวัคซีนสัตว์จะต้องมีการเพิ่มเติมในกระบวนการทำบริสุทธิ์ (Purification) ซึ่งเป็นขั้นตอนที่สำคัญมากในการผลิตวัคซีนคน นอกจากนั้นโรงงานผลิตวัคซีนสัตว์จำเป็นต้องได้มาตรฐาน GMP เช่นเดียวกับโรงงานผลิตวัคซีนคน

ยุทธศาสตร์ที่ 3 การปรับปรุงโรงงานผลิตวัคซีนที่มีอยู่มีข้อเด่นคือใช้เวลาที่สั้นประมาณ 1 ปี ในการเตรียมการเพื่อรองรับการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในประเทศไทย โดยประเมินว่าใช้เงินลงทุนไม่มากในการปรับปรุงโรงงานเพื่อผลิตวัคซีนคนในภาวะฉุกเฉิน นอกจากนี้บุคลากรของกรมปศุสัตว์มีประสบการณ์และความเชี่ยวชาญในการผลิตวัคซีนด้วยเทคโนโลยีการผลิตในไข่ไก่ฟักซึ่งเป็นเทคโนโลยีที่นิยมใช้ในการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในคนในปัจจุบัน เมื่อเทียบกับการสร้างโรงงานใหม่ซึ่งต้องใช้ระยะเวลานานกว่า (ไม่ต่ำกว่า 5 ปี) ก่อนที่โรงงานวัคซีนใหม่จะสามารถดำเนินการได้ ซึ่งอาจไม่ทันในการรับมือหากเกิดการระบาดใหญ่ของโรคไข้หวัดใหญ่ซึ่งอาจเกิดขึ้นในไม่ช้า ซึ่งหากเกิดการระบาดใหญ่ของโรคไข้หวัดใหญ่เกิดขึ้นและมีความต้องการวัคซีนในปริมาณสูง ประเทศไทยจะมีศักยภาพในการผลิตวัคซีนเองได้เพียงพอต่อความต้องการโดยไม่ต้องรอซื้อวัคซีนจากต่างประเทศเพียงอย่างเดียว การพึ่งพาวัคซีนจากต่างประเทศมีความเสี่ยงที่อาจไม่ได้ปริมาณวัคซีนที่เพียงพออย่างทันท่วงทีซึ่งจะมีผลต่อความมั่นคงของประเทศ

#### 4.2 สถานภาพและกำลังการผลิตของสำนักเทคโนโลยีชีวภัณฑ์สัตว์ กรมปศุสัตว์

สำนักเทคโนโลยีชีวภัณฑ์สัตว์มีพื้นที่ 11,040,000 ตารางเมตร บุคลากรทั้งหมด 425 คน และได้ทำการผลิตวัคซีนมาแล้ว 47 ปี โดยเริ่มต้นจากการผลิตวัคซีนโรคปากและเท้าเปื่อย ซึ่งปัจจุบันสามารถผลิตวัคซีนชนิดต่างๆ สำหรับโค-กระบือ สุกรและสัตว์ปีกประมาณ 630 ล้านโดสต่อปี และขณะนี้กำลังดำเนินการเพื่อปรับปรุงการผลิตวัคซีนในส่วนขอเทคโนโลยีการใช้เซลล์ร่วมกับมหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี และปรับปรุงให้ได้มาตรฐาน GMP ทั้งหมด

ปัจจุบัน สำนักเทคโนโลยีชีวภัณฑ์สัตว์มีโรงงานหลักในการผลิตวัคซีน 3 โรง ดังตารางที่ 4.1 โดยโรงงานที่ 1 และ 2 ผลิตวัคซีนปากและเท้าเปื่อยจากการเพาะเลี้ยงเซลล์ก่อนการเลี้ยงไวรัส (Cell-based technology) ในขณะที่โรงงานที่ 3 ดำเนินการผลิตวัคซีนสำหรับใช้ในสัตว์ปีก ได้แก่ วัคซีนนิวคาสเซิล โดยใช้ไข่ SPF (Specific pathogen free) (Egg-based technology) ซึ่งในสภาวะฉุกเฉินสำหรับประเทศไทย มีความเป็นไปได้ที่สามารถปรับใช้โรงงานที่ 3 โรงงานผลิตวัคซีนนิวคาสเซิลสำหรับสัตว์ปีก เพื่อผลิตวัคซีนคน เนื่องจากเป็นโรงงานที่ได้รับการออกแบบและก่อสร้างด้วยมาตรฐานเยอรมันด้วยระบบ modular system ทำให้สามารถปรับปรุงแก้ไขได้ไม่ยาก โดยการปรับสถานที่และเพิ่มเติมเครื่องมือบางส่วน

ตารางที่ 4.1 สถานภาพและศักยภาพในการผลิตวัคซีนของสำนักเทคโนโลยีชีวภัณฑ์สัตว์

| ชื่อผลิตภัณฑ์                                                                         | เครื่องมือที่สำคัญ<br>ขนาดใหญ่                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Technology<br>Platform     | ระดับการผลิต<br>(จำนวน/ปี)                                   | GMP<br>Certified                                  | ระยะเวลา<br>ที่ต้องใช้<br>ในการผลิต |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 1. วัคซีนโรคปาก<br>และเท้าเปื่อย<br>สำหรับโค<br>และกระบือ<br>(F1, โรงงาน-<br>ญี่ปุ่น) | 1. Fermenter ขนาด 5000 ลิตร 2 ถัง<br>(ในปี 2008 จะเพิ่ม 2 ถัง คือ<br>2500 ลิตร=1 ถัง, 2000 ลิตร=1 ถัง)<br>2. Ultrafiltration MW 100,000 D/cutoff<br>อัตรา 350-400 ลิตร/ชม. 2 ชุด<br>(ในปี 2008 จะเพิ่ม 2 ชุด)<br>3. Continuous centrifuge<br>6,000 rpm อัตรา 480 ลิตร/ชม<br>จำนวน 2 เครื่อง<br>(ในปี 2008 จะเพิ่ม 2 ชุด)<br>4. High speed centrifuge 4 เครื่อง<br>(ขนาด 1 Lx6 2 เครื่อง, 0.4 Lx6 2 เครื่อง)<br>(ในปี 2008 จะเพิ่ม 2 เครื่อง ขนาด 0.4Lx6)<br>5. เครื่องบรรจุวัคซีนความเร็ว 4,000 ขวด/ชม.<br>จำนวน 1 เครื่อง | Cell - based<br>technology | 17 ล้านโดส<br>trivalent/ปี<br>(virus type=O, A,<br>Asia one) | ไม่ได้ GMP                                        | 1 ปี                                |
| 2. วัคซีนโรคปาก<br>และเท้าเปื่อย<br>สำหรับสุกร<br>(F2, โรงงาน-<br>ฝรั่งเศส)           | 1. Fermenter ขนาด 3200 ลิตร 3 ถัง,<br>1400 ลิตร 1 ถัง<br>2. Ultrafiltration MW 100,000<br>D/cutoff อัตรา 350-400 ลิตร/ชม. 2 ชุด<br>3. Continuous centrifuge 6,000 rpm<br>อัตรา 480 ลิตร/ชม. จำนวน 2 เครื่อง<br>4. High speed centrifuge 2 เครื่อง<br>(ขนาด 1Lx6)<br>5. Ultracentrifuge สำหรับหาปริมาณ<br>ไวรัสโดย sucrose gradient จำนวน 1 เครื่อง<br>6. เครื่องบรรจุวัคซีนความเร็ว 3,000 ขวด/ชม.<br>จำนวน 1 เครื่อง                                                                                                       | Cell - based<br>technology | 20 ล้านโดส<br>trivalent/ปี<br>(virus type=O, A,<br>Asia one) | ไม่ได้ GMP                                        | 1 ปี                                |
| 3. วัคซีน<br>นิวคาสเซิล                                                               | รายละเอียด ดังตารางที่ 4.2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Egg-based<br>technology    | 200-250<br>ล้านโดส/ปี                                        | คาดว่าจะ<br>ได้รับ GMP<br>ในเดือน<br>พฤษภาคม 2551 | 1 ปี                                |

#### 4.3 ข้อมูลโรงงานวัคซีนสัตว์ปีกที่สามารถปรับมาผลิตวัคซีนคน

โรงงานวัคซีนสัตว์ปีกที่ผลิตวัคซีนโดยใช้ไข่ไก่ (Egg-based technology) ของสำนักเทคโนโลยีชีวภัณฑ์สัตว์ เป็นโรงงานที่ได้รับการออกแบบโดยบริษัท TAD Pharma ประเทศเยอรมัน สร้างในปี พ.ศ. 2538 และเริ่มผลิตในปี พ.ศ. 2540 ปัจจุบันมีเจ้าหน้าที่ปฏิบัติการในโรงงาน 20 คน โดยโรงงานประกอบด้วย 4 อาคาร ได้แก่

1. อาคารบริหาร มีพื้นที่ 487.5 ตารางเมตร
2. อาคารผลิตวัคซีน มีพื้นที่ 1,161 ตารางเมตร แบ่งออกเป็น 2 ส่วน คือส่วนสำหรับผลิตวัคซีนเชื้อเป็น (Live attenuated vaccine) และส่วนสำหรับการผลิตวัคซีนเชื้อตาย (Inactivated vaccine) ในอัตราส่วน 50 : 50
3. อาคารสนับสนุนการผลิต ได้แก่ ส่วนเตรียมน้ำ, ระบบ HVAC มีพื้นที่ 240 ตารางเมตร
4. อาคารส่วนตรวจสอบคุณภาพ (QC) สำหรับตรวจสอบคุณภาพวัคซีนและคุณภาพไข่ มีพื้นที่ 406 ตารางเมตร

ผลิตภัณฑ์วัคซีนสัตว์ปีกที่ผลิตได้จากโรงงานนี้ ได้แก่

1. วัคซีนนิวคาสเซิล (New Castle) ชนิดเชื้อเป็นและเชื้อตาย (แผนภูมิที่ 4.1 และ 4.2) ซึ่งปัจจุบันเน้นการผลิตวัคซีนเชื้อเป็นประมาณ 200 - 250 ล้านโดสต่อปี
2. วัคซีนกัมโบโร (Gumboro) ชนิดเชื้อเป็นและเชื้อตาย
3. วัคซีนฝีดาษไก่ (Fowl Pox) ชนิดเชื้อเป็น ประมาณ 20 ล้านโดสต่อปี
4. วัคซีนหลอดลมอักเสบติดต่อในไก่ (Infectious Bronchitis) ชนิดเชื้อเป็น ประมาณ 20 ล้านโดสต่อปี

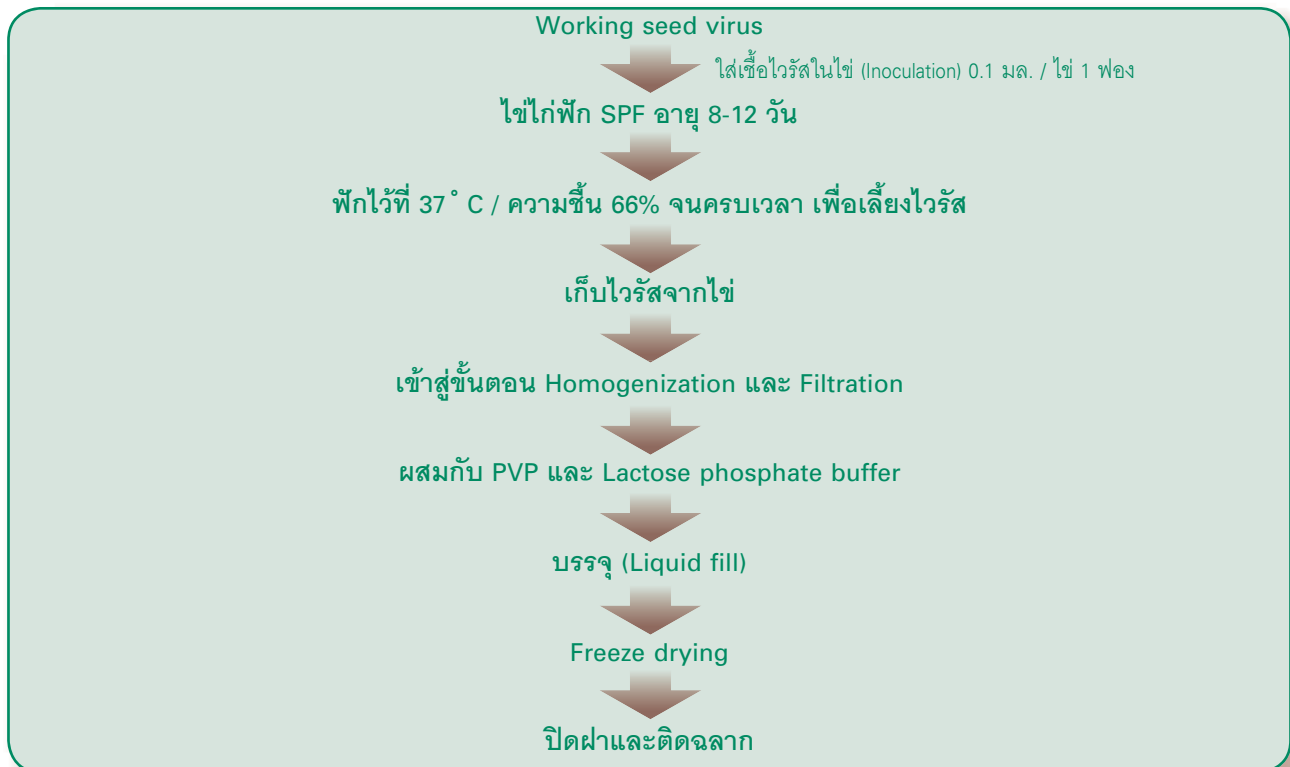
เมื่อพิจารณาสำหรับแนวทางการปรับปรุงโรงงานผลิตวัคซีนสัตว์ปีกเพื่อการผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่ในคนในกรณีเกิดการระบาดใหญ่วิเคราะห์ได้ว่า โรงงานผลิตวัคซีนสำหรับสัตว์ปีกของสำนักเทคโนโลยีชีวภัณฑ์สัตว์ (โรงงานที่ 3) มีความเหมาะสมสำหรับการปรับปรุงเพื่อการผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่ในคน เนื่องจากเหตุผลดังต่อไปนี้

1. เทคโนโลยีที่ใช้ในการผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่ในคนที่ใช้ในปัจจุบันในระดับอุตสาหกรรมเป็นเทคโนโลยีการผลิตจากไข่ แม้ว่าในปัจจุบันจะมีการพัฒนาการผลิตวัคซีนจากเทคโนโลยีการผลิตจากเซลล์ แต่คาดว่าจะยังคงต้องใช้ระยะเวลาในการพัฒนาการผลิตให้มีประสิทธิภาพได้ต้องใช้เวลามาก 5-10 ปี
2. กระบวนการผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่จากไข่ (ข้อมูลจากการเดินทางไปประเมินเทคโนโลยีการผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่ประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีน) มีความคล้ายคลึงกับกระบวนการทั้งด้านขั้นตอนและเครื่องมือที่ใช้อยู่ที่สำนักเทคโนโลยีชีวภัณฑ์สัตว์ โดยอาจต้องมีการเพิ่มเติมเครื่องมือบางอย่างที่จำเป็นในส่วนการทำวัคซีนบริสุทธิ์ เพื่อให้เหมาะสมกับการผลิตวัคซีนสำหรับใช้ในคน
3. ในปัจจุบันโรงงานวัคซีนสัตว์ปีกมีแผนที่จะปรับปรุงโรงงานให้ได้มาตรฐานความปลอดภัย BSL2 และดำเนินการร่วมกับ อ.ย. (สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา) ในการขอมาตรฐาน GMP ซึ่งสามารถปรับปรุงให้ได้มาตรฐานสำหรับการผลิตวัคซีนคน ในกรณีการผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่ที่เป็นแบบ Reverse genetic strain ที่ไม่เป็นอันตราย นอกจากนี้ยังมีความเป็นไปได้ในการปรับปรุงให้ได้มาตรฐานความปลอดภัย BSL3 สำหรับการผลิตวัคซีนจากไวรัสที่มีอันตราย
4. อุปกรณ์เครื่องจักรที่มีอยู่ในกระบวนการผลิตเป็นอุปกรณ์ที่ทันสมัย และได้มาตรฐานใกล้เคียงหรือเทียบเท่าอุปกรณ์ที่ใช้ในการผลิตวัคซีนคน (ตารางที่ 4.2)
5. โรงงานวัคซีนสัตว์ปีกมี supporting utilities ได้แก่ ระบบเตรียมน้ำ WFI, ระบบ HVAC, ระบบ kill tank, Incinerator ที่มีมาตรฐาน และความสามารถที่จะรองรับการผลิตวัคซีนคนได้ระดับหนึ่ง

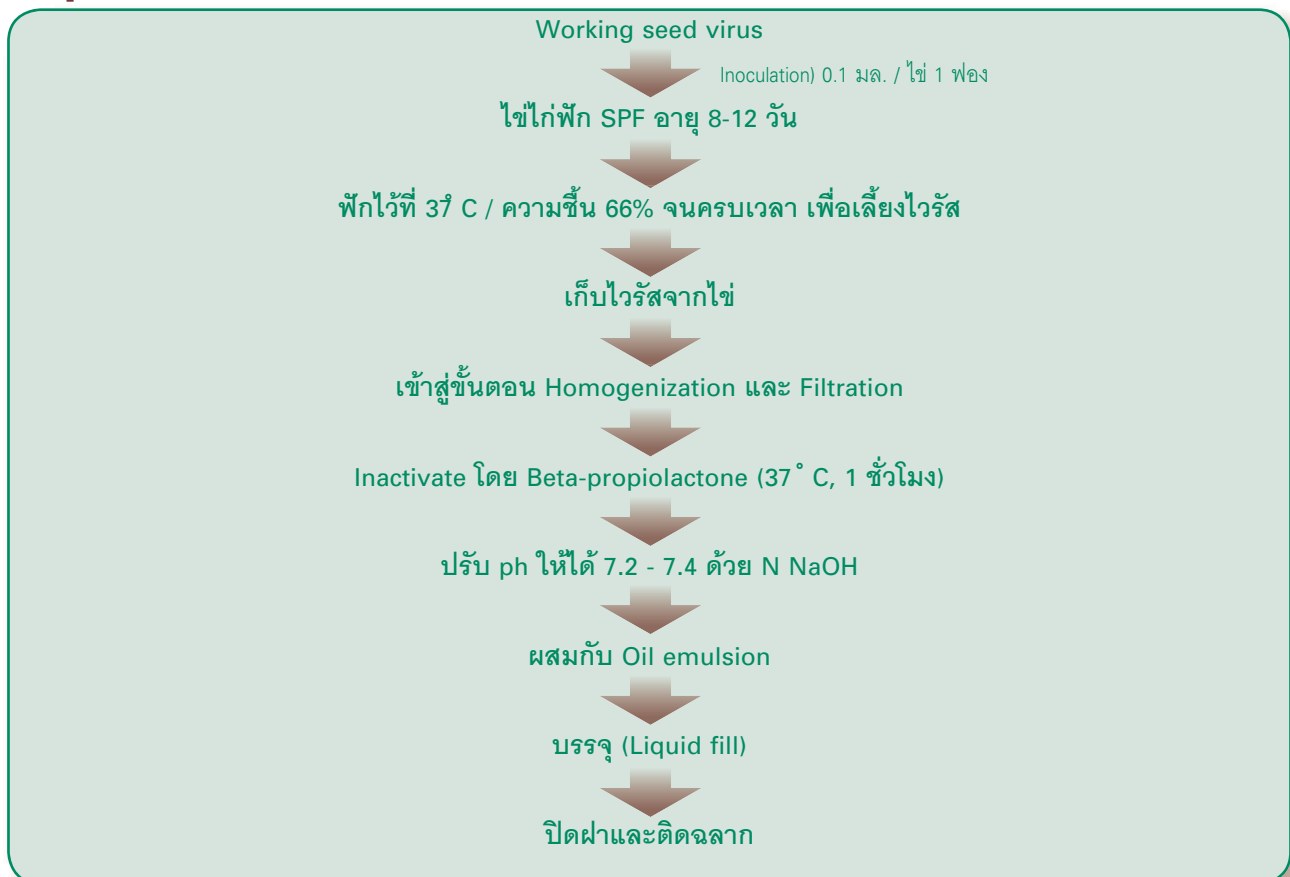
จากเหตุผลทั้งหมดดังกล่าวจึงได้เสนอการปรับปรุงโรงงานผลิตวัคซีนสัตว์ปีกเพื่อผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่สำหรับคนในกรณีฉุกเฉินเป็นยุทธศาสตร์หนึ่งของการเตรียมพร้อมด้านวัคซีน ยุทธศาสตร์นี้มุ่งเน้นการให้มีการผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่ขึ้นในประเทศอย่างรวดเร็วที่สุด และเพิ่มประสิทธิภาพการใช้ทรัพยากรที่มีอยู่ให้คุ้มค่าที่สุด

### กระบวนการและขั้นตอนในการผลิตวัคซีน

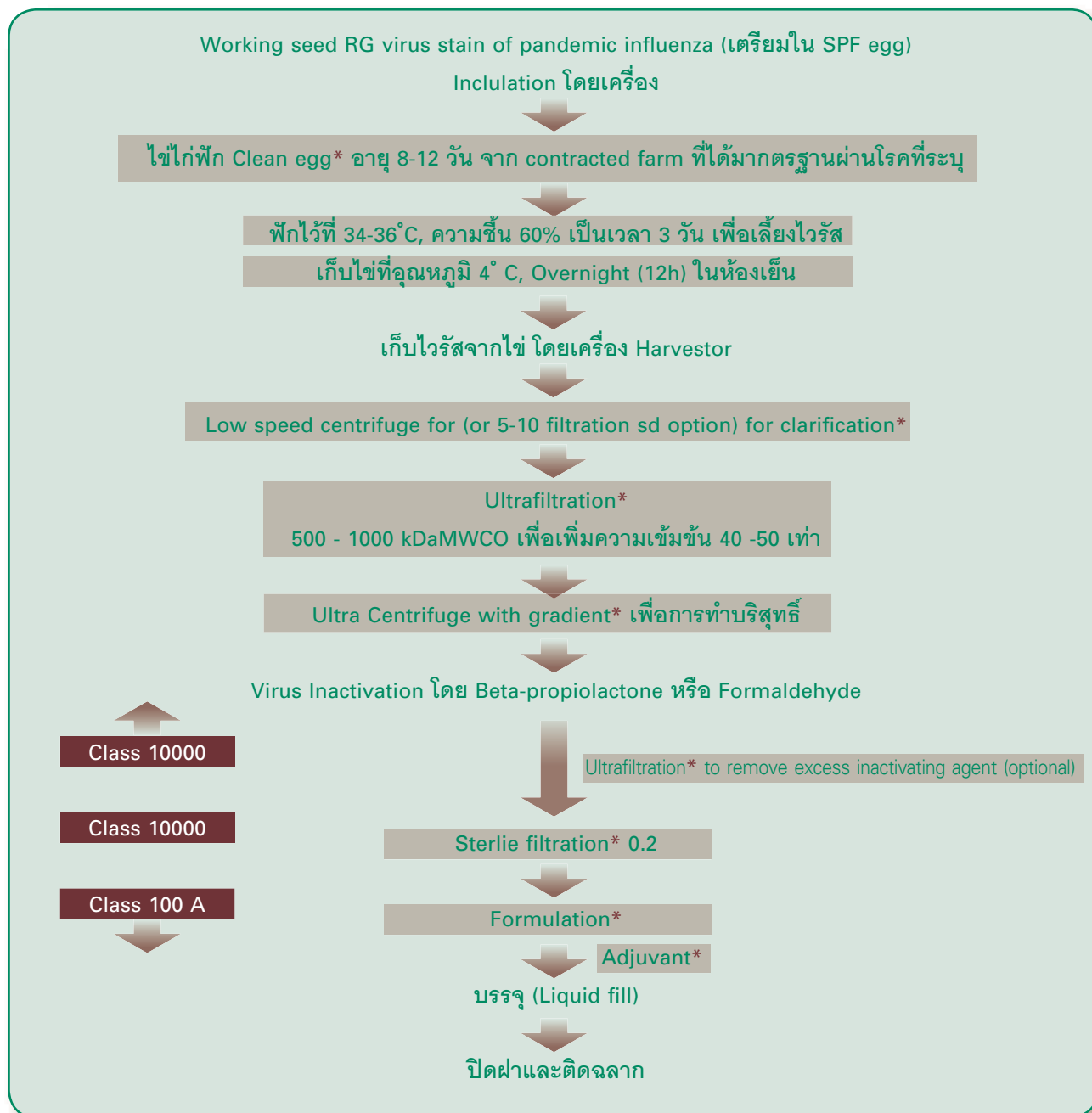
แผนภูมิที่ 4.1 การผลิตวัคซีนเชื้อเป็นสำหรับสัตว์ปีก



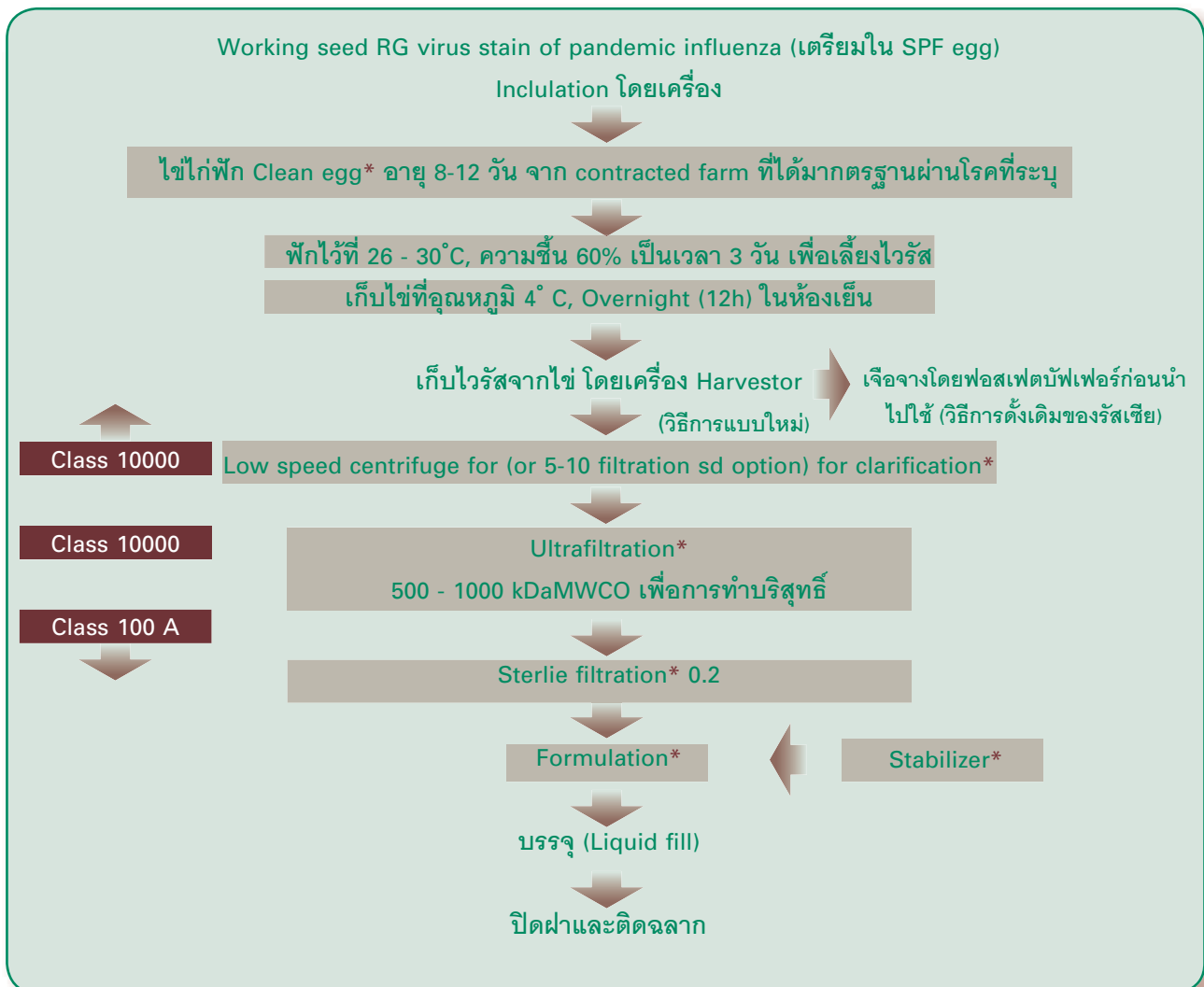
แผนภูมิที่ 4.2 การผลิตวัคซีนเชื้อตายสำหรับสัตว์ปีก



แผนภูมิที่ 4.3 กระบวนการผลิตวัคซีนเชื้อตาย (Inactivated Influenza Vaccine, IIV) สำหรับคนที่ปรับปรุงจากกระบวนการผลิตวัคซีนสัตว์ปีก



แผนภูมิที่ 4.4 กระบวนการผลิตวัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ (Live Attenuated Influenza Vaccine, LAIV) สำหรับคนที่ปรับปรุงจาก  
กระบวนการผลิตวัคซีนสัตว์ปีก



\* อุปกรณ์หรือวัสดุที่ต้องจัดหาเพิ่มเติมสำหรับผลิตวัคซีนคน

ตารางที่ 4.2 อุปกรณ์และศักยภาพการผลิตในกระบวนการผลิตวัคซีนของโรงงานวัคซีนสัตว์ปีกที่มีอยู่

| เครื่องมือ/ขั้นตอนที่สำคัญ | (บริษัทผู้ผลิต) / ศักยภาพการผลิต                                                                                                                                             |                                                                                                                                           |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                            | แผนกวัคซีนเชื้อเป็น                                                                                                                                                          | แผนกวัคซีนเชื้อตาย                                                                                                                        |
| Innoculator / Harvester    | Manual<br>Inoculate 2,000 eggs /5 staff/4 hr<br>Harvest 2,000 egg / 4 staff / 4 hr                                                                                           | (TKA cod.600618, Italy)<br>inoculate 8,000 eggs / hr,<br>harvest 6,500 eggs / hr<br>inoculate 56 M eggs / yr,<br>harvest 45.5 M eggs / yr |
| Incubator                  | (Petersime Co.Ltd., USA)<br>1 room (20,000 eggs) for 3 days<br>2.33 M eggs/ yr                                                                                               | (Petersime Co.Ltd, USA)<br>2 rooms (40,000 eggs) for 3 days<br>4.66 M eggs/ yr                                                            |
| Homogenizer                | (Harrislee, Germany)<br>100 Liters tank / 200 Liters tanks                                                                                                                   | (Harrislee, Germany)<br>100 Liters tank                                                                                                   |
| Filter                     | (Gelman, Australia)<br>100 micron filter                                                                                                                                     | NA                                                                                                                                        |
| Inactivation               | NA                                                                                                                                                                           | (Harrislee, Germany)<br>200 Litres tank / 2 tanks                                                                                         |
| Hot air oven tunnel        | (Groninger, Germany) STS 5538<br>65 kg glass/hr<br>size 150*280*55 cm<br>temp 300 c in 3 mins.                                                                               | Double door autoclave<br>(Consolidated Stills+Sterilizers, USA)<br>679 liters                                                             |
| Filling/Stopering          | (Groninger, Germany) DFVK 4000<br>Max 12,000 vials/hr for 3 cc.vial<br>Current cap 8,000 vial/hr – fill volume 1 cc,<br>128,000 vials/d (16 h operation)<br>44.8 M vials/ yr | (Groninger, Germany) DfV 8000<br>Max 8,000 bottles / hr<br>250 ml bottle<br>Current cap 3,000 vial/hr – fill volume 5-250 cc.             |
| Lyophilizer                | (Heto, Denmark) FD 150-12, 96-2RS<br>Max 30,000 vials each*2<br>Current cap 28,000-30,000 vials /batch 2<br>batch/wk<br>3 M vials/yr                                         | NA                                                                                                                                        |
| Labeling/ Capping          | (Groninger, Germany)<br>HER 010<br>- Max 15,000 vial /hr<br>KVK 108 B<br>- Max 18,000 vial /hr                                                                               | Within filling machine                                                                                                                    |

\* ศักยภาพการผลิตต่อปีคิดจากการเดินเครื่องจักร เป็นระยะเวลา 350 วันต่อปี

\*\* ส่วนแรงแคคือส่วนที่คาดว่าจะนำไปใช้ในการผลิตวัคซีนในคนในกรณีฉุกเฉิน

#### 4.4 แนวทางในการปรับปรุงโรงงานวัคซีนสัตว์ปีกเพื่อผลิตวัคซีนคนในกรณีเกิดการระบาดใหญ่ ของไข้หวัดใหญ่

ในการศึกษาแนวทางในการปรับปรุงโรงงานวัคซีนสัตว์ปีกเพื่อผลิตวัคซีนคนในกรณีเกิดการระบาดใหญ่ของโรคไข้หวัดใหญ่ ดำเนินงานโดยทำการสำรวจสถานที่จริงโดยคณะผู้เชี่ยวชาญที่ประกอบไปด้วยผู้เชี่ยวชาญการผลิตวัคซีนองค์การอนามัยโลก, ผู้เชี่ยวชาญจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา, นักวิชาการ และวิศวกร ตลอดจนเจ้าหน้าที่ของโรงงานวัคซีนสัตว์ปีก พบว่า การผลิตวัคซีนของโรงงานวัคซีนสัตว์ปีกในปัจจุบันจะเน้นการผลิตวัคซีนชนิดเชื้อเป็นเท่านั้น ส่วนการผลิตวัคซีนเชื้อตายแทบจะไม่มีการใช้งานสถานที่และอุปกรณ์เลยในห้องส่วนใหญ่ (รูปที่ 4.1) ดังนั้นแผนการปรับปรุงสถานที่เพื่อการผลิตวัคซีนสำหรับคนที่จะนำเสนอดต่อไปนี้จะเน้นการปรับปรุงและใช้งานอุปกรณ์ในส่วนวัคซีนเชื้อตายเป็นหลักซึ่งจะทำให้ในระหว่างการปรับปรุงและเตรียมการสถานที่จะมีผลกระทบน้อยต่อการผลิตวัคซีนสัตว์ปีกในส่วนเชื้อเป็น และเพื่อการใช้พื้นที่ที่มีอยู่เดิม (ซึ่งมีการติดตั้ง HVAC ครบอยู่แล้วในแต่ละส่วน) ให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุด โดยมีการเคลื่อนย้ายอุปกรณ์ที่มีอยู่เดิมให้น้อยที่สุด เมื่อพิจารณาถึงขั้นตอนการผลิตทั้งในวัคซีนชนิดวัคซีนเชื้อตาย (Inactivated Influenza Vaccine, IIV) (แผนภูมิที่ 4.3) และวัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ (Live Attenuated Influenza Vaccine, LAIV) (แผนภูมิที่ 4.4) พบว่าในกระบวนการผลิตวัคซีนเชื้อตายจะมีขั้นตอนที่มากกว่ากระบวนการผลิตวัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์และต้องการพื้นที่สำหรับการติดตั้งอุปกรณ์และดำเนินการแต่เนื่องจากโรงงานวัคซีนสัตว์ปีกมีข้อจำกัดทางด้านพื้นที่ในปัจจุบันและการปรับปรุงโรงงานเพื่อขยายพื้นที่ส่วนการผลิตทางด้านข้างมีข้อจำกัด จึงอาจประเมินได้ว่ามีความเป็นไปได้มากกว่าที่จะปรับปรุงโรงงานวัคซีนสัตว์ปีกสำหรับรองรับการผลิตวัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์เพียงอย่างเดียวซึ่งมีความสอดคล้องกับในกรณีที่เกิดการระบาดครั้งใหญ่ และมีความจำเป็นที่ต้องผลิตวัคซีนปริมาณมากในระยะเวลาสั้น เนื่องจากมีการประเมินได้ว่าโดสที่ได้ต่อไขในกรณีของวัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ (ประมาณ 30 โดสต่อฟอง) จะมากกว่ากรณีของวัคซีนชนิดเชื้อตาย (ประมาณ 3 - 6 โดสต่อฟอง) (ข้อมูลจาก Dr. Erik D'Hondt) และจากการประชุมภายในองค์กรขององค์การอนามัยโลก ณ กรุงเจนีวา มกราคม 2550 ได้มีคำแนะนำถึงความเป็นไปได้ที่จะสามารถใช้วัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ (Live Attenuated Vaccine, LAIV) สำหรับการป้องกันกรณีเกิดการระบาดใหญ่ของโรคไข้หวัดใหญ่ เนื่องจากการใช้วัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์จะให้ผลในการป้องกันที่รวดเร็วและมีประสิทธิภาพสูงกว่าวัคซีนเชื้อตาย การใช้วัคซีนชนิดนี้จะใช้การพ่น (หรือหยอด) ทางจมูกซึ่งเป็นการเลียนแบบการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ตามธรรมชาติ ข้อเสนอแนะเบื้องต้นให้ใช้กับผู้ที่มีอายุระหว่าง 5 ปี ถึง 49 ปี (เนื่องจากข้อมูลจากการทดสอบภาคสนาม 7,500 คนยังไม่ยืนยันชัดเจนว่าจะมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคในเด็กและผู้สูงอายุ อย่างไรก็ตามจากรายงานในเดือน พฤษภาคม 2550 USFDA ได้อนุญาตให้มีการใช้วัคซีนในเด็ก 2 ขวบได้ และในประเทศรัสเซียมีการใช้วัคซีนนี้กับผู้สูงอายุอย่างแพร่หลายเป็นเวลานานและไม่พบปัญหาอะไร) จากประสิทธิภาพของการผลิตวัคซีนชนิดนี้ที่ดีกว่าวัคซีนเชื้อตายประมาณ 30 - 100 เท่า (ข้อมูลจาก Dr. Erik D'Hondt) ทำให้ปริมาณไขที่ต้องใช้ในการผลิตวัคซีนลดลงอย่างมาก โรงงานที่มีอยู่ปัจจุบันสามารถปรับปรุงเพื่อผลิตวัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ปริมาณมากในระยะเวลาสั้นซึ่งเป็นเป้าหมายของการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในช่วงเกิดการระบาดใหญ่

ในการปรับปรุงโรงงานวัคซีนสัตว์ปีกเพื่อผลิตวัคซีนคนในกรณีเกิดการระบาดใหญ่ของโรคไข้หวัดใหญ่โดยอ้างอิงกระบวนการผลิตวัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ (Live Attenuated Vaccine, LAIV) (แผนภูมิที่ 4.4) มีแนวทางในการปรับปรุงมีดังต่อไปนี้

##### 4.4.1 การปรับปรุงด้านอาคารสถานที่

แม้ว่าโรงงานได้รับการออกแบบให้มีมาตรฐานความปลอดภัยในระดับ 2 (Biosafety Level 2) ซึ่งเพียงพอต่อการใช้ผลิตวัคซีนที่ใช้เชื้อไวรัสที่ทำการ Reverse Genetic รวมไปถึงสายพันธุ์ที่ใช้ทำวัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ให้มีความปลอดภัยแล้วแต่สามารถเพิ่มระดับความปลอดภัยเป็นขั้นที่สูงขึ้นที่ระดับ 3 (Biosafety Level 3) เพื่อรองรับการผลิตเชื้อที่มีความเสี่ยงสูง

- มาตรฐานความสะอาดในส่วนการผลิตหลักในปัจจุบันจะเป็น Class 10,000 โดยส่วนใหญ่ซึ่งสอดคล้องกับความต้องการมาตรฐานความสะอาดของการผลิตวัคซีนสำหรับคนดังนั้นอาจต้องมีการปรับมาตรฐานความสะอาดเพียงบางส่วนเท่านั้น

■ ในการผลิตวัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ (Live Attenuated Influenza Vaccine, LAIV) สามารถใช้พื้นที่ส่วนผลิตวัคซีนเชื้อตายของสัตว์ปีก (รูปที่ 4.1 และ 4.2) สำหรับการผลิตวัคซีนคนดูเงินได้ทั้งหมดทุกขั้นตอนตั้งแต่การเตรียม seed, การฉีดไวรัสในไข่, การฟักเชื้อ, การ harvest เชื้อจากไข่, การแยกและทำบริสุทธิ์ไวรัส (Separation and Purification), การปรับสูตร (Formulation) จนกระทั่งกระบวนการบรรจุ (Filling) อย่างไรก็ตามในด้านการบรรจุวัคซีนลง vial แม้ว่าในส่วนโรงงานวัคซีนสัตว์ปีกจะมีสายการบรรจุวัคซีนลงขวด (ส่วนวัคซีนเชื้อตายสำหรับวัคซีนสัตว์ปีก) ซึ่งสามารถนำมาใช้กับการบรรจุวัคซีนในคนได้ แต่เพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาด้านการยอมรับผลิตภัณฑ์ จึงมีความเห็นควรว่าอาจมีการนำวัคซีนในรูป Bulk ไปบรรจุที่สถานที่อื่นที่มี อุปกรณ์การบรรจุ และกำลังการบรรจุ ตลอดจนมาตรฐานการบรรจุที่สามารถรองรับได้ ได้แก่ บริษัท องค์การเภสัชกรรม-เมอริเออร์ชีววัตถุ จำกัด (จ.ฉะเชิงเทรา) หรือสถานเสาวภา สภากาชาด หรือโรงงานบรรจุยาฉีดดังรายละเอียดในบทที่ 3

■ จากการวิเคราะห์อุปกรณ์ที่มีอยู่ในกระบวนการพบว่าจำนวนห้องฟักเชื้อหลังฉีดไข่ และห้องแช่เย็นไข่ (Incubator Room) จะเป็นข้อจำกัดของขนาดกำลังผลิต ซึ่งปัจจุบันมีห้องฟักเชื้อในส่วนการผลิตวัคซีนเชื้อตายจำนวน 2 ห้อง ในการปรับปรุงสถานที่เพื่อเพิ่มจำนวนห้องสามารถทำได้โดยต่อขยายห้องเพิ่มจากแนวกำแพงเดิมของอาคาร (รูปที่ 4.2) เพื่อจัดสร้างห้องฟักและแช่เย็น(สองหน้าที่ในห้องเดียวกัน) เพิ่มจำนวนอีก 8 ห้องรองรับไข่ต่อวันเท่ากับ 2 ห้อง x 20,000 ฟองต่อห้อง = 40,000 ฟอง, ใช้ไข่ batch ละ 2 ห้องในหนึ่งวัน เพื่อฟักไข่หลังฉีดเชื้อเป็นเวลา 3 วันก่อนนำไปแช่เย็น 12-24 ชั่วโมง)

■ เพื่อให้สอดคล้องกับกระบวนการผลิตในแผนภูมิที่ 4.4 จะต้องมีการปรับปรุงอาคารและห้องเดิมในส่วนสำหรับการผลิตวัคซีนเชื้อตายในสัตว์ปีกดังนี้ (รูปที่ 4.2)

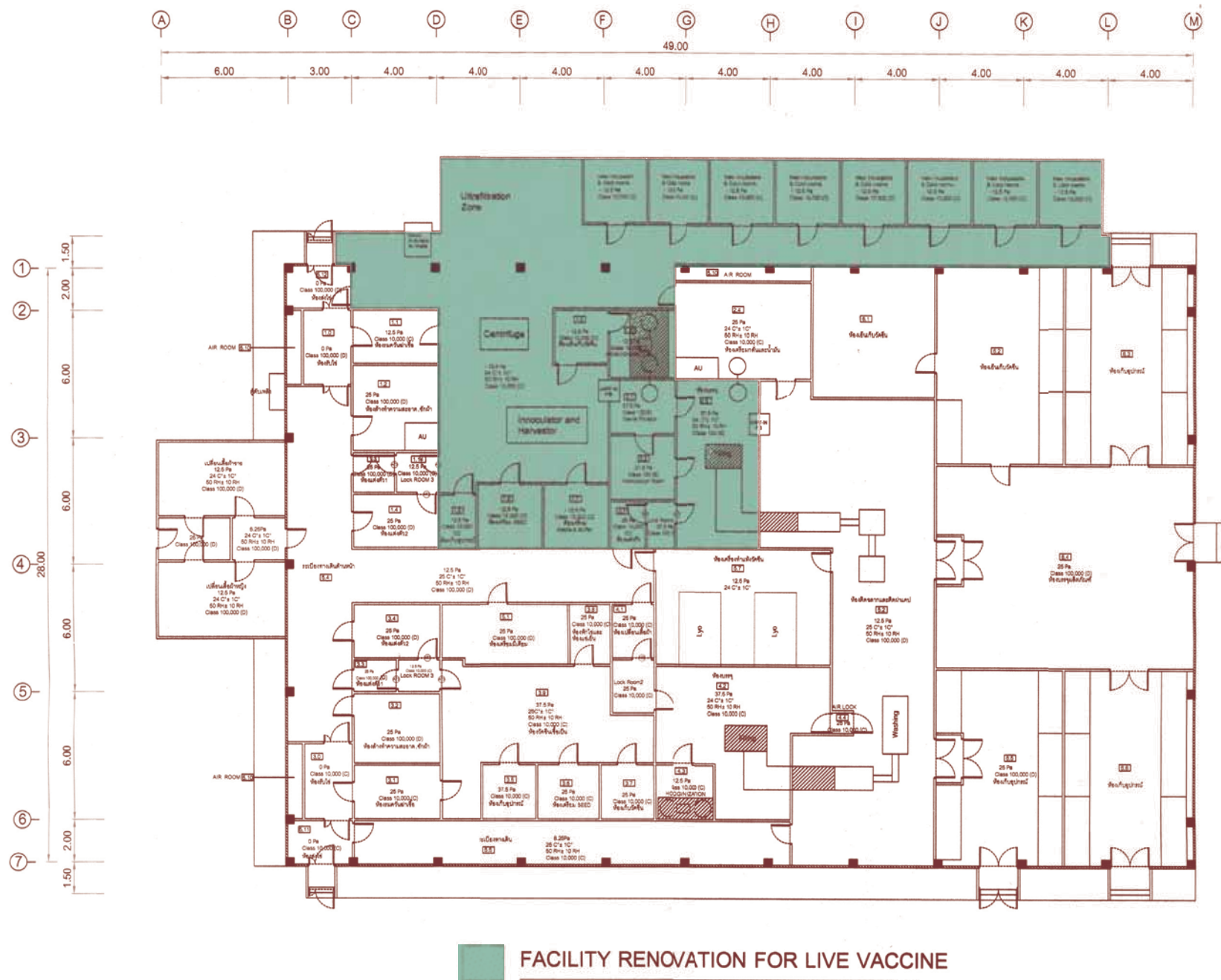
- ยุบห้องเตรียม seed (1.8) เพื่อเพิ่มเนื้อที่สำหรับติดตั้ง centrifuge และปรับปรุงห้องฟักไข่ (1.6) เป็นห้องเตรียม seed แทน
- ปรับปรุงห้องฟักไข่ (1.7) เป็นห้องเตรียม media และ buffer
- ปรับปรุงห้อง Inactivation (2.1) เป็นห้องทำ Sterile Filtration (ในส่วนนี้จะปรับปรุงมาตรฐานความสะอาดในห้องเป็น 100Aใน100B)
- ปรับห้องเย็นเก็บวัคซีน (2.2) เป็นห้องปรับสูตร (Formulation) (ในส่วนนี้จะปรับปรุงมาตรฐานความสะอาดในห้องเป็น 100Aใน100B)
- ห้อง Homogenizationเดิม (1.10) และห้องเย็นเก็บวัคซีน (1.9) จะไม่มีการปรับปรุงและต้องกันไว้ให้ส่วนการผลิตวัคซีนสัตว์ปีกใช้ในช่วงการผลิตปกติไม่สามารถใช้งานได้ แต่ในกรณีที่มีปรับปรุงสถานที่และการซ่อมแผนการผลิตตลอดจนการผลิตวัคซีนสำหรับคนจริงในช่วงภาวะระบาดใหญ่ ห้องส่วนนี้จะไม่มีการใช้งานเนื่องจากจะหยุดการผลิตวัคซีนสัตว์ปีกทั้งโรงงานเมื่อมีการผลิตวัคซีนสำหรับคน
- ทำการรื้อผนังส่วนที่ต่อจากห้องรวมควั่นฆ่าเชื้อไปถึงห้องเย็นเก็บวัคซีนและปรับใช้พื้นที่ส่วนระเบียงทางเดินตลอดจนทึบกำแพงด้านข้างอาคารเพื่อเพิ่มเนื้อที่สำหรับติดตั้ง Ultrafiltration Unit และ Decontaminated Autoclave (พื้นที่จะปรับให้เป็น Class10000)
- ทำการติดตั้งห้องฟักและแช่เย็นไข่จำนวน 8 ห้องทางด้านข้างอาคารต่อขยายออกไป (สามารถขยายไปได้อีกประมาณ 6 เมตรไปจรดอาคาร QA/QC ที่อยู่ด้านข้าง)
- ปรับปรุงห้องบรรจุ (2.5) ให้ได้ class 100 B เพื่อรองรับการบรรจุวัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ลงขวดในกรณีที่ไม่สามารถใช้ที่บรรจุอื่นได้
- สามารถใช้เครื่อง Inoculator/Harvester ที่มีอยู่ ในส่วนของการผลิตวัคซีนเชื้อตายในสัตว์ปีก เพื่อเตรียมวัคซีนสำหรับคนในส่วนต้นได้
- ปรับปรุง Flow pattern ของอากาศในแต่ละห้องให้มี Inlet air เข้าทางด้านบน และออกทางด้านล่างของห้อง
- ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการผลิตวัคซีนจะอยู่ในรูปปรับสูตร (formulation) แล้วซึ่งจะมีการใส่ในภาชนะบรรจุก่อนขนย้ายไป Fill ที่สถานที่อื่นหรือสามารถบรรจุขวดในห้องบรรจุ (2.5) ได้กรณีที่ไม่สามารถบรรจุที่อื่นได้
- การติดตั้ง Air quality monitoring machine เพื่อตรวจสอบ air ในห้องปฏิบัติงาน

#### 4.4.2 การปรับปรุงด้านกระบวนการและอุปกรณ์

##### (ดูกระบวนการและขั้นตอนในการผลิตวัคซีนประกอบ)

- ในส่วนโรงพักไข่ จำเป็นต้องเพิ่มจำนวนรถเข็นให้มากขึ้น เพื่อเพิ่ม capacity ในการบรรจุในห้อง Incubator (20,000 ฟอง x 8 ห้อง = 160,000 ฟอง)(ใช้จริง 6 ห้องสำรอง 2 ห้อง)
- แม้ว่าจะมีคำแนะนำสำหรับการใช้ไข่ SPF ในการผลิตวัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์จากเหตุผลของการหลีกเลี่ยงการปลอมปนของเชื้ออื่น อย่างไรก็ตามเนื่องจากมีแนวโน้มที่ไม่สามารถจะผลิตไข่ SPF ได้เพียงพอต่อความต้องการในช่วงระบาดใหญ่ ดังนั้นในปัจจุบันองค์การอนามัยโลกกำลังอยู่ระหว่างการพิจารณาความเป็นไปได้ของการใช้ clean egg ที่ผ่านการตรวจโรคในไก่ตามมาตรฐาน แทนการใช้ไข่ SPF
- การเพิ่มอุปกรณ์สำหรับการทำวัคซีนให้บริสุทธิ์ภายหลัง Harvest allantoic fluid จากไข่ที่เพาะเชื้อไวรัสแล้ว ดังนี้
  - เพิ่ม Biosafety cabinet ในห้องเตรียม seed
  - Low speed centrifuge eg Sharples centrifuge or separator for clarification (สามารถใช้ 5-10 filtration แทนเป็นทางเลือก)
  - Ultrafiltration (Molecular weight cut off 500-1000 kDa) (Capacity more than 1000 Litres/hr)
  - Sterile filtration (0.2) (Capacity more than 1000 Litres/hr)
- การเพิ่มห้องเย็นสำหรับการจัดเก็บวัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ (Live Attenuated Vaccine) เนื่องจากในปัจจุบันมีการใช้ห้องเย็นที่มีอยู่ในการเก็บวัคซีนสำหรับสัตว์ปีกหมดแล้ว ดังนั้นในการเตรียมการผลิตวัคซีนสำหรับคนจึงควรที่จะต้องจัดทำตู้แช่วัคซีนที่ อุณหภูมิ -15 °C ไว้ส่วนที่ต่อออกจากตัวอาคาร (เนื่องจากไม่มีเนื้อที่ที่สามารถใช้เพิ่มภายในอาคารได้)





รูปที่ 4.2 แบบแปลนโรงงานผลิตวัคซีนสัตว์ปีกที่ปรับปรุงเพื่อการผลิตวัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ (Live Attenuated Influenza Vaccine, LAIV) (ภาพถ่ายทำยเล็ม)

### 4.4.3 การปรับปรุงและเตรียมการในด้านอื่นๆ

#### 4.4.3.1 การจัดหาผู้เชี่ยวชาญด้านกระบวนการผลิต

แม้ว่าโรงงานวัคซีนสัตว์ปีกจะมีประสบการณ์มากและยาวนานในการผลิตวัคซีนจากไข่ แต่เนื่องจากในกรณีของวัคซีนคนนั้นมีมาตรฐานที่สูงกว่ามากโดยเฉพาะในส่วนการทำบริสุทธิ์หลายขั้นตอน ในขณะที่กระบวนการผลิตวัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ (Live Attenuated Influenza Vaccine, LAIV) จะมีขั้นตอนการทำบริสุทธิ์ไม่มาก และทางด้านอุปกรณ์ที่ใช้ในการทำบริสุทธิ์แม้ว่าจะมีการใช้งานอุปกรณ์บางชนิดเช่น Sharples centrifuge, Ultrafiltration, Sterile Filtration ในอุตสาหกรรมที่มีอยู่บางประเภทในประเทศไทย รวมทั้งการใช้งาน Ultracentrifugation ในการผลิตวัคซีนชนิดอื่นในประเทศไทย อย่างไรก็ตามสำหรับกระบวนการผลิตวัคซีนจากไข่ในประเทศไทยนั้นยังไม่มีผู้ที่มีความเชี่ยวชาญโดยเฉพาะทางด้านการผลิตในระดับโรงงาน เพื่อให้การดำเนินการเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพจึงควรให้มีการติดต่อผู้เชี่ยวชาญจากต่างประเทศที่มีประสบการณ์โดยตรงสำหรับการผลิตวัคซีนไข้วัดใหญ่จากไข่เพื่อมาร่วมดำเนินการในระยะเริ่มต้น

#### 4.4.3.2 การจัดหาบุคลากรเพิ่มเติมและอบรมบุคลากร

เพื่อให้มีบุคลากรที่มีความสามารถและจำนวนที่เพียงพอสำหรับการผลิตวัคซีนไข้วัดใหญ่สำหรับคนในภาวะฉุกเฉินอย่างต่อเนื่อง 24 ชั่วโมง ควรให้มี

- การจัดหาบุคลากรเพิ่มเติมเพื่อรองรับการผลิตวัคซีน และดำเนินการอบรมบุคลากรทางด้าน GMP ในแต่ละแผนกอย่างเข้มงวดและต่อเนื่อง โดยแผนกอบรมอาจแบ่งเป็น 2 ชั้นคือขั้นพื้นฐาน (ดูตัวอย่างแผนการฝึกในภาคผนวกที่ 9) และขั้นสูงเฉพาะทางโดยมีการใช้ผู้เชี่ยวชาญจากองค์การอนามัยโลกและผู้เชี่ยวชาญการผลิตวัคซีนในคนทั้งต่างประเทศและในประเทศ(ได้แก่บริษัทองค์การเภสัชกรรม-เมอริเออร์ชีวัดดู จำกัด )
- การอบรมทั้งภาคทฤษฎีและปฏิบัติเกี่ยวกับการผลิตทุกขั้นตอน รวมถึงการประกันและควบคุมคุณภาพของวัคซีน
- การอบรมบุคลากรในการจัดทำ SOP ทุกขั้นตอน

#### 4.4.3.3 การจัดการเตรียมการโรงฟักเพื่อผลิตไข่ SPF ให้เพียงพอ

ในปัจจุบันโรงฟักไข่ SPF ที่มีอยู่ที่ศูนย์วัคซีนจะสามารถผลิตไข่ SPF ได้เพียง 120,000 ฟอง / 3 เดือน ขณะที่ความต้องการไข่ SPF มีถึง 3,000,000 ฟอง / 3 เดือน (ในกรณีที่ต้องใช้ไข่ SPF ทั้งหมดในการผลิต live attenuated vaccine) นอกจากการเพิ่มโรงฟักไข่ SPF เองแล้วอาจมีการศึกษาโอกาสความเป็นไปได้ในการนำเข้าจากประเทศผู้ผลิตในเอเชีย เช่น จีน และไต้หวัน ซึ่งมีการผลิตที่สูง การซื้อไข่ไก่ทั้ง SPF และ Clean Egg สามารถซื้อในลักษณะที่ฟักแล้วในส่วนต้น (Pre-Incubation 8-12 วัน) หรือซื้อไข่ก่อนฟัก ซึ่งการขนส่งต้องกระทำด้วยความระมัดระวังเพื่อลดการสูญเสีย โดยเฉพาะกรณีแบบแรกต้องระมัดระวังเรื่องผลกระทบต่อตัวอ่อนระหว่างกาขนส่งเป็นพิเศษ

#### 4.4.3.4 การจัดการขนส่ง (cold-chain) ของวัคซีนเชื้อเป็น (Live Attenuated Influenza Vaccine)

เนื่องจากมีรายงานว่าประสิทธิผลของวัคซีนเชื้อเป็นอาจลดลงเป็นอย่างมากในการเก็บที่อุณหภูมิห้องปกติ และควรมีการเก็บในสภาพแช่แข็งที่อุณหภูมิ  $-15^{\circ}\text{C}$  เพื่อให้การใช้งานเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ ควรให้มีการเตรียมการทางด้าน cold chain โดยอาจมีการประสานงานกับบริษัทเอกชนที่มีประสบการณ์ทางด้านนี้

#### 4.4.3.5 การเตรียมการในส่วนอื่นๆ

- ควรต้องมีแผนสำรองในการนำเข้าวัคซีนสัตว์ปีกจากต่างประเทศเพื่อทดแทนในช่วงที่โรงงานถูกใช้เพื่อผลิตวัคซีนในคน
- ในส่วน QC lab ควรมี Microbiological area ที่เหมาะสมสำหรับการทดสอบต่างๆ (อาจมีการใช้หน่วยงานอื่นในการทำ QA/QC Lab เช่นกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ หรือ บริษัท องค์การเภสัชกรรม-เมอริเออร์ชีวัดดู จำกัด )

- การจัดเตรียม Main spare part เพื่อการทำซ่อมบำรุง service
- การจัดแผน Maintenance อุปกรณ์ทั้งในส่วน Production และ QC lab รวมไปถึง Utilities (WFI, AHU)
- การจัดเตรียม vial และ cap ที่มีขนาดที่ต้องการในปริมาณที่เพียงพอจาก Supplier
- การจัดเตรียมขวดสำหรับบรรจุวัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์

จากแนวทางการปรับปรุงสถานที่และการจัดซื้ออุปกรณ์ที่กล่าวมาข้างต้นประมาณการงบประมาณที่ใช้ในการเตรียมการแสดงไว้ในตารางที่ 4.3

#### 4.4.3.6 การประสานงานกับภาคส่วนอื่นๆ

นอกจากความร่วมมือในระดับกระทรวงระหว่างกระทรวงสาธารณสุขและกระทรวงเกษตรและสหกรณ์ที่ให้การสนับสนุนการดำเนินการตามยุทธศาสตร์นี้แล้ว เพื่อให้แผนงานเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ ต้องการความร่วมมือจากภาคส่วนดังต่อไปนี้

- ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติในส่วนความร่วมมือการพัฒนาบุคลากรและผลงานวิจัย
- องค์การเภสัชกรรมในส่วนความร่วมมือการพัฒนาบุคลากรและผลงานวิจัยการผลิตวัคซีนในระดับห้องปฏิบัติการและระดับกึ่งอุตสาหกรรม (โครงการเพิ่มศักยภาพที่เสนอขอการสนับสนุนจากองค์การอนามัยโลก) ซึ่งสามารถนำข้อมูลดังกล่าวมาใช้ปรับปรุงกระบวนการผลิตในระดับอุตสาหกรรมได้
- สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ในส่วนการวางมาตรฐานและการกำหนดรายละเอียด ในการปรับปรุงโรงงานเพื่อให้มาตรฐานของโรงงานเป็นที่ยอมรับ
- กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ในส่วนความร่วมมือการพัฒนาบุคลากรและผลงานวิจัย ตลอดจนการวางมาตรฐาน ในกระบวนการตรวจสอบคุณภาพวัคซีน (QA/QC)
- สถานเสาวภา สภากาชาดไทยในส่วนความร่วมมือการพัฒนาบุคลากร
- มหาวิทยาลัยในส่วนความร่วมมือการพัฒนาบุคลากร ทั้งด้านการพัฒนากระบวนการผลิตวัคซีน ตลอดจนสายพันธุ์ไวรัสสำหรับผลิตวัคซีน (โดยความร่วมมือผ่านองค์การอนามัยโลก)
- บริษัทเอกชนได้แก่
  - การปรับปรุงสถานที่เพื่อให้การผลิตวัคซีนเป็นไปตามมาตรฐานที่ได้รับการยอมรับ
  - การเร่งการจัดซื้อและนำเข้าไปจนถึงการติดตั้งและทดสอบอุปกรณ์
  - การเตรียมการในส่วนไข่ SPF และ Clean egg ในฟาร์มเอกชนให้ได้มาตรฐานและจำนวนที่เพียงพอต่อความต้องการในการผลิตวัคซีน
  - การอบรมบุคลากรด้านกระบวนการผลิตและการทำ QA/QC โดย บริษัท องค์การเภสัชกรรม - เมอริเออร์ชีววัตถุ จำกัด

#### 4.5 การคำนวณกำลังการผลิตของโรงงานวัคซีนสัตว์ปีกภายหลังการปรับปรุงให้ผลิตวัคซีนคนในกรณีเกิดการระบาดใหญ่ของไขหวัดใหญ่

ในการวิเคราะห์กำลังการผลิตวัคซีนคน (โดส/สัปดาห์) ที่ผลิตได้จากโรงงานภายหลังการปรับปรุงจะอ้างอิงจากข้อมูลดังต่อไปนี้

1. ห้อง Incubator 8 ห้อง รองรับไข่ได้ห้องละ 20,000 ฟองใช้ฟักไข่ 6 ห้องแช่เย็น 2 ห้อง
2. ระยะเวลาในการบ่มไข่หลังจาก Inoculate ไวรัสใช้เวลา 3 วัน
3. ระยะเวลาในการแช่เย็นไข่ก่อนการ harvest 12-24 ชั่วโมง
4. ผลิต 2 รอบต่อสัปดาห์ ( 2 cycles/ week)
5. วัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ที่ได้ขั้นต่ำ 30 โดส/ไข่ clean egg (or SPF) 1 ฟอง (ข้อมูลจาก Dr. Erik D'Hondt)

สามารถคำนวณ Production capacity ได้โดยสูตร

กำลังการผลิต(โดส/สัปดาห์) = จำนวนห้องฟักไข่ x 20,000 ฟอง/ห้อง x 2 รอบ x จำนวนโดส/ฟอง

**สรุป** Production Capacity ของวัคซีนชนิดเชื้อเป็นภายหลังการปรับปรุงโรงงานได้คือ

7.2 ล้านโดส / สัปดาห์ หรือ  
86.4 ล้านโดส / 3 เดือน (12 สัปดาห์) หรือ 360 ล้านโดส /ปี (50 สัปดาห์)

ถ้ามีการบริหารจัดการระบบการผลิตที่ดี กำลังการผลิตสูงสุดสามารถทำได้ถึง

9.6 ล้านโดส/สัปดาห์ หรือ  
115.2 ล้านโดส/ 3 เดือน (12 สัปดาห์) หรือ 480 ล้านโดส/ ปี (50 สัปดาห์)

4.6 ประเมินการงบประมาณที่ใช้ในการเตรียมการ

งบประมาณที่ใช้ในการเตรียมการความพร้อมอาจแบ่งได้เป็นสองส่วนหลักคือ การปรับปรุงสถานที่ตลอดจนการจัดซื้ออุปกรณ์ (ตารางที่ 4.3) และส่วนการอบรมบุคลากรและจ้างที่ปรึกษา (ตารางที่ 4.4)

ตารางที่ 4.3 งบประมาณที่ต้องใช้ในการปรับปรุงโรงงานวัคซีนสัตว์ปีก สำหรับการผลิตวัคซีนในรูปแบบต่างๆ

| รายการที่ต้องปรับหรืออุปกรณ์ที่ต้องจัดหาเพิ่มเติม       | งบประมาณที่ต้องใช้ในการปรับระบบ (ล้านบาท) เพื่อรองรับการผลิตวัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ (PLAIV) |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. การปรับปรุงสถานที่ <sup>1</sup>                      | 37.0                                                                                         |
| 2. ห้องฟักไข่/ห้องเย็น                                  | 1.5 x 8 = 12.0                                                                               |
| 3. Biosafety Cabinet Class 2 (2 ชุด)                    | 0.8 x 2 = 1.6                                                                                |
| 4. Low speed centrifuge (Sharples)                      | 2.0                                                                                          |
| 5. Ultrafiltration (1ชุด)                               | 3.0                                                                                          |
| 6. Decontaminated Autoclave                             | 5.0                                                                                          |
| 7. Sterile Filtration 0.2 ไมครอน (2 ชุด)                | 0.2 x 2 = 0.4                                                                                |
| 8. ห้องแช่แข็งเก็บวัคซีน                                | 1                                                                                            |
| งบประมาณรวม                                             | 62.0                                                                                         |
| กำลังการผลิตวัคซีนเชื้อเป็น (ล้านโดส)ต่อสัปดาห์ / ต่อปี | 7.2 / 360.0                                                                                  |

หมายเหตุ 1. รายชื่อบริษัทผู้รับก่อสร้างและจำหน่ายอุปกรณ์และเครื่องจักรที่เกี่ยวข้องกับการผลิตวัคซีนได้มีการรวบรวมไว้ในภาคผนวกที่ 10

ตารางที่ 4.4 งบประมาณที่ต้องใช้ในการอบรมบุคลากรและจ้างที่ปรึกษา

| รายการ                                                               | จำนวนเงิน |
|----------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1. การอบรม GMP ขั้นพื้นฐานเป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์โดยผู้เชี่ยวชาญ WHO  | 800,000   |
| 2. ค่าที่ปรึกษาด้านกระบวนการผลิต (400,000 USD / ปี) ระยะเวลา 6 เดือน | 8,00000   |
| รวมงบประมาณที่ต้องใช้ในการการอบรมบุคลากรและจ้างที่ปรึกษา             | 8,800,000 |

ประมาณการงบประมาณข้างต้นไม่ได้รวมค่าจ้างจัดการโครงการ ค่าใช้จ่ายในการประสานงาน การเตรียมการส่วนการแบ่งบรรจุ การเตรียมการเรื่องไข ค่าใช้จ่ายระหว่างการตรวจสอบ Validation ทั้งระบบ ค่าแรงของเจ้าหน้าที่ในช่วงทำการทดลองผลิ การประสานงานเรื่อง QA/QC ถ้าประมาณค่าใช้จ่ายต่างๆ เหล่านี้อยู่ที่ 30 ล้านบาท ดังนั้นยุทธศาสตร์นี้ต้องใช้**งบประมาณการปรับปรุงและเตรียมการเบื้องต้นในปีแรก 100 ล้านบาท ค่าใช้จ่ายในการดูแลระบบและทำการทดลองผลิวัคซีนเพื่อรักษาความสามารถในการผลิตประมาณปีละ 10 ล้านบาท**

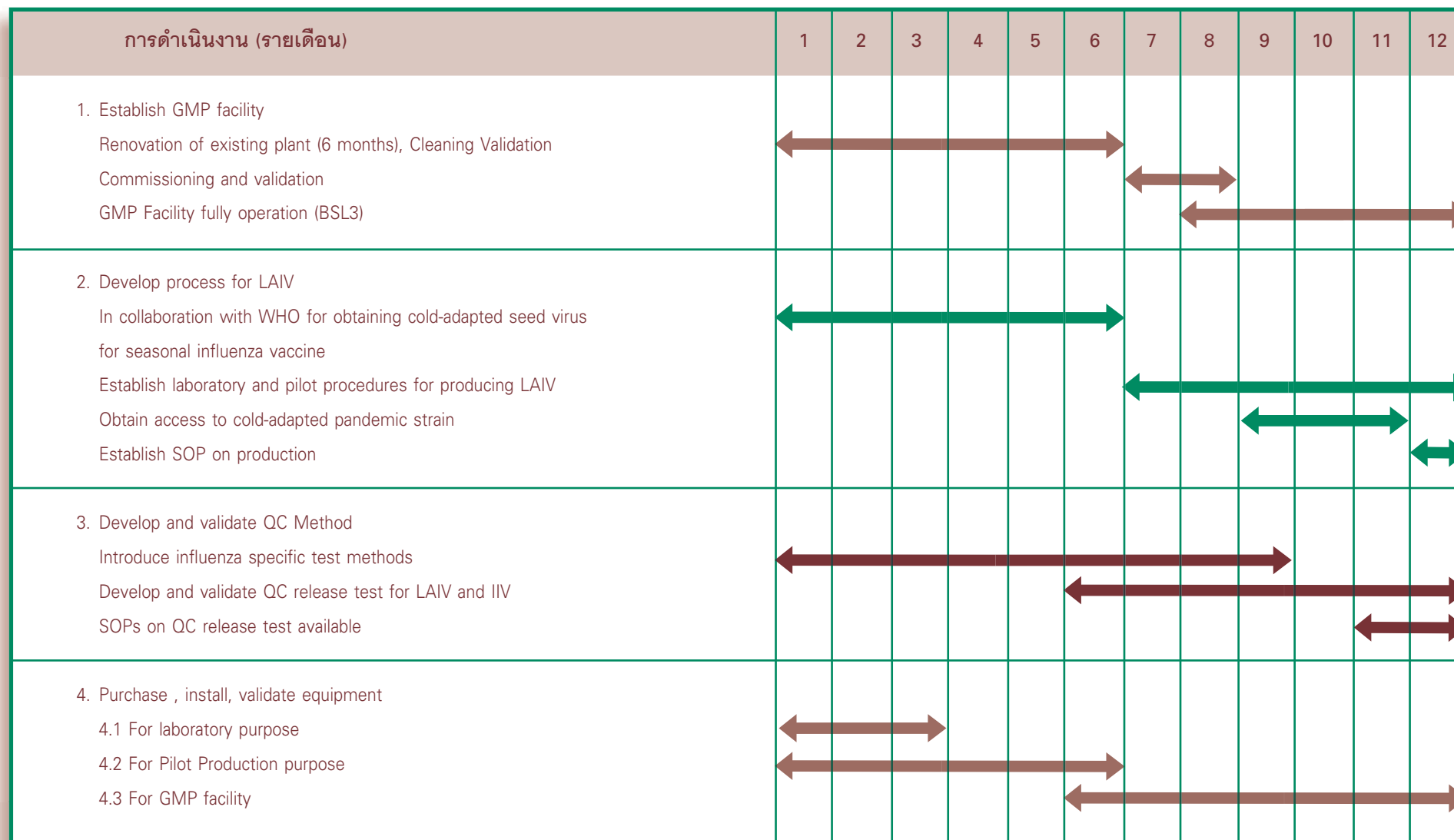
#### 4.7 แผนการดำเนินการเพื่อปรับปรุงโรงงานวัคซีนในสัตว์ปีกเพื่อการผลิตวัคซีนสำหรับคน

ในส่วนแผนการดำเนินการเพื่อปรับปรุงโรงงานวัคซีนในสัตว์ปีกเพื่อการผลิตวัคซีนคน ได้ประเมินระยะเวลาในการดำเนินการทั้งหมดเป็นเวลา 1 ปี โดยแบ่งเป็นแผนการดำเนินการย่อยได้ 4 ส่วน (ตามรายละเอียดที่แสดงไว้ในตารางที่ 4.5) คือ

1. การปรับปรุงโรงงานในส่วนต่างๆ ให้ได้มาตรฐาน GMP รวมทั้งการทำ Cleaning validation
2. การพัฒนากระบวนการผลิตวัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ (Pandemic Live Attenuated Influenza Vaccine) โดยทำการหากระบวนการและสภาวะที่เหมาะสมในการผลิตทั้งในระดับห้องปฏิบัติการและกึ่งอุตสาหกรรม (pilot)
3. การเตรียมการในส่วนวิธีการในการทำ QC release test เพื่อรองรับการตรวจสอบคุณภาพของวัคซีนทั้งสองชนิด
4. การเตรียมการจัดซื้อและติดตั้งอุปกรณ์สำหรับการผลิตในระดับห้องปฏิบัติการไปจนกระทั่งการผลิตในระดับ Pilot

นอกจากนี้ในการดำเนินการดังกล่าวข้างต้นควรมีการประสานงานและร่วมมือกับองค์การเภสัชกรรมซึ่งมีแผนโครงการพัฒนากระบวนการผลิตวัคซีนในระดับห้องปฏิบัติการและระดับกึ่งอุตสาหกรรม การเตรียมการส่วน QA/QC และการสร้างโรงงานเพื่อผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในระดับอุตสาหกรรมอยู่แล้ว ทั้งนี้เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพของการใช้ทรัพยากรและการดำเนินการเตรียมการด้านวัคซีนทั้งระบบในระยะเวลาสั้น

**ตารางที่ 4.5** แผนดำเนินงานเพื่อปรับปรุงโรงงานวัคซีนในสัตว์ปีกเพื่อการผลิตวัคซีนให้วัดใหญ่สำหรับคน



#### 4.8 บทสรุปของยุทธศาสตร์ที่ 3: ยุทธศาสตร์การปรับโรงงานผลิตวัคซีนสัตว์เพื่อการผลิตวัคซีนคนในภาวะฉุกเฉิน

จากการวิเคราะห์กระบวนการผลิตวัคซีนที่สำนักเทคโนโลยีชีวภัณฑ์สัตว์ กรมปศุสัตว์ อ.ปากช่อง จ.นครราชสีมา ซึ่งประกอบไปด้วยเทคโนโลยีหลักในการผลิตสองชนิดคือการผลิตจากการเลี้ยงเซลล์ (cell based) ในการผลิตวัคซีนปากเท้าเปื่อย และการผลิตจากไข่ (egg based) ในการผลิตวัคซีนในสัตว์ปีก ได้แก่วัคซีนนิวคาสเซิล พบว่ากระบวนการผลิตวัคซีนในสัตว์ที่มีโอกาสจะปรับปรุงให้ผลิตวัคซีนในคนได้ดีที่สุดคือกระบวนการผลิตวัคซีนจากไขในสัตว์ปีก เนื่องจากกรณีของโรงงานผลิตวัคซีนจากการเลี้ยงเซลล์ (cell based) คือวัคซีนปากเท้าเปื่อยมีข้อบ่งชี้ทางเทคนิคที่ไม่สามารถเข้าร่วมกับการผลิตวัคซีนสำหรับมนุษย์ได้ ทางด้านเทคโนโลยีการผลิตวัคซีนในไขสำหรับมนุษย์ (ยกตัวอย่างเช่นวัคซีนไข้หวัดใหญ่และไขหวัดนก) ได้มีการพัฒนาจนมีการผลิตแพร่หลายในระดับอุตสาหกรรมจริงในต่างประเทศในขณะที่เทคโนโลยีการผลิตวัคซีนจากการเลี้ยงเซลล์ยังอยู่ในระหว่างการพัฒนาในหลายประเทศซึ่งคาดว่าจะมาทดแทนเทคโนโลยีการผลิตวัคซีนในไขในอนาคตต่อไป นอกจากนี้จากการประเมินสภาพของโรงงานที่ใช้ผลิตวัคซีนทั้งหมดของสำนักเทคโนโลยีชีวภัณฑ์สัตว์ พบว่าโรงงานผลิตวัคซีนสัตว์ปีกมีความพร้อมที่จะได้รับการปรับปรุงให้ผลิตวัคซีนในมนุษย์ได้เนื่องจากเป็นโรงงานใหม่ที่มีพื้นฐานการออกแบบสามารถรองรับการปรับปรุงเพื่อให้ได้มาตรฐานในการผลิตวัคซีนคนได้ได้แก่มาตรฐาน GMP และมาตรฐานความปลอดภัยในการผลิตระดับ BSL3 ได้ นอกจากนี้อุปกรณ์เครื่องจักรที่ใช้ในกระบวนการผลิตวัคซีนในสัตว์ปีกยังมีความทันสมัยในระดับสากลและใกล้เคียงกับอุปกรณ์ที่ใช้โรงงานวัคซีนคนจากไข่ (เปรียบเทียบจากข้อมูลการเยี่ยมชมโรงงานวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในคนในประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีนจำนวน 5 แห่งที่ดำเนินการอยู่และอยู่ระหว่างการก่อสร้าง)

ด้วยเหตุผลทั้งหมดที่กล่าวมาข้างต้นจึงอาจสรุปได้ว่าโรงงานผลิตวัคซีนสัตว์ปีกจากไขมีศักยภาพที่สามารถปรับปรุงเป็นโรงงานวัคซีนสำหรับมนุษย์ในภาวะฉุกเฉินได้ ซึ่งสามารถดำเนินการได้ในระยะเวลาอันสั้น (ประเมินที่ประมาณหนึ่งปี) และประหยัดในงบประมาณ (ประมาณการเตรียมการในปีแรก 100 ล้านบาท) เมื่อเปรียบเทียบกับการจัดตั้งโรงงานแห่งใหม่ที่ใช้ระยะเวลา (ไม่ต่ำกว่า 5 ปี) และงบประมาณสูงกว่ามากที่กำลังการผลิตเทียบเท่ากัน อย่างไรก็ตามเพื่อให้มาตรฐานการผลิตเป็นตามข้อกำหนดและได้รับการยอมรับจำเป็นต้องมีการปรับปรุงในหลายด้านได้แก่การปรับปรุงกระบวนการและอุปกรณ์เพิ่มเติม การปรับปรุงสถานที่ ซึ่งควรต้องมีการศึกษาข้อมูลในเชิงลึกในรายละเอียดของการปรับปรุงโรงงานและการจัดซื้ออุปกรณ์เพิ่มเติมต่อไป การเตรียมการด้านบุคลากร และส่วนอื่นๆ (ตารางที่ 4.3) จากการวิเคราะห์และประมาณการพบว่า การปรับปรุงโรงงานวัคซีนสัตว์ปีกเพื่อการผลิตวัคซีนในมนุษย์ในภาวะฉุกเฉิน จะสามารถรองรับกำลังการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ชนิดเชื้อเป็นสำหรับมนุษย์ได้อย่างน้อย 7.2 ล้านโดส/สัปดาห์ หรือ 86 ล้านโดสต่อ 3 เดือน (สามารถขยายได้ถึง 9.6 ล้านโดสต่อสัปดาห์ 115 ล้านโดสต่อ 3 เดือน) ซึ่งชี้ให้เห็นว่าแนวทางการผลิตวัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์จะรองรับการระบาดใหญ่ได้ดี(ถ้าพิจารณาการระบาดระลอกแรกประมาณ 6 เดือน) นอกจากนี้ปริมาณวัคซีนที่ผลิตได้ยังมีจำนวนเพียงพอสำหรับประชากรในประเทศและในภูมิภาคอีกด้วย ขณะที่การผลิตวัคซีนเชื้อตายจะมีข้อจำกัดในเรื่องสถานที่และไม่สามารถรองรับความต้องการวัคซีนในปริมาณมากในช่วงระบาดได้

นอกจากการเตรียมการด้านโรงงานแล้วควรต้องมีแผนการเตรียมการนำเข้าวัคซีนสัตว์ทดแทนกรณีไม่สามารถใช้โรงงานผลิตวัคซีนสัตว์ในภาวะฉุกเฉิน ตลอดจนการประสานงาน กับผู้ผลิต SPF egg และ clean egg ในประเทศที่ได้มาตรฐานและสามารถใช้เป็นแหล่งวัตถุดิบในการผลิตวัคซีนได้ การประสานงานกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเพื่อรับรองคุณภาพและมาตรฐานการผลิต และการสื่อสารสาธารณะ เพื่อทำความเข้าใจต่อสังคมในเรื่องความจำเป็นด้านมาตรฐานการผลิตและคุณภาพของวัคซีนที่สำคัญก็คือความสำเร็จของยุทธศาสตร์นี้จะนำไปไม่ได้หากไม่มีความร่วมมืออย่างเป็นรูปธรรมระหว่างองค์กรภาครัฐคือกระทรวงสาธารณสุข และกระทรวงเกษตรและสหกรณ์ ตลอดจนภาคส่วนอื่นของรัฐและเอกชน

แผนการจัดเตรียมความพร้อมโดยการปรับปรุงโรงงานวัคซีนสัตว์ปีกเพื่อการผลิตวัคซีนสำหรับคนในภาวะฉุกเฉินสามารถพิจารณาได้ว่ามีความเหมาะสมที่สุดทั้งในด้านระยะเวลาเตรียมการที่สั้น งบประมาณที่น้อยและสามารถใช้เป็นกำลังผลิตหลัก ในกรณีเกิดภาวะฉุกเฉินที่มีการระบาดเกิดขึ้นระหว่างที่ดำเนินการก่อสร้างโรงงานผลิตวัคซีนแห่งใหม่สำหรับคนยังไม่แล้วเสร็จ และสามารถเป็นกำลังการผลิตสำรอง (Backup Production Facility) ในกรณีที่โรงงานแห่งใหม่ได้สร้างเสร็จสมบูรณ์พร้อมดำเนินการผลิต นอกจากนี้ยุทธศาสตร์นี้ยังมีส่วนช่วยในการพัฒนาและเตรียมความพร้อมบุคลากรทางด้านการผลิตวัคซีนของประเทศไทยให้มีประสบการณ์ในการรองรับการผลิตวัคซีนอื่นต่อไปได้ในอนาคต (โปรดดูสรุปจุดแข็งและจุดอ่อนที่ต้องปรับปรุงและเตรียมการของยุทธศาสตร์นี้ในตาราง 4.6)

#### ตารางที่ 4.6 จุดแข็งและจุดอ่อนของการปรับปรุงโรงงานวัคซีนสัตว์ปีกเพื่อการผลิตวัคซีนคนในภาวะฉุกเฉิน

##### จุดแข็ง

1. เป็นโรงงานใหม่พื้นฐานการออกแบบสามารถรองรับการปรับปรุงเพื่อให้ได้มาตรฐานในการผลิตวัคซีนในมนุษย์ได้
2. อุปกรณ์เครื่องจักรที่ใช้ในกระบวนการผลิตวัคซีนในสัตว์ปีกยังมีความทันสมัยในระดับสากลและใกล้เคียงกับอุปกรณ์ที่ใช้โรงงานวัคซีนในมนุษย์จากไข่
3. ใช้เวลาและงบประมาณในการปรับปรุงน้อยกว่าสร้างโรงงานใหม่
4. มีประสบการณ์มานานในการผลิตวัคซีนในไข่
5. มีสาธารณูปโภคขั้นพื้นฐาน (น้ำและไฟ) พร้อม
6. supply ไข่ SPF ได้คุณภาพสูงและผลิตได้ปริมาณมาก
7. มีพื้นที่และอยู่ในบริเวณห่างไกล (remote site)

##### จุดอ่อน (ข้อควรปรับปรุงและเตรียมการ)

1. การปรับปรุงกระบวนการและอุปกรณ์เพิ่มเติม โดยเฉพาะในส่วน downstream เพื่อทำบริสุทธิ์วัคซีนสำหรับใช้ในมนุษย์
2. การปรับปรุงเพื่อให้ได้มาตรฐานในการผลิตวัคซีนในมนุษย์ได้ได้แก่มาตรฐาน GMP และมาตรฐานความปลอดภัยในการผลิตระดับ BSL3
3. การเตรียมการด้านบุคลากรเพิ่มเติมและอบรมบุคลากรในระดับต่างๆ สำหรับการทำ SOP และ GMP
4. การปรับปรุง QC Lab. (โดยการสนับสนุนจากกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์)
5. การเตรียมการนำเข้าวัคซีนสัตว์ทดแทนกรณีไม่สามารถใช้โรงงานผลิตวัคซีนสัตว์ในภาวะฉุกเฉิน
6. การประสานงานกับผู้ผลิต clean egg ในประเทศที่ได้มาตรฐานและสามารถเป็นแหล่งวัตถุดิบในการผลิตวัคซีนได้
7. การรับรองคุณภาพและมาตรฐานจากสำนักคณะกรรมการอาหารและยา
8. การสื่อสารสาธารณะ เพื่อทำความเข้าใจต่อสังคมถึงความจำเป็นและมาตรฐานความปลอดภัยในการผลิต
9. ความร่วมมือและประสานงานระหว่างกระทรวงสาธารณสุข กระทรวงเกษตรและสหกรณ์ และภาคส่วนอื่นของรัฐ และเอกชนที่เกี่ยวข้อง

## บทที่ 5 ยุทธศาสตร์ที่ 4: ยุทธศาสตร์การสร้าง โรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่เพื่อรองรับ การระบาดใหญ่

- แนวคิดในการจัดตั้งโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ของประเทศไทย
- แนวทางและข้อพิจารณาในการสร้างโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในประเทศไทย
- บทสรุป ยุทธศาสตร์ที่ 4:  
ยุทธศาสตร์การสร้างโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่  
เพื่อรองรับการระบาดใหญ่



## บทที่ 5

### ยุทธศาสตร์ที่ 4: ยุทธศาสตร์การสร้างโรงงานผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่เพื่อรองรับการระบาดใหญ่

#### บทที่ 5 ยุทธศาสตร์ที่ 4: ยุทธศาสตร์การสร้างโรงงานผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่เพื่อรองรับการระบาดใหญ่

- 5.1 แนวคิดในการจัดตั้งโรงงานผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่ของประเทศไทย
- 5.2 แนวทางและข้อพิจารณาในการสร้างโรงงานผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่ในประเทศไทย
- 5.3 บทสรุป ยุทธศาสตร์ที่ 4: ยุทธศาสตร์การสร้างโรงงานผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่เพื่อรองรับการระบาดใหญ่

#### 5.1 แนวคิดในการจัดตั้งโรงงานผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่ของประเทศไทย

ในปัจจุบันมีโรงงานผลิตวัคซีนต่างๆทั่วโลกที่ประสบความสำเร็จในการผลิตวัคซีนเพื่อป้องกันโรคไขหวัดใหญ่ตามฤดูกาล แต่อย่างไรก็ตามวิธีการผลิตในปัจจุบันอาจจะยังไม่สามารถผลิตวัคซีนได้อย่างพอเพียงในกรณีเกิดการระบาดใหญ่ของโรคไขหวัดใหญ่ โดยหากเกิดการระบาดใหญ่ขึ้น เทคโนโลยีการผลิตในปัจจุบันต้องใช้เวลาราวประมาณ 5-6 เดือนถึงจะเริ่มมีวัคซีนออกมาเพื่อใช้ป้องกันโรคได้ โดยหากเกิดการระบาดขึ้นอาจใช้เวลาในการเกิดการระบาดจนจบลงในเวลา 6 เดือน (Heuer, 2006) แม้ว่าเทคโนโลยีการทำวัคซีนไขหวัดใหญ่ในปัจจุบันจะทำได้จากไข่ซึ่งเป็นเทคโนโลยีที่ประสบความสำเร็จมากกว่า 50 ปีแล้ว แต่กระบวนการผลิตก็ใช้เวลามากเริ่มตั้งแต่การเลี้ยงเชื้อไวรัสให้ได้จำนวนมากพอแล้วเพาะลงในไข่ที่สะอาดเพื่อเพิ่มปริมาณไวรัส โดยหากเป็นวัคซีนสำหรับโรคไขหวัดใหญ่ตามฤดูกาลโดยทั่วไปจะทำจากไวรัส 3 ชนิด (trivalent vaccines) ซึ่งต้องทำการเพาะเลี้ยงในไข่แยกกัน หลังจากนั้นอาจนำไวรัสที่เพิ่มจำนวนมาทำการเจือจางเพื่อใช้เป็นวัคซีนในรูปแบบ Live attenuated influenza vaccine (LAIV) หรือจะแยกไวรัสออกจากไข่ (purification) และทำให้หมดอันตราย (inactivated) ในรูปของ Inactivated influenza vaccine (IIV) หรือทำให้อนุภาคของไวรัสแตกออก (split) ในรูปของ IIV split vaccine เป็นต้น จากนั้นจะ formulate รวมกันทั้งวัคซีน 3 ชนิด และอาจมีการเพิ่มสารเคมี (adjuvant) เพื่อให้วัคซีนออกฤทธิ์มากขึ้น โดยในกรณีของวัคซีนไขหวัดใหญ่ในช่วงการระบาดใหญ่ วิธีการในการผลิตจะเป็นวิธีการเดียวกันเพียงแต่ใช้ไวรัสชนิดเดียว โดยในกระบวนการผลิตทั้งหมดจะต้องมีการควบคุมอย่างเคร่งครัดเพื่อความปลอดภัยและคุณภาพของวัคซีนที่ผลิตขึ้น

กำลังการผลิตวัคซีนของโลกในปัจจุบันอยู่ที่ประมาณ 300 ล้านโดสต่อปีสำหรับวัคซีนไขหวัดใหญ่ตามฤดูกาลหรือหากปรับการผลิตทั้งหมดให้เป็นวัคซีนไขหวัดใหญ่ในช่วงการระบาดใหญ่ ประมาณ 900 ล้านโดสต่อปี ซึ่งเพียงพอสำหรับประชากรโลกเพียง 10-15% สำหรับการฉีดครั้งเดียว (single dose) (Heuer, 2006) โดยกำลังการผลิตส่วนใหญ่จะอยู่ในกลุ่มประเทศที่พัฒนาแล้ว และประมาณ 70% จะอยู่ในประเทศในยุโรปตะวันตก (The Economist, 2005) ซึ่งหากเกิดการระบาดใหญ่ขึ้น เป็นไปได้ว่าประเทศที่ไม่สามารถผลิตวัคซีนเองได้จะได้รับส่วนแบ่งวัคซีนในปริมาณที่น้อยไม่เพียงพออย่างแน่นอน รายงานของ Roy M Anderson (2006) ระบุว่า การควบคุมการแพร่กระจายของไวรัสไขหวัดใหญ่เป็นไปได้ยากและการระบาดครั้งใหญ่จะเกิดขึ้นอย่างแน่นอนในอนาคต รายงานนี้ยังระบุว่า การควบคุมโรคนอกจากจะใช้การควบคุมการเดินทางหรือการให้ยาหลังการเกิดโรคแล้ว ซึ่งต้องมีการควบคุมอย่างเคร่งครัดแล้ว อีกทางเลือกที่ดีที่สุดน่าจะเป็นการให้วัคซีนเพื่อป้องกันโรค

นักวิทยาศาสตร์ทั่วโลกต่างระบุว่าการระบาดใหญ่ของไขหวัดใหญ่ชนิดที่รุนแรงจะเกิดขึ้นอย่างแน่นอนและอาจจะทำให้มีผู้เสียชีวิตเป็นจำนวนมากอย่างในกรณีของการเกิดการระบาดใหญ่ของไขหวัดใหญ่ในปี 1918 ที่ทำให้มีผู้เสียชีวิตถึง 25-50 ล้านคน (The Economist, 2005) และจากข้อมูลพบว่าการผลิตวัคซีนในปัจจุบันยังไม่เพียงพอต่อความต้องการแม้แต่ในประเทศผู้ผลิตวัคซีนเอง ในประเทศไทยจึงจะต้องมีการจัดเตรียมความพร้อมทั้งด้านการสำรองวัคซีนและการผลิตให้ได้เองภายในประเทศเพื่อรองรับกับความต้องการหากมีการระบาดใหญ่เกิดขึ้น

## 5.2 แนวทางและข้อพิจารณาในการสร้างโรงงานผลิตวัคซีนใหญ่ในประเทศไทย

### 5.2.1 ข้อมูลพื้นฐาน

เรื่องที่ต้องพิจารณาในการสร้างโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่มีหลายประการ ในที่นี้ขอเสนอข้อที่ต้องพิจารณาลำดับต้นๆ บางประการได้แก่

■ **เทคโนโลยีที่จะใช้ในการผลิต** ในปัจจุบันเทคโนโลยีการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่มีอยู่ 2 วิธี คือ การผลิตโดยใช้ไข่ (egg based) และการผลิตจากการเลี้ยงเซลล์ (cell based) การผลิตวัคซีนโดยใช้ไข่ประสบความสำเร็จมาเป็นเวลานานกว่า 50 ปีแล้วโดยเทคโนโลยีนี้ยังเป็นที่ยอมรับกันทั่วโลก โดยมีการใช้เทคโนโลยีที่เป็นเครื่องจักรอัตโนมัติ ทำให้สามารถผลิตได้เป็นจำนวนมากและมีมาตรฐาน อย่างไรก็ตามการผลิตวัคซีนโดยใช้ไข่มักมีข้อจำกัดเนื่องจากต้องใช้เวลาในการผลิตยาวนานประมาณ 5-6 เดือน (ตั้งแต่ได้ไวรัสจาก WHO จนผลิตเป็นวัคซีนใช้เวลา 3 เดือน และการทำ clinical trial และ lot release อีก 3 เดือน) (International Information Programs, 2006) นอกจากนี้การหาไข่ที่มีความสะอาดปราศจากโรคเพื่อการผลิตโดยเฉพาะยังเป็นข้อจำกัดสำคัญของการผลิต และปัญหาที่สำคัญคือในกรณีที่มีการระบาดของไข้หวัดนกอาจทำให้ไม่สามารถจัดหาไข่ที่สะอาดเพื่อการผลิตวัคซีนได้อย่างเพียงพอ จึงมีการพัฒนาการผลิตวัคซีนไข้หวัดนกโดยใช้เทคโนโลยีการเลี้ยงเซลล์ขึ้นมาทดแทนแต่การผลิตยังอยู่ในขั้นการทดลองเนื่องจากกระบวนการผลิตต้องผ่านการตรวจสอบและผลิตภัณฑ์วัคซีนต้องผ่านการตรวจสอบอย่างเข้มงวดก่อนการผลิตจริง (Rappuoli, 2006) ดังนั้นจึงอาจกล่าวได้ว่าเทคโนโลยีที่สามารถนำมาใช้ในการผลิตได้ทันทีน่าจะเป็น egg based เนื่องจากเป็นเทคโนโลยีที่พัฒนามาเป็นเวลานานแล้วและมีเครื่องจักรที่ใช้ในการผลิตที่เป็นระบบอัตโนมัติและได้มาตรฐาน GMP อยู่แล้ว

■ **ขนาดกำลังการผลิต** การสร้างโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่จะเริ่มจากการกำหนดขนาดกำลังการผลิต โดยที่ขนาดกำลังการผลิตขึ้นอยู่กับอุปสงค์ (demand) และอุปทาน (supply) ขนาดการผลิตที่มีประสิทธิภาพ และผลตอบแทนในรูปของกำไรของภาคเอกชน รายละเอียดการพิจารณาเรื่องขนาดกำลังการผลิตจะเสนอในบทถัดไป ในบทนี้มีสมมติฐานเบื้องต้นว่าโรงงานผลิตวัคซีนที่จะสร้างใหม่นี้ควรเริ่มต้นการผลิตที่ 1 ล้านโดสต่อปี และสามารถขยายกำลังการผลิตให้เป็น 10 ล้านโดสต่อปีได้โดยขยายส่วนการบ่มไข่และการบรรจุโดยไม่ต้องสร้างสิ่งก่อสร้างเพิ่มเติมใหม่ ทั้งนี้ได้ทำการประเมินเทียบจากข้อมูลการผลิตของโรงงานส่วนใหญ่ในประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีนที่เป็นโรงงานขนาดกลางและมีกำลังผลิตประมาณ 10 ล้านโดสต่อปี (ภาคผนวก 8) และข้อมูลของประเทศสหรัฐอเมริกาที่มีโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ 1 โรงงานที่มีกำลังผลิต 3 ล้านโดสต่อปี (วัคซีนชนิด trivalent) หรือประมาณ 9 ล้านโดสต่อปี (วัคซีนชนิด monovalent) (Wang, 2006)

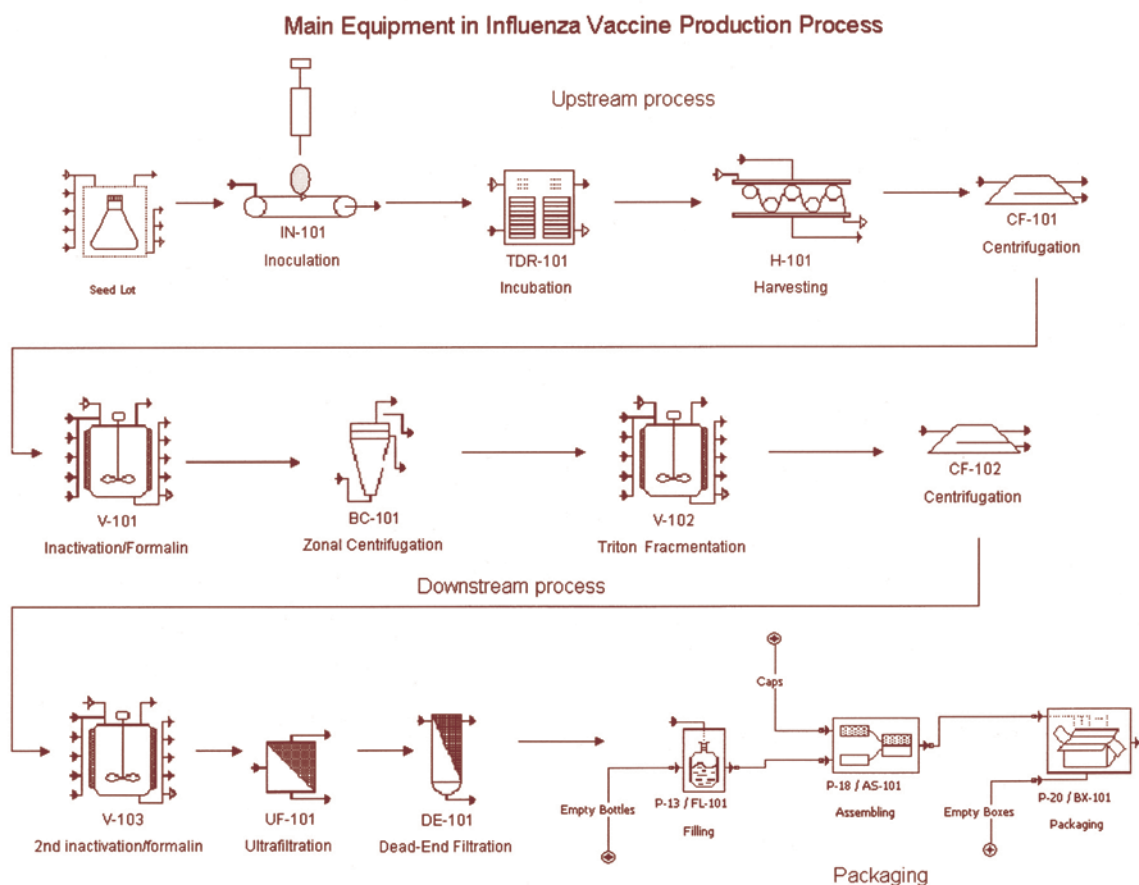
■ **ประเภทของวัคซีนที่จะทำการผลิต** วัคซีนไข้หวัดใหญ่ที่ผลิตจากไข่สามารถผลิตได้ทั้งวัคซีนเชื้อเป็น (Live Attenuated Influenza Vaccine -LAIV) และวัคซีนเชื้อตาย (Inactivated Influenza Vaccine-IIV) ที่ผ่านมาพบว่าวัคซีนไข้หวัดใหญ่ที่ผลิตออกจำหน่ายและที่ทำการขึ้นทะเบียนจะเป็นวัคซีนเชื้อตายเสียเป็นส่วนใหญ่ ข้อมูลเกี่ยวกับวัคซีนเชื้อเป็นเพิ่งจะได้รับเผยแพร่ทั้งที่มีการใช้วัคซีนนี้หลายล้านโดสตลอดระยะเวลากว่า 50 ปีในประเทศรัสเซีย องค์การอนามัยโลกให้ความสนใจในวัคซีนเชื้อเป็นเนื่องจากประสิทธิภาพในการผลิตที่สูงกว่าวัคซีนเชื้อตายมาก กล่าวคือ โดยเฉลี่ยไข่ไก่ฟัก 1 ฟองสามารถผลิตวัคซีนเชื้อตาย 1 โดส แต่ด้วยวัตถุดิบต้นทางคือไข่ไก่ฟัก 1 ฟองเช่นเดียวกันจะสามารถผลิตวัคซีนเชื้อเป็นได้มากกว่า 30 โดสและใช้ขั้นตอนในการผลิตที่ซับซ้อนน้อยกว่า โดยรวมกล่าวได้ว่าวัคซีนทั้งสองชนิดใช้กระบวนการผลิตที่เหมือนกันในช่วงต้นทาง (upstream) และวัคซีนเชื้อเป็นสามารถผลิตในสถานที่สำหรับผลิตวัคซีนเชื้อตายได้ ดังนั้นการพิจารณาสร้างโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในบทนี้จึงพิจารณาถึงโครงสร้างพื้นฐานและอุปกรณ์ที่พร้อมสำหรับการผลิตวัคซีนเชื้อเป็นเป็นหลัก ด้วยการปรับเปลี่ยนกระบวนการผลิตโดยลดทอนบางขั้นตอนลงทำให้สามารถทำการผลิตวัคซีนเชื้อเป็นในโรงงานดังกล่าวได้โดยไม่ยุ่งยาก

นอกจากนี้ สิ่งสำคัญในกระบวนการผลิตวัคซีนยังต้องคำนึงถึงการผลิตตามมาตรฐาน GMP อย่างเคร่งครัดเพื่อประกันความปลอดภัยและคุณภาพของวัคซีนที่ผลิตขึ้น การผลิตวัคซีนในประเทศจึงต้องมีการเตรียมการเรื่องข้อกำหนดของ GMP ตั้งแต่เริ่มต้นคิดสร้างโรงงาน โดยในระดับนานาชาติยึดหลักการของ US FDA หรือ EU

การออกแบบสร้างโรงงานวัคซีนโดยทั่วไป (โดยใช้เทคโนโลยีการผลิตจากไข่ egg-based) จะใช้เวลาตั้งแต่การออกแบบโดยละเอียด (detailed design) จนถึงการส่งมอบจะใช้เวลาประมาณ 24-32 เดือน แต่อาจทำให้เร็วขึ้นได้โดยใช้เวลาประมาณ 11 เดือน (Dempsey and Matzen, 2006) โดยโรงงานวัคซีนจะประกอบด้วยห้องสะอาด (clean room) ที่โดยทั่วไปจะเป็นไปตามข้อกำหนดของ US FDA หรือ EU (10,000/100=ISO7/5 และ European class B/A) โดยโรงงานควรจะอยู่ในข้อกำหนดที่เป็น BioSafety Level 2 (BSL 2) และควรออกแบบให้สามารถปรับปรุงให้เป็น BSL 3 ได้ง่าย (Wang, 2006) และหลังจากส่งมอบโรงงานแล้วต้องมีการ validation ของกระบวนการผลิตซึ่งจะใช้เวลาอีกประมาณ 1 ปีซึ่งเมื่อผ่านการ validation แล้วจึงจะมีการผลิตจริงได้ โดยจะต้องมีการเตรียมการการฝึกฝนบุคลากรให้เข้าใจระบบการผลิตแบบ GMP ก่อน

การทำให้ได้มาซึ่งความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับกระบวนการผลิตวัคซีนในระดับอุตสาหกรรมสามารถทำได้ 2 วิธี วิธีที่ 1 คือการพัฒนากระบวนการผลิตวัคซีนขึ้นมาเอง และวิธีที่ 2 คือการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตจากบริษัทที่วัคซีนอยู่แล้ว (technology transfer) ในกรณีที่มีการใช้เทคโนโลยีที่พัฒนาเองในการผลิตโดยไม่มีการถ่ายทอดเทคโนโลยี จะต้องมีการทดสอบคุณสมบัติของวัคซีนโดยการทดสอบในมนุษย์ตั้งแต่ phase I ถึง phase II ก่อน โดยการพัฒนากระบวนการผลิตจะต้องมีการขยายขนาดจากการทดลองสู่ระดับการผลิตในระดับโรงงานต้นแบบ (pilot scale) เพื่อกำหนดกระบวนการผลิตที่เหมาะสมและการนำผลิตภัณฑ์ไปทดสอบ ในการทดสอบระดับโรงงานต้นแบบต้องทำภายใต้มาตรฐาน GMP เพื่อให้สามารถทำซ้ำได้ (reproducibility) ในการออกแบบโรงงานและห้องสะอาดอาจต้องจ้างบริษัทที่ปรึกษาจากต่างประเทศที่มีประสบการณ์การสร้างโรงงานวัคซีนจากข้อมูลการเดินทางไปเยี่ยมชมโรงงานผลิตวัคซีนในประเทศจีนโรงงานควรมีพื้นที่ประมาณ 10,000 ตารางเมตร โดยใช้เงินลงทุนประมาณ 1,800 ล้านบาท (ไม่รวมค่าที่ดิน) และมีค่าใช้จ่ายในการดำเนินงาน (Operation cost) ประมาณ 200 ล้านบาทต่อปี (ภาคผนวก 8) และ Dempsey and Matzen (2006) โดยมีส่วนประกอบดังตารางที่ 5.1 โดยอุปกรณ์หลักและกระบวนการผลิตวัคซีนใช้ขวดใหญ่ ใช้ขวดใหญ่แสดงในรูปที่ 5.1 และหากประเทศไทยจะพัฒนาการสร้างโรงงานตั้งแต่ต้นเองด้วยเทคโนโลยีที่พัฒนาเองจะใช้เวลาประมาณ 8 ปี ในการผลิตให้ได้วัคซีน 10 ล้านโดส/ปี ดังแผนงานการสร้างโรงงานและการผลิตวัคซีนแสดงในตารางที่ 5.2

รูปที่ 5.1 อุปกรณ์หลักและกระบวนการผลิตวัคซีนใช้ขวดใหญ่



ตารางที่ 5.1 ประมาณการเงินลงทุนและค่าใช้จ่ายในการดำเนินงานของโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่

| 1. เงินลงทุน (Investment)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | จำนวนเงิน        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <p>1.1 อาคารและห้องสะอาด</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Water Pretreatment System</li> <li>- Water For Injection (WFI) Tank</li> <li>- WFI Loop and system</li> <li>- Clean Steam Generator</li> <li>- Clean Steam System</li> <li>- HVAC and HVAC control system</li> <li>- Waste Inactivation System</li> </ul>                                  | 1,000 ล้านบาท    |
| <p>1.2 อุปกรณ์ผลิตหลัก</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Automatic inoculation machine</li> <li>- incubator</li> <li>- automatic harvesting machine</li> <li>- centrifugation</li> <li>- filtration</li> <li>- blending tank</li> <li>- filling and packaging</li> <li>- Autoclaves</li> <li>- Holding tanks</li> <li>- Analysis equipment</li> </ul> | 800 ล้านบาท      |
| 2. ค่าใช้จ่ายในการดำเนินงาน (Operation cost)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- ไข่สะอาด</li> <li>- Seed virus</li> <li>- Clean room operation and maintenance</li> <li>- ค่าจ้างบุคลากร</li> </ul>                                                                                                                                                                                                     | 200 ล้านบาทต่อปี |

ตารางที่ 5.2 แผนงานการสร้างโรงงานและการผลิตวัคซีน

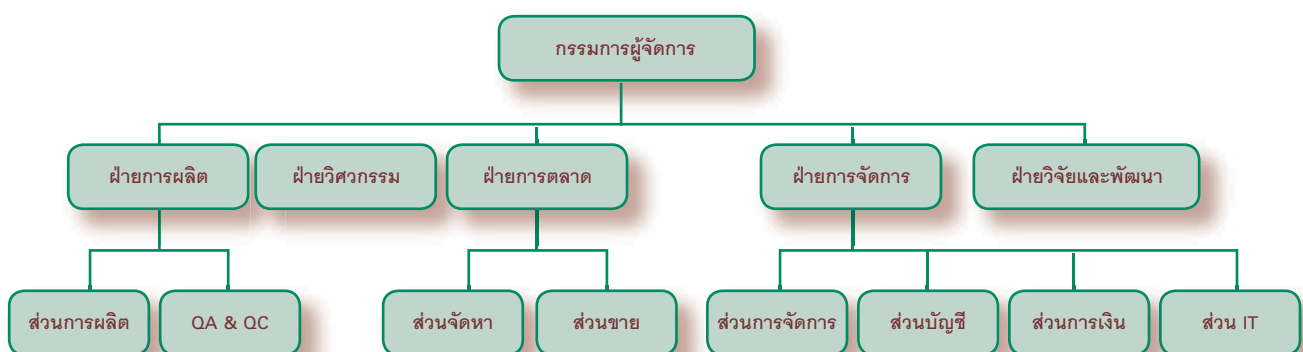
| ปีที่ 1                                                        | ปีที่ 2 | ปีที่ 3 | ปีที่ 4                                                            | ปีที่ 5                            | ปีที่ 6 | ปีที่ 7 | ปีที่ 8                              | ปีที่ 9 | ปีที่ 10 |
|----------------------------------------------------------------|---------|---------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------|---------|--------------------------------------|---------|----------|
| ทดสอบ<br>กระบวนการ<br>ผลิตใน<br>ห้องทดลอง                      |         |         |                                                                    |                                    |         |         |                                      |         |          |
| กำหนด<br>ข้อกำหนด<br>ในการสร้าง<br>โรงงาน<br>และหา<br>ผู้สร้าง |         |         |                                                                    |                                    |         |         |                                      |         |          |
| ออกแบบและสร้างโรงงาน                                           |         |         |                                                                    |                                    |         |         |                                      |         |          |
|                                                                |         |         | validation<br>กระบวนการ<br>การผลิต<br>และตรวจสอบ<br>มาตรฐาน<br>GMP |                                    |         |         |                                      |         |          |
|                                                                |         |         |                                                                    | ผลิตวัคซีนกำลังผลิต 1 ล้านโดสต่อปี |         |         |                                      |         |          |
|                                                                |         |         |                                                                    |                                    |         |         | ขยายกำลังผลิตเป็น<br>10 ล้านโดสต่อปี |         |          |

### 5.2.2 รูปแบบการบริหารจัดการโรงงานวัคซีน

โรงงานผลิตวัคซีนไข้วัดไทย ัควมมีรูปแบบบริหารจัดการแบบกึ่งเอกชนที่คล่องตัว มีประสิทธิภาพสูง สามารถปรับเปลี่ยนการผลิตให้เป็นไปตามสถานการณ์ที่เปลี่ยนแปลงได้อย่างรวดเร็ว รูปแบบการบริหารจัดการในโรงงานผลิตวัคซีนที่มีกำลังการผลิต 10 ล้านโดสปี ัควมมีโครงสร้างองค์กร ดังรูปที่ 5.2 การบริหารจัดการในโรงงานผลิตวัคซีนไข้วัดไทยมีบุคลากรประมาณ 80 คน ดังนี้

- กรรมการผู้จัดการ 1 คน
- ผู้จัดการฝ่ายผลิต 1 คน
  - ◆ ส่วนการผลิต วิศวกร 2 คน พนักงาน 30 คน
  - ◆ ส่วน QA และ QC วิศวกร / นักชีวเคมี 2 คน และนักวิทยาศาสตร์ 5 คน
- ผู้จัดการฝ่ายวิศวกรรม 1 คน
  - ◆ วิศวกร 1 คนและช่างเทคนิค 5 คน
- ผู้จัดการฝ่ายการตลาด 1 คน
  - ◆ ส่วนจัดหา หัวหน้างาน 1 คน พนักงาน 3 คน
  - ◆ ส่วนขาย หัวหน้างาน 1 คน พนักงาน 5 คน
- ผู้จัดการฝ่ายการจัดการ 1 คน
  - ◆ ส่วนการจัดการ หัวหน้างาน 1 คน พนักงาน 5 คน
  - ◆ ส่วนบัญชี 3 คน
  - ◆ ส่วนการเงิน 3 คน
  - ◆ ส่วน IT 2 คน
- ผู้จัดการฝ่ายวิจัยและพัฒนา 1 คน
  - ◆ วิศวกร/นักวิทยาศาสตร์ 5 คน

รูปที่ 5.2 โครงสร้างองค์กรของโรงงานผลิตวัคซีน



### 5.2.3 ปัจจัยความสำเร็จในการจัดตั้งโรงงานผลิตวัคซีน (Critical Success Factor)

การจัดตั้งโรงงานผลิตวัคซีนนอกจากต้องการเงินลงทุนในโครงสร้างพื้นฐานในช่วงต้นแล้ว ยังมีปัจจัยที่จะทำให้โรงงานผลิตวัคซีนใช้วัตถุดิบที่ต้นทุนประสบความสำเร็จในการดำเนินงานผลิตวัคซีนในขณะที่ยังไม่เกิดการระบาดใหญ่และสามารถผลิตวัคซีนเพื่อความมั่นคงของประเทศในภาวะเกิดการระบาดใหญ่ขึ้น ในที่นี้ขอเสนอปัจจัยความสำเร็จ 4 ข้อคือ

1. **การจัดการด้านวัตถุดิบให้มีความต่อเนื่องและเพียงพอ** เนื่องจากโรงงานผลิตวัคซีนเป็นโรงงานที่ใช้เทคโนโลยีการผลิตจากไข่จึงต้องคำนึงถึงการจัดการด้านการจัดหาไข่สะอาด (clean egg) และไข่ปลอดเชื้อ (Specific Pathogen Free - SPF egg) ให้เพียงพอต่อการผลิตโดยทั่วไปจะใช้ไข่ประมาณ 1-4 ฟองต่อวัคซีน 1 โดสสำหรับวัคซีนเชื้อตาย (Matthews, 2006; Wang, 2006; ภาคผนวก 8) แม้ว่าวัคซีนเชื้อเป็นจะใช้ไข่ปริมาณที่น้อยกว่าวัคซีนเชื้อตาย แต่ต้องมีการจัดการเรื่องไข่ทั้งภาวะปกติและการเตรียมการในภาวะฉุกเฉินที่เหมาะสม
2. **การวิจัยและพัฒนา** เนื่องจากไวรัสไข้หวัดใหญ่มีการเปลี่ยนแปลงสายพันธุ์อย่างต่อเนื่อง และเทคโนโลยีการผลิตวัคซีนได้มีการเลือกเทคโนโลยีการผลิตและชนิดของวัคซีนที่ผลิตแล้วก็ตาม จะต้องมีการวิจัยพัฒนาและติดตามความก้าวหน้าของวิทยาการที่เกี่ยวข้องอย่างต่อเนื่อง
  - การติดตามการเปลี่ยนแปลงของเชื้อไวรัส เพื่อให้สามารถจัดหาสายพันธุ์ที่ทันสมัยได้ทันการณ์ โดยเน้นการจัดทำลำดับสารพันธุกรรม (sequencing) เพื่อให้ทราบความเปลี่ยนแปลงของไวรัสและด้านระบาดวิทยา เพื่อให้เห็นแนวโน้มการระบาดในภาพรวม
  - การติดตามเทคโนโลยีการผลิตที่เปลี่ยนแปลงไปโดยเน้นการติดตามเทคโนโลยีด้านการเร่งการผลิตให้กำลังการผลิตให้สูงได้ในเวลาอันรวดเร็ว (มี surge capacity ที่สูงมากพอความต้องการ) รวมทั้งการติดตามเทคโนโลยีเพื่อให้ผลิตภัณฑ์มีมาตรฐานตามความต้องการของตลาดได้เป็นระยะเวลานาน สาขาวิจัยและพัฒนา ได้แก่
    - การพัฒนาเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการผลิต เช่น การผลิตเพื่อให้ได้วัคซีนด้วยการใช้ไข่ปลอดเชื้อ (SPF egg) ในจำนวนที่น้อยลง หรือการเลือกใช้ไข่สะอาด (clean egg) ทดแทนไข่ปลอดเชื้อ SPF egg ในบางขั้นตอน
    - การพัฒนาเทคโนโลยีการผลิต ด้าน Process and Production Engineering ซึ่งในปัจจุบันมีแนวโน้มที่จะใช้เทคโนโลยีการผลิตโดยใช้เซลล์ (Cell-based technology) แทนการใช้เทคโนโลยีการผลิตโดยใช้ไข่ (Egg-based technology) เนื่องจากจะทำให้สามารถเร่งการผลิตได้ในเวลาอันรวดเร็ว
    - การวิจัยหา adjuvant ชนิดใหม่ที่ทำให้ลดปริมาณการใช้วัคซีนลงได้โดยประสิทธิภาพเท่าเดิม (หรือมากขึ้น)
    - การวิจัยและพัฒนาวัคซีนเพื่อสร้างมาตรฐานผลิตภัณฑ์ที่ดีขึ้น โดยมีเป้าหมายให้วัคซีนที่ผลิตเป็นวัคซีนที่มีคุณภาพสูงและมีประสิทธิภาพดีขึ้นเรื่อยๆ ไม่ใช่เป็นการผลิตด้วยเทคโนโลยีเก่าตลอดไปโดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงซึ่งจะมีผลทำให้วัคซีนที่ผลิตมีความล้าหลัง และจะไม่ประสบผลสำเร็จในการนำไปใช้ หรือการนำออกสู่ตลาด
  - การทดสอบประสิทธิภาพวัคซีน โดยเน้นการทดสอบวัคซีน ทั้งจากที่เป็นวัคซีนที่นำเข้าจากต่างประเทศ และวัคซีนที่ผลิตเองในประเทศไทย เพื่อให้ทราบประสิทธิภาพของวัคซีนที่นำมาใช้และเพื่อใช้เป็นข้อมูลในการปรับปรุงคุณภาพวัคซีนที่จะผลิตในอนาคต

ทั้งนี้การวิจัยและพัฒนาจะต้องเป็นการร่วมมือของหลายหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง ที่สำคัญได้แก่กระทรวงวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัย หน่วยงานวิจัย หน่วยให้ทุนวิจัย กระทรวงสาธารณสุข กระทรวงเกษตรและสหกรณ์ เป็นต้น ซึ่งอาจจัดตั้งภาควิชา โดยหน่วยงานที่รับผิดชอบในการจัดตั้งโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ต้องเข้าไปมีส่วนร่วมในการจัดทำแผนงานการวิจัยและดำเนินการวิจัยในบางส่วนตามศักยภาพและความจำเป็นของหน่วยงาน

**3. การพัฒนากำลังคน** การจัดตั้งโรงงานและดำเนินการผลิตวัคซีนในระดับอุตสาหกรรม ต้องการบุคลากรที่มีความสามารถหลายด้านเป็นจำนวนมาก ซึ่งในปัจจุบันประเทศไทยขาดแคลนบุคลากรหลักในการผลิตวัคซีนในระดับอุตสาหกรรมในแทบทุกสาขา ดังนั้นจึงจำเป็นต้องเร่งผลิตบุคลากรให้ทันต่อการดำเนินงานในครั้งนี้ สาขาที่ควรเร่งพัฒนาได้แก่

- วิศวกรระบบ และวิศวกรโครงสร้างด้านมาตรฐานผลิตภัณฑ์วัคซีน
- วิศวกรชีวเคมีด้านมาตรฐานผลิตภัณฑ์วัคซีน
- วิศวกรสิ่งแวดล้อมด้านมาตรฐานผลิตภัณฑ์วัคซีน
- เกษตร/บุคลากรด้านมาตรฐานในการผลิตวัคซีนในมนุษย์ ได้แก่มาตรฐาน GMP ระดับ US FDA หรือ EU
- เกษตรที่มีความรู้ในด้านมาตรฐานผลิตภัณฑ์วัคซีน
- เกษตร/บุคลากรด้านกรอบกฎหมายและระเบียบที่ควรพิจารณาในการขึ้นทะเบียนวัคซีนในภาวะฉุกเฉิน (Fast Track Registration)
- นักวิทยาศาสตร์/บุคลากรด้านมาตรฐานความปลอดภัยในการผลิตระดับ BSL2/3
- นักวิทยาศาสตร์/ สัตวแพทย์/ บุคลากรด้านมาตรฐานไข่ปลอดเชื้อ (SPF egg)
- นักวิทยาศาสตร์/บุคลากรด้านมาตรฐานการทดสอบคุณภาพ (QA / QC)
- บุคลากรด้านการทดสอบประสิทธิภาพวัคซีน
- นักวิจัยและพัฒนาในทุกสาขาในด้านการวิจัยและพัฒนา (ในข้อ 1 ด้านการวิจัยและพัฒนา)
- นักกฎหมายระหว่างประเทศ
- เกษตร/บุคลากรด้านสิทธิบัตรระหว่างประเทศต้องมีการเตรียมบุคลากรที่เหมาะสมในปริมาณที่เพียงพอในเรื่องการผลิตวัคซีนโดยเฉพาะในเรื่องการผลิตให้อยู่ในมาตรฐาน GMP

**4. การถ่ายทอดเทคโนโลยี** ในปัจจุบันประเทศไทยไม่มีบุคลากรที่มีความรู้และประสบการณ์การผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในระดับอุตสาหกรรม และเพื่อให้ประเทศมีศักยภาพในการสามารถผลิตวัคซีนได้เองอย่างรวดเร็วที่สุด ดังนั้นจึงต้องรับการถ่ายทอดเทคโนโลยีจากต่างประเทศ และเพื่อให้ประเทศไทยสามารถรองรับการถ่ายทอดเทคโนโลยี จึงจำเป็นต้องจัดหาบุคลากรและเตรียมงานในด้านต่างๆ ดังนี้

- **ผู้ประสานงาน** โดยนักวิเคราะห์เชิงธุรกิจที่มีความรู้ด้านการผลิตวัคซีนจะเป็นผู้ประสานงานและเป็นคนกลางในการส่งผ่านข้อมูลให้แก่หน่วยงานรับผิดชอบจัดตั้งโรงงานผลิตวัคซีนในการขอใช้สิทธิในเทคโนโลยี
- **รูปแบบในการประสานงาน** หน่วยงานรับผิดชอบจัดตั้งโรงงานผลิตวัคซีนควรกำหนดรูปแบบการประสานงานระหว่าง โรงงานจากต่างประเทศและโรงงานของไทยที่ขอใช้สิทธิในเทคโนโลยี
- **การจัดการทางด้านกฎหมาย** เช่น การจัดทำสัญญาการรักษาความลับ (Confidentiality Agreement) การจัดสรรผลประโยชน์อันเกิดจากวัคซีนและจำหน่ายวัคซีน ใน 2 แบบ คือ ค่าเปิดเผยเทคโนโลยี (Disclosure fee) และค่าตอบแทนการใช้สิทธิ (Royalty fee)

#### 5.2.4 โครงการจัดตั้งโรงงานวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่/ไขหวัดนก ขององค์การเภสัชกรรม

จากการประชุมคณะกรรมการองค์การเภสัชกรรม เมื่อวันที่ 26 ธันวาคม พ.ศ. 2549 รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข ได้มอบนโยบายแก่คณะกรรมการและผู้บริหารองค์การเภสัชกรรม ให้องค์การเภสัชกรรมทำหน้าที่เสริมสร้างความมั่นคงของประเทศในการเตรียมพร้อมเพื่อเผชิญภัยการระบาดใหญ่ของไข้หวัดใหญ่ ทั้งการผลิตและสำรองยาต้านไวรัส และการสร้างโรงงานวัคซีนไข้หวัดใหญ่ที่สามารถผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ปกติและสายพันธุ์ที่อาจมีการระบาดใหญ่ในอนาคตให้เพียงพอสำหรับการควบคุมและป้องกันการระบาดของโรค ทั้งนี้ให้เร่งดำเนินการจัดตั้งสถานที่ผลิตวัคซีนระดับกึ่งอุตสาหกรรมและระดับอุตสาหกรรมตามมาตรฐาน GMP ขององค์การอนามัยโลกไปพร้อมกัน ระยะเวลาดำเนินการรวม 4 ปี (รายงานการประชุมคณะกรรมการองค์การเภสัชกรรม ครั้งที่ 4 ปีงบประมาณ 2550) และตามที่องค์การอนามัยโลกได้ประกาศให้ทุนประเทศที่ต้องการจัดตั้งโรงงานผลิตวัคซีนเพื่อรองรับการระบาดใหญ่ จำนวน 2 ล้านดอลลาร์สหรัฐฯ (ประมาณ 80 ล้านบาท) ประเทศไทย

เป็น 1 ใน 6 ประเทศที่ได้รับการพิจารณาจากองค์การอนามัยโลกให้มีสิทธิ์เสนอข้อเสนอ (proposal) เพื่อขอรับการสนับสนุนดังกล่าว โดยที่รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุขได้มอบหมายให้องค์การเภสัชกรรมเป็นผู้ดำเนินการ กระบวนการดังกล่าวนับเป็นปัจจัยเร่งที่สำคัญต่อโครงการจัดตั้งโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ของประเทศไทย โดยที่องค์การเภสัชกรรมได้จัดทำโครงการจัดตั้งโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ระดับอุตสาหกรรมตามมาตรฐาน GMP ขององค์การอนามัยโลก บนพื้นที่ตำบลทับกวาง อำเภอแก่งคอย จังหวัดสระบุรี มีแผนการดำเนินการรวม 5 ปี งบประมาณลงทุนเบื้องต้น 4,411.70 ล้านบาท หากสร้างแล้วเสร็จ โรงงานดังกล่าวจะมีกำลังการผลิตเริ่มต้นที่ 2 ล้านโดสต่อปี และกำลังการผลิตสูงสุด 10 ล้านโดสต่อปี สำหรับวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ชนิดเชื้อตาย (Inactivated influenza vaccine, IIV) ซึ่งใช้ป้องกันการระบาดตามฤดูกาล (Seasonal influenza) และเมื่อมีการระบาดใหญ่ทั่วโลก (Pandemic influenza) จะเปลี่ยนการผลิตเป็นวัคซีนเชื้อเป็น (Lived attenuated influenza vaccine, LAIV) ซึ่งจะมีกำลังการผลิตสูงสุด 60 ล้านโดสต่อปี (คิดเป็น 30 เท่าของการผลิต IIV) เพื่อให้ครอบคลุมประชากรทั้งประเทศ โดยใช้เทคโนโลยีการผลิตวัคซีนจากไข่ไก่ฟักหรือเทคโนโลยีที่เหมาะสม (โครงการจัดตั้งโรงงานวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่/ไข้หวัดนก, 2550)

ซึ่งหากการสร้างโรงงานดังกล่าวเสร็จสิ้นแล้ว (คาดว่าจะดำเนินการเสร็จสิ้นในปี 2554) ประเทศไทยจะมีโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ระดับอุตสาหกรรมตามมาตรฐาน GMP ขององค์การอนามัยโลก ทำให้มีวัคซีนที่สามารถป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล และประเทศสามารถพึ่งพาตนเองได้ในกรณีเกิดการระบาดใหญ่ได้ในระยะยาว

### 5.3 บทสรุป ยุทธศาสตร์ที่ 4: ยุทธศาสตร์การสร้างโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่เพื่อรองรับการระบาดใหญ่

จากข้อมูลการระบาดของไข้หวัดใหญ่ในอดีตและและสถานการณ์การระบาดของไข้หวัดนกในปัจจุบัน ทำให้มีการคาดการณ์ว่าอาจมีการระบาดของไข้หวัดนก และจะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว และมีผู้ติดเชื้อเสียชีวิตเป็นจำนวนมาก วิธีที่ดีที่สุดในการป้องกันคือ การให้วัคซีน อย่างไรก็ตามปริมาณวัคซีนที่ผลิตได้ในโลกนี้ในปัจจุบันยังมีไม่เพียงพอกับจำนวนประชากรในโลก ซึ่งหากเกิดภาวะฉุกเฉินอาจไม่สามารถจัดซื้อวัคซีนตามต้องการได้ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งสำหรับประเทศไทยที่จะต้องมีการเตรียมความพร้อมในการผลิตวัคซีนสำหรับใช้ภายในประเทศเพื่อป้องกันไข้หวัดใหญ่หากเกิดการระบาดขึ้น

ปัจจุบันประเทศไทยยังไม่มีการผลิตวัคซีนสำหรับไข้หวัดใหญ่ มีเพียงการศึกษาและวิจัยเพื่อการผลิตในระดับห้องปฏิบัติการและมีการนำเข้าวัคซีนไข้หวัดใหญ่เพื่อบรรจุขวดโดยบริษัทองค์การเภสัชกรรม-เมอริเออร์ชีวัตถุ ในขนาดประมาณ 200,000 โดสปี จึงถือว่ามีพื้นฐานด้านการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่น้อยมาก ดังนั้นจึงต้องการการเตรียมความพร้อมในด้านการลงทุนในการสร้างโรงงาน การเตรียมโครงสร้างพื้นฐาน และบุคลากรผู้มีความรู้และประสบการณ์การผลิตวัคซีนในระดับอุตสาหกรรม

ปัจจุบันนี้บริษัทผู้ผลิตวัคซีนส่วนใหญ่เลือกใช้เทคโนโลยีการผลิตวัคซีนจากไข่ และในขณะเดียวกันก็ดำเนินการวิจัยและพัฒนาเทคโนโลยีการผลิตวัคซีนด้วยเซลล์ไปพร้อมกันด้วย เนื่องจากมีข้อดีเหนือกว่าการใช้ไข่หลายประการ จึงเป็นที่เชื่อกันว่าหากสามารถพัฒนาเทคโนโลยีนี้จนได้ผลที่ดีในอนาคต ผู้ผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่จะใช้เซลล์แทนการใช้ไข่อย่างแน่นอน สำหรับประเทศไทยนั้นหากจะดำเนินการอย่างเร่งด่วนเพื่อเตรียมการผลิตวัคซีนเพื่อป้องกันการะบาดของไข้หวัดใหญ่ในภาวะฉุกเฉินอาจต้องพิจารณาเลือกเทคโนโลยีที่ค่อนข้างคงที่และมีความแน่นอนแล้ว คือ การใช้ไข่ โดยหากต้องการผลิตเริ่มต้นจากโรงงานที่มีกำลังผลิต 1 ล้านโดสต่อปี (surge capacity 3 ล้านโดสต่อปี) จะใช้ระยะเวลาในการออกแบบสร้างโรงงานและทดสอบผลิตภัณฑ์จนถึงขั้นผลิตจริงได้ในเวลา 5 ปี (โรงงานควรจะอยู่ในข้อกำหนดที่อย่างต่ำต้องมีการควบคุมเป็น Biosafety Level (BSL) 2 plus มีห้องปฏิบัติการและ pilot plant รวมอยู่ด้วย) และสามารถขยายกำลังการผลิตถึง 10 ล้านโดสต่อปีได้ในปีที่ 8 เงินลงทุนในการสร้างโรงงานจะประมาณ 1800 ล้านบาท และค่าใช้จ่ายในการผลิตประมาณ 200 ล้านบาทต่อปี ใช้บุคลากรประมาณ 80 คน โดยสิ่งสำคัญในการสร้างโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ คือต้องสร้างโรงงานให้อยู่ในมาตรฐาน GMP รวมทั้งมีการจัดเตรียมความพร้อมของบุคลากรให้เหมาะสม โดยเฉพาะบุคลากรทางด้านไวรัสวิทยาวิศวกรรมกระบวนการชีวภาพ (Bioprocess Engineering) ทั้งทางด้านกระบวนการหมัก (fermentation) และ downstream process เนื่องจากเป็นกระบวนการที่จะให้ได้ product ที่มีคุณภาพ และบุคลากรผู้ชำนาญทางด้านมาตรฐานของผลิตภัณฑ์วัคซีน (cGMP for Pharmaceutical process) เป็นต้น

เนื่องจากปัจจุบันบุคลากรและหน่วยงานในประเทศไทยไม่มีประสบการณ์ในการผลิตวัคซีนชนิดนี้ในระดับอุตสาหกรรม ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการขอรับการถ่ายทอดเทคโนโลยีจากต่างประเทศในการออกแบบสร้างโรงงานและกระบวนการผลิต ซึ่งอาจใช้วิธีจ้างผู้เชี่ยวชาญผู้มีประสบการณ์ในการสร้าง/ผลิตวัคซีนเพื่อควบคุมและให้คำแนะนำในการออกแบบและก่อสร้าง หรือขอรับการถ่ายทอดเทคโนโลยีสำเร็จรูปทั้งหมดจากบริษัทต่างประเทศที่มีประสบการณ์การสร้างโรงงานผลิตวัคซีน ซึ่งในรูปแบบนี้มีแนวโน้มจะประสบความสำเร็จมากกว่าแต่จะมีราคาแพงกว่ามาก

จากที่กล่าวมาข้างต้น จะเห็นว่าการผลิตวัคซีนโดยใช้ไข่น่าจะเป็นแนวทางในการผลิตวัคซีนสำหรับไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่เหมาะสมในสถานการณ์ปัจจุบันของไทย ซึ่งต้องมีการเตรียมความพร้อมในการรับมือกับการระบาดใหญ่ที่อาจเกิดขึ้นในระยะเวลานี้ใกล้ เนื่องจากการผลิตโดยใช้ไข่นั้นเทคโนโลยีเป็นที่แน่นอนและได้รับการยอมรับโดยทั่วไป โดยเฉพาะหากได้รับการถ่ายทอดเทคโนโลยีจากโรงงานผู้ผลิตที่มีประสบการณ์และเชี่ยวชาญแล้วจะสามารถผลิตวัคซีนใช้ภายในประเทศได้อย่างรวดเร็ว ในขณะเดียวกันประเทศไทยน่าจะต้องมีการวิจัยและพัฒนากระบวนการผลิตและการเตรียมพร้อมทางด้านบุคลากรเพื่อพัฒนาเทคโนโลยีการผลิตวัคซีนโดยใช้เซลล์อย่างต่อเนื่อง ทั้งนี้เนื่องจากเป็นเทคโนโลยีที่จะต้องนำมาใช้ในทดแทนการใช้ไข่นานาคต่อไปข้างหน้าแน่นอน

ในปัจจุบันประเทศไทยตามนโยบายของรัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข (นพ. มงคล ณ สงขลา) ได้มอบหมายองค์การเภสัชกรรมทำหน้าที่ในการเตรียมพร้อมป้องกันการระบาดใหญ่ของไข้หวัดใหญ่ โดยดำเนินการสร้างโรงงานวัคซีนไข้หวัดใหญ่และมีปัจจัยเร่งจากการได้รับทุนสนับสนุนจากองค์การอนามัยโลกให้มีการผลิตวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่อย่างมีประสิทธิภาพและเหมาะสม ซึ่งจะดำเนินการทั้งสถานที่ผลิตวัคซีนระดับกึ่งอุตสาหกรรม (Pilot plant) และโรงงานผลิตระดับอุตสาหกรรม (Industrial scale plant) ไปพร้อมๆ กัน โดยองค์การเภสัชกรรมได้เสนอของบประมาณเป็นจำนวนเงิน 1,411.70 ล้านบาท

## เอกสารอ้างอิง

- Anderson, M.R. Planning for Pandemics of Infectious Diseases. The Bridge 36 (3) (Fall 2006) : 5-9.
- Dempsey, E. and Matzen, J. Case study: Vaccine Production Facility Build in 11 months. Genetic Engineering News 26 (14).
- Heuer, A.H. Engineering and Vaccine Production for an Influenza Pandemic. The Bridge. Fall 2006; 36 (3): 3-4.
- Flu vaccine, Preparing for a pandemic. The Economist. Sep 22, 2005.
- Matthews, J.T. Egg-Based Production of Influenza Vaccine: 30 Years of Commercial Experience. The Bridge. Fall 2006; 36 (3): 17-24.
- International Information Programs. Global Demand Grows for Bird Flu Vaccine. 20 October 2006.  
Available from: <http://usinfo.state.gov/gi/Archive/2005/Oct/20-598868.html>
- Rappuoli, R. Cell-Culture-Based Vaccine Production: Technological Options. The Bridge 36 (3) (Fall 2006): 17-24.
- Wang, H. Y. Pandemic flu: public health problems, Engineering solutions [presentation]. 29 June 2006.
- องค์การเภสัชกรรม. โครงการจัดตั้งโรงงานวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่/ไข้หวัดนก. 17 มกราคม 2550. (อัดสำเนา)
- องค์การเภสัชกรรม. รายงานการประชุมคณะกรรมการองค์การเภสัชกรรม ครั้งที่ 4 ปีงบประมาณ 2550. 23 มกราคม 2550: 23-26. (อัดสำเนา)

## บทที่ 6 ขนาดของกำลังการผลิตวัคซีนป้องกัน ไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลและไข้หวัดใหญ่ กรณีระบาดใหญ่

- กรอบแนวคิดในการวิเคราะห์
- การพิจารณาขนาดกำลังการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่  
กรณีระบาดใหญ่ในโรงงานผลิตวัคซีนป้องกันไข้หวัด  
ใหญ่ตามฤดูกาล
- การประหยัดต่อขนาดของต้นทุนการผลิต  
วัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล
- การพิจารณาขนาดของกำลังการผลิตวัคซีน  
จากด้านประสิทธิภาพของการใช้วัคซีนป้องกัน  
ไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล
- บทสรุปเรื่องขนาดของกำลังการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่



## บทที่ 6

## ขนาดบอบกำลังการผลิตวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ ตามฤดูกาลและไข้หวัดใหญ่กระณิระบาดใหญ่

### บทที่ 6 ขนาดของกำลังการผลิตวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลและไข้หวัดใหญ่กระณิระบาดใหญ่

- 6.1 กรอบแนวคิดในการวิเคราะห์
- 6.2 การพิจารณาขนาดกำลังการผลิตวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่กระณิระบาดใหญ่ในโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล
- 6.3 การประหยัดต่อขนาดของต้นทุนการลงทุนผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล
- 6.4 การพิจารณาขนาดของกำลังการผลิตวัคซีนจากด้านประสิทธิภาพของการใช้วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล
- 6.5 บทสรุปเรื่องขนาดของกำลังการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่

เนื่องจากข้อจำกัดของข้อมูลในบางส่วนผู้วิจัยจึงนำเสนอในลักษณะของแนวคิดแทนที่ข้อมูลจะเป็นตัวเลข และบางส่วนได้นำเสนอเป็นช่วงของข้อมูลหรือจากทัศนหลายๆจากทัศนแทนข้อมูลจุดเพียงหนึ่งค่าเนื่องจากไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนเกี่ยวกับตัวเลขที่เหมาะสมที่สุด

#### 6.1 กรอบแนวคิดในการวิเคราะห์

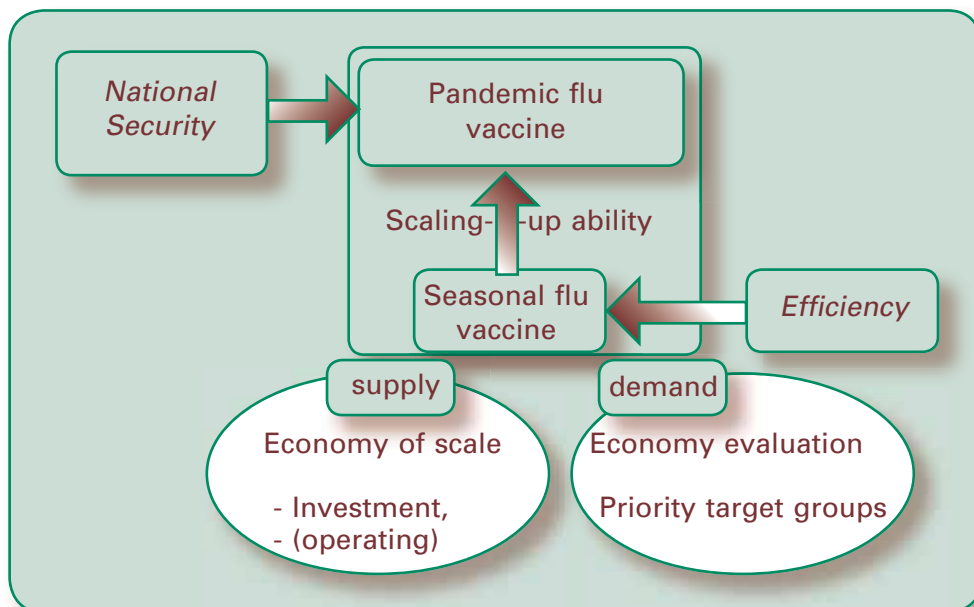
เป็นที่ทราบกันอยู่แล้วว่าการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่กระณิระบาดใหญ่จะทำการผลิตในโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล เนื่องจากการตั้งโรงงานที่มีวัตถุประสงค์เฉพาะเพื่อการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่กระณิระบาดใหญ่เท่านั้นมีความไม่เหมาะสมหลายประการเช่น การผลิตวัคซีนให้ได้คุณภาพตามเกณฑ์มาตรฐานนั้นต้องอาศัยบุคลากรที่มีความสามารถฝึกฝนผลิตวัคซีนจริงอย่างสม่ำเสมอจนเกิดทักษะและความชำนาญในการดำเนินการตามกระบวนการผลิตตลอดเวลา นอกจากนี้เทคโนโลยีที่ใช้ในการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลและวัคซีนไข้หวัดใหญ่กระณิระบาดใหญ่เป็นเทคโนโลยีเดียวกัน ทำให้สามารถใช้สถานที่เครื่องมือ อุปกรณ์ และบุคลากรร่วมกันได้ และการตั้งโรงงานเพื่อผลิตเฉพาะวัคซีนไข้หวัดใหญ่กระณิระบาดใหญ่ซึ่งไม่ทราบว่า จะเกิดการระบาดใหญ่ขึ้นเมื่อไรทำให้มีความยุ่งยากในเชิงการวางแผนบริหารจัดการ และเป็นการใช้ทรัพยากรไม่คุ้มค่า ดังนั้นแนวคิดที่ว่าโรงงานที่ตั้งเพื่อการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่กระณิระบาดใหญ่จะดำเนินการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลหรือวัคซีนอื่นที่ใช้เทคโนโลยีเดียวกันในระหว่างที่ยังไม่มีการระบาดใหญ่ของไข้หวัดใหญ่จึงเป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไป

แม้ว่าเป็นที่ชัดเจนว่าการตัดสินใจให้มีโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่เพื่อรองรับการระบาดใหญ่นั้นอยู่บนพื้นฐานของความมั่นคงและความปลอดภัยของชาติ (National Security) เป็นหลัก แต่อย่างไรก็ตามการพิจารณาในรายละเอียดของการจัดตั้งโรงงานนั้นควรอาศัยหลักการของการใช้ทรัพยากรของชาติอย่างคุ้มค่าที่สุด แนวคิดนี้ใช้ได้กับเรื่องความมั่นคงของชาติในด้านอื่นๆ เช่น ด้านการทหาร ซึ่งประเทศต้องมีกองกำลังและอาวุธยุทโธปกรณ์สำรองไว้ในกรณีที่จะต้องใช้กองกำลังทหารในการป้องกันประเทศ และเนื่องจากกองกำลังและอาวุธต่างๆ มีความสามารถในการป้องกันประเทศในลักษณะและขนาดที่แตกต่างกัน การจัดกองกำลังและอาวุธยุทโธปกรณ์จึงทำได้หลายรูปแบบ ทั้งนี้การพิจารณาวางแผนเรื่องกองกำลังขึ้นกับการประเมินความเสี่ยงด้านความมั่นคงของประเทศว่ามีมากเพียงไรและเป็นในลักษณะใด การจัดการกองกำลังและอุปกรณ์ในรูปแบบใดจึงจะมีความเหมาะสมกับการป้องกันและแก้ไขความเสี่ยงนั้นๆได้ ตลอดจนการทำนุบำรุงกองกำลังนั้นให้มีความพร้อมปฏิบัติงานได้ตลอดเวลาต้องการการสนับสนุนและทรัพยากรอย่างมีประสิทธิภาพที่สุด

กรอบแนวคิดในการพิจารณาขนาดกำลังการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ทั้งสำหรับกระณิระบาดใหญ่และไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลได้แสดงไว้ใน รูปที่ 6.1 หลักการเรื่องความมั่นคงปลอดภัยของชาติเป็นเหตุผลหลักของการจัดตั้งการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในภาวะระบาดใหญ่ ส่วนการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลนั้นต้องอาศัยหลักการใช้ทรัพยากรอย่างมีประสิทธิภาพเป็นหลัก มีปัจจัยหลักในการกำหนดขนาดของวัคซีนในภาวะระบาดใหญ่ เช่นจำนวนประชากร เป้าหมายความครอบคลุม อัตราการสูญเสีย

วัคซีน เป็นต้น รายละเอียดจะได้กล่าวในหัวข้อ 6.2 และเนื่องจากการผลิตของวัคซีนทั้งสองส่วนนี้อยู่ในหน่วยการผลิตเดียวกัน ดังนั้นหน่วยผลิตนี้ต้องมีคุณสมบัติในการขยายกำลังการผลิตให้เพียงพอในยามต้องการ (scaling-up capacity) ตัวอย่างของการเพิ่มกำลังการผลิต เช่น การลดการใช้แอนติเจน (Antigen Sparing factor) โดยการใช้ adjuvant และเปลี่ยนชนิดของวัคซีนที่ใช้ผลิต เป็นต้น ในการพิจารณาเรื่องประสิทธิภาพของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลนั้นได้พิจารณาทั้งจากด้านอุปสงค์ (demand) และอุปทาน (supply) ของวัคซีน ทางด้านอุปทานของการผลิตวัคซีนนั้นใช้แนวคิดเรื่องการประหยัดต่อขนาด (Economy of Scale) ซึ่งควรจะครอบคลุมทั้งต้นทุนการลงทุน (capital investment) และต้นทุนการบริหารจัดการ (operating cost) แต่ด้วยข้อจำกัดของข้อมูล จึงสามารถเสนอตัวอย่างการวิเคราะห์เฉพาะต้นทุนการลงทุนซึ่งแสดงไว้ในหัวข้อที่ 6.3 ส่วนด้านอุปสงค์ได้ใช้หลักการการวิเคราะห์ทางเศรษฐศาสตร์ (Economic evaluation) ในการกำหนดลำดับความสำคัญของกลุ่มเป้าหมายต่างๆ (priority target groups) ในการให้วัคซีนซึ่งจะทำให้เกิดผลตอบแทนต่อสังคมสูงสุดหรือเป็นภาระต่อสังคมน้อยที่สุด รายละเอียดส่วนนี้จะแสดงไว้ในหัวข้อที่ 6.4 กรอบแนวคิดนี้เป็นเพียงตัวอย่างหนึ่งของการวิเคราะห์เรื่องขนาดกำลังการผลิตวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ทั้งกรณีรองรับการระบาดใหญ่และกรณีตามฤดูกาลซึ่งผู้วิจัยได้พยายามวิเคราะห์ตามข้อมูลที่มีอยู่

รูปที่ 6.1 กรอบแนวคิดในการวิเคราะห์ (conceptual framework)



## 6.2 การพิจารณาขนาดกำลังการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่กรณีระบาดใหญ่ในโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล

ในการพิจารณากำหนดกำลังการผลิตวัคซีนควรพิจารณาบนฐานความสามารถในการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่กรณีเกิดการระบาดใหญ่ซึ่งเป็นเหตุผลของการจัดตั้งโรงงานผลิตวัคซีนนี้ขึ้น แต่ในขณะเดียวกันการหล่อเลี้ยงโรงงานนี้อาศัยการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลเป็นหลัก ดังนั้นการกำหนดขนาดกำลังการผลิตจึงมีการเทียบเคียงกำลังการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่กรณีระบาดใหญ่กับกำลังการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล ในที่นี้ขอเสนอปัจจัยที่ใช้กำหนดขนาดกำลังการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ประกอบการพิจารณาดังนี้

■ **ประชากร (population)** เนื่องจากถ้ามีการระบาดใหญ่ของไข้หวัดใหญ่ประชากรทั้งประเทศมีโอกาสดำเนินการติดเชื้อ และมีภาวะเสี่ยงต่ออันตรายถึงชีวิต แม้ว่าข้อมูลการระบาดใหญ่ในอดีตนั้นจะบ่งชี้ว่าอัตราการตายของประชากรอายุต่างๆ นั้นอาจไม่เท่ากัน เช่น การระบาดใหญ่ในปี ค.ศ. 1918 จะพบอัตราการป่วยและความรุนแรงสูงในกลุ่มวัยหนุ่มสาวมากกว่าในกลุ่มผู้สูงอายุ (Schoub and Martin, 2007) เป็นต้น เนื่องจากไม่มีข้อมูลบ่งชี้ว่าการระบาดในครั้งต่อไป กลุ่มประชากรไหนจะมีอัตราการเจ็บป่วยและเสียชีวิตสูงกว่ากัน ดังนั้นจึงกำหนดว่าประชากรเป้าหมายของการได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่กรณีระบาดใหญ่คือประชากรไทยทุกคน

ตามรัฐธรรมนูญแห่งราชอาณาจักรไทยพุทธศักราช 2550 หมวด 3 สิทธิและเสรีภาพของชนชาวไทย

ส่วนที่ 2 ความเสมอภาค มาตรา 30

“บุคคลย่อมเสมอภาคกันในกฎหมายและได้รับความคุ้มครองตามกฎหมายเท่าเทียมกัน

ชายหญิงมีสิทธิเท่าเทียมกัน

การเลือกปฏิบัติโดยไม่เป็นธรรมต่อบุคคลเพราะเหตุแห่งความแตกต่างในเรื่องถิ่นกำเนิด เชื้อชาติ ภาษา เพศ อายุ สภาพทางกายหรือสุขภาพ สถานะบุคคล ฐานะทางเศรษฐกิจหรือสังคม ความเชื่อทางศาสนา การศึกษาอบรม หรือความคิดเห็นทางการเมืองอันไม่ขัดต่อบทบัญญัติแห่งรัฐธรรมนูญ จะกระทำมิได้

มาตรการที่รัฐกำหนดขึ้นเพื่อขจัดอุปสรรคหรือส่งเสริมให้บุคคลสามารถใช้สิทธิและเสรีภาพได้เช่นเดียวกับบุคคลอื่น ย่อมไม่ถือเป็นการเลือกปฏิบัติโดยไม่เป็นธรรมตามวรรคสาม”

และ ส่วนที่ 9 มาตรา 51 สิทธิในการได้รับบริการสาธารณสุขและสวัสดิการจากรัฐ

“บุคคลย่อมมีสิทธิเสมอกันในการรับบริการทางสาธารณสุขที่เหมาะสมและได้มาตรฐาน และผู้ยากไร้มีสิทธิได้รับการรักษาพยาบาล จากสถานบริการสาธารณสุขของรัฐโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

บุคคลย่อมมีสิทธิได้รับการบริการสาธารณสุขจากรัฐต้องเป็นไปอย่างทั่วถึงและมีประสิทธิภาพ

บุคคลย่อมมีสิทธิได้รับการป้องกันและขจัดโรคติดต่ออันตราย จากรัฐอย่างเหมาะสมโดยไม่เสียค่าใช้จ่ายและทันต่อเหตุการณ์”

ในกรณีเกิดการระบาดใหญ่ของไข้หวัดใหญ่ถือว่ามีความเสี่ยงถึงอันตรายแก่ชีวิต ประชาชนไทยทุกคนมีสิทธิเท่าเทียมกันในการเข้าถึงบริการทางด้านสาธารณสุขรวมทั้งวัคซีน (ถ้ามี) และบริการพื้นฐานอื่นๆ ที่มีความจำเป็นต่อชีวิต ดังนั้นรัฐมีหน้าที่ในการเตรียมวัคซีนให้มีจำนวนเพียงพอสำหรับประชากรไทยทุกคน ส่วนประเด็นการจัดลำดับความเร่งด่วนในการให้วัคซีนแก่ประชากรกลุ่มเฉพาะนั้นๆ เป็นเรื่องการบริหารจัดการเพื่อประโยชน์ในการควบคุมโรคและรักษาความสงบมั่นคงของประเทศชาติซึ่งเป็นคนละประเด็นกับการกำหนดประชากรเป้าหมาย

หนึ่งในที่นี้ไม่ได้คิดประชากรไทยที่อาศัยอยู่ต่างประเทศและประชากรต่างชาติที่อยู่ในประเทศไทย และประชากรเป้าหมายคิดเฉพาะประชากรไทยเป็นหลักเนื่องจากการจัดตั้งโรงงานนี้มุ่งเพื่อการผลิตวัคซีนเพื่อความมั่นคงของประเทศไทยเป็นหลัก หากมีการขยายแนวคิดออกไปเช่นเป็นโรงงานเพื่อการผลิตวัคซีนสำหรับความมั่นคงของภูมิภาค ประชากรเป้าหมายก็ต้องมีการขยายให้เหมาะสมต่อไป

■ **เป้าหมายความครอบคลุมของประชากร (coverage)** ในทางปฏิบัติการให้บริการทางการแพทย์และการสาธารณสุขแก่ประชากรเป้าหมายนั้นไม่สามารถให้ครอบคลุมประชากรเป้าหมายทั้งหมดได้ การให้วัคซีนก็มีลักษณะเช่นเดียวกัน ตัวอย่างการให้วัคซีนในแผนงานสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค (Expanded Program on Immunization or EPI program) นั้นในการให้บริการปกติหรือการรณรงค์พิเศษไม่สามารถดำเนินการจนมีความครอบคลุมประชากรเป้าหมายทุกคนได้ (พอพิศ, 2546) แม้ว่าในภาวะเกิดระบาดใหญ่ประชาชนจะมีความตื่นตัวในการเข้ารับวัคซีนก็ตาม แต่ยังมีปัจจัยอื่นเช่นการขนส่งวัคซีน บุคลากรและอุปกรณ์ที่จำเป็นสำหรับการให้วัคซีน ระยะเวลาและปริมาณวัคซีนที่ผลิตได้ ถ้าไม่ได้มีการเตรียมการล่วงหน้า การให้วัคซีนในภาวะเกิดการระบาดใหญ่เพื่อครอบคลุมทุกคนคงทำได้ยาก ในทางกลับกันการเตรียมการให้ครอบคลุมปัจจัยต่างๆ รวมถึงการวางแผนล่วงหน้าถึงการจัดรูปแบบเชิงรุกในการดำเนินการให้วัคซีนจะสามารถเพิ่มความครอบคลุมของการให้วัคซีนในภาวะระบาดใหญ่ได้ ในที่นี้ได้มีการประมาณการเป้าหมายความครอบคลุมประชากรของการให้วัคซีนไข้หวัดใหญ่กรณีระบาดใหญ่ไว้ที่ 90% (ศุภมิตร, 2549)

■ **อัตราการสูญเสียวัคซีน (wastage rate)** เนื่องจากอัตราการสูญเสียวัคซีนขึ้นอยู่กับระบบการดูแลรักษาวัคซีนตั้งแต่จุดที่ทำการผลิตจนถึงจุดที่มีการดำเนินการให้วัคซีน ขนาดการบรรจุวัคซีนที่เหมาะสมกับการกระจายของประชากร และทักษะในการให้วัคซีนของเจ้าหน้าที่ จากแผนการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันระดับประเทศพบว่า อัตราการสูญเสียวัคซีนอยู่ที่ประมาณ 5% - 57% (ศิริรัตน์, 2550) ถ้าอัตราการสูญเสียสูงจะต้องมีการเตรียมจำนวนวัคซีนสำรองไว้มากกว่าความต้องการเป็นจำนวนมาก ในที่นี้ได้ประมาณอัตราการสูญเสียวัคซีน กรณีที่มีการดำเนินการให้วัคซีนไข้หวัดใหญ่กรณีระบาดใหญ่ไว้ที่ 10% (ศุภมิตร, 2549)

■ **จำนวนโดสของวัคซีนที่สามารถกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันได้ (required doses)** สำหรับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลโดยทั่วไปการให้เพียงหนึ่งโดสสามารถกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันได้ ยกเว้นบางกรณีเช่น ในเด็กเล็ก ในกรณีการระบาดใหญ่มีแนวโน้มว่าอาจจะต้องให้วัคซีนถึงสองโดส ถึงจะสามารถกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันในระดับที่ป้องกันโรคได้ (Stephenson and Nicholson, 2001) ข้อมูลการทดสอบวัคซีนไข้หวัดนก H5N1 พบว่าการให้วัคซีนสองโดสในระยะเวลาห่างกัน 3-4 สัปดาห์ สามารถกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันได้ (Lin et al, 2006; Bresson et al, 2006; Condon, 2005) ดังนั้นจำนวนวัคซีนที่ต้องเตรียมมีจำนวนเป็นสองเท่าของประชากรเป้าหมายที่ปรับตัวด้วยความครอบคลุมและอัตราการสูญเสียวัคซีนแล้วเพื่อให้สามารถป้องกันการติดเชื้อในประชากรได้จริง

■ **ความสามารถในการเพิ่มการผลิต** เช่นวิธีการลดการใช้แอนติเจน (antigen sparing factor) โดยการเติม adjuvants หรือการเปลี่ยนชนิดของวัคซีนที่ผลิต การเติม adjuvants ในวัคซีนทำให้ลดปริมาณแอนติเจนสำหรับวัคซีนแต่ละโดส แต่ยังคงสามารถกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันโรคได้ adjuvants ที่ใช้ในวัคซีนไข้หวัดใหญ่แบบเชื้อตายมีหลายชนิด เช่น aluminum hydroxide, MF 59 เป็นต้น จากข้อมูลที่มีอยู่พบว่าวัคซีน H5N1 ชนิด whole virion จากบริษัท Sinovac ประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีนที่ทำการทดสอบภาคสนามขั้นที่ 1 (Clinical trial phase 1) นั้นพบว่าขนาด 10 ไมโครกรัมต่อโดสสามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันได้ตามมาตรฐานการควบคุมของยุโรปสำหรับการขึ้นทะเบียนวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล (European regulatory requirements for annual licensing for seasonal influenza vaccine) (Lin et al, 2006) ปริมาณแอนติเจนรวมต่อหนึ่งโดสของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลเท่ากับ 45 ไมโครกรัม (15 ไมโครกรัม X 3 strains) ในขณะที่จากการสัมภาษณ์เป็นการส่วนตัวกับ Dr. Johannes Lower (20 October 2006) พบว่าบริษัทวัคซีนในเยอรมันประสบความสำเร็จในการใช้ adjuvants ASO3 (adjuvant system No 3) ซึ่งทำให้สามารถลดปริมาณความต้องการแอนติเจนในวัคซีนไข้หวัดใหญ่ H5N1 เหลือเพียง 3.75 ไมโครกรัม และยังคงกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันได้ ดังนั้นด้วยกำลังการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลหนึ่งโดสจะสามารถผลิตวัคซีนไข้หวัดนกได้ 12 โดส นอกจากนี้พบว่าวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลนิยมในรูปวัคซีนเชื้อตาย แต่เนื่องจากด้วยวัตถุดิบ (ไข่ไก่ฟัก) จำนวนเดียวกันถ้าผลิตวัคซีนเชื้อเป็นจะให้ผลผลิตเป็น 30 เท่าของการผลิตวัคซีนเชื้อตาย ดังนั้นถ้าเปลี่ยนจากการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลแบบวัคซีนเชื้อตายในภาวะการผลิตปกติเป็นการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ระบาดใหญ่แบบเชื้อเป็นในภาวะฉุกเฉินจะสามารถเพิ่มกำลังการผลิตได้ประมาณ 30 เท่า

การเทียบเคียงกำลังการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในกรณีระบาดใหญ่กับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลโดยการใช้ adjuvants ที่มีประสิทธิภาพและประสิทธิภาพมากขึ้นและการปรับเปลี่ยนชนิดของวัคซีนที่ผลิตมีความหมายดังนี้ กรณีที่เพิ่มการผลิตได้ 4 เท่าหมายความว่าด้วยโรงงานเดียวกันที่ผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลมีกำลังการผลิตเท่ากับ 1 ล้านโดส จะสามารถผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่กรณีระบาดใหญ่ได้ 4 ล้านโดส ยิ่งความสามารถในการเพิ่มการผลิตมีค่าสูงเพียงไร หมายถึงในภาวะภาวะที่มีการระบาดใหญ่โรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลจะสามารถผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่กรณีระบาดใหญ่เป็นจำนวนสูงมากขึ้นตามลำดับ ในที่นี้พิจารณาความสามารถของเพิ่มการผลิตโดยการเปลี่ยนชนิด adjuvants และชนิดวัคซีนมีค่าอยู่ระหว่าง 4, 6, 12 และ 30 เท่า

■ **ระยะเวลาให้ได้มาซึ่งวัคซีนตามจำนวนที่ต้องการ (timeframe)** โดยทั่วไปนั้นการระบุกำลังการผลิตวัคซีนจะระบุเป็นกำลังการผลิตจำนวนโดสต่อปี แต่ในกรณีของการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่กรณีระบาดใหญ่นั้นมีความจำเป็นต้องผลิตวัคซีนให้ได้เร็วที่สุดเพื่อป้องกันผู้ที่ยังไม่ติดเชื้อไม่ให้ติดเชื้อ จากข้อมูลการระบาดใหญ่ในอดีตพบว่า การระบาดเกิดอย่างรวดเร็วเป็นระลอก (wave) โดยที่การระบาดของระลอกแรกนั้นคาดว่าจะจบสิ้นใน 6 เดือนหลังจากเริ่มมีการระบาด ดังนั้นการให้วัคซีนต้องทำให้เสร็จก่อน 6 เดือน จากการสัมภาษณ์พ. ศุภมิตร ชุณหสวัญวัฒน์ มีความเห็นว่าถ้าหากว่าสามารถทำการผลิตวัคซีนให้ครบจำนวนภายในระยะเวลา 3 เดือนจะมีเวลาในการจัดส่งและดำเนินการให้กับประชาชนทั่วประเทศอย่างรวดเร็วที่สุดก่อนการระบาดในระลอกที่หนึ่งจะเสร็จสิ้น ถ้ามีการกำหนดระยะเวลาให้ได้มาซึ่งวัคซีนตามจำนวนที่ต้องการยิ่งสั้นเท่าไร หมายถึงว่าจำนวนวัคซีนต่อ batch ต้องมีปริมาณมากและใช้เวลาในการผลิตแต่ละ batch สั้นที่สุด ในกรณีสมมติว่าต้องการวัคซีนขนาด 16 ล้านโดสในสามเดือนประมาณว่ากำลังการผลิตของโรงงานนี้เท่ากับ 64 ล้านโดสต่อปี ในที่นี้กำหนดให้ timeframe อยู่ระหว่าง 3 เดือน 6 เดือน และ 12 เดือน

■ **กำลังการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลเทียบกับความสามารถกำลังการผลิตสูงสุด (normal operational capacity)** ดังที่ได้กล่าวแล้วว่าโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่กรณีระบาดใหญ่จะทำการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลในระยะเวลาที่ยังไม่มีการระบาดใหญ่เกิดขึ้น ในขณะที่ความต้องการวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลไม่มีความจำเป็นสำหรับประชากรทุกกลุ่มทุกคน การผลิตวัคซีนที่กำลังการผลิตสูงสุดอาจจะก่อให้เกิดการสูญเสียของทรัพยากรเป็นจำนวนมากทุกปี ดังนั้นการดำเนินงานตามปกติของโรงงาน

ผลิตวัคซีนนี้อาจจะดำเนินการเพียงส่วนหนึ่งของการกำลังการผลิตสูงสุดเท่าที่ทำได้ ทั้งนี้ต้องมีการพิจารณาเทคโนโลยีที่ใช้การผลิต การออกแบบโครงสร้างอุปกรณ์เครื่องมือและการวิเคราะห์กระบวนการผลิตทั้งหมดให้สามารถขยายกำลังการผลิตได้ตลอดทุกขั้นตอนจนการได้มาและการเก็บรักษาวัคซีนก่อนการจัดส่งต่อไป ถ้าหากกำหนดว่ากำลังการผลิตสูงสุดเป็น 2 เท่าของกำลังการผลิตในภาวะปกติ หมายความว่าถ้าในภาวะปกติสามารถผลิตวัคซีนได้ 1 ล้านโดสต่อเดือนในภาวะฉุกเฉินสามารถปรับการผลิตให้สามารถผลิตวัคซีนได้สูงสุด 2 ล้านโดสต่อเดือน เป็นต้น

ตารางที่ 6.1 แสดงตัวอย่างการคำนวณของการกำหนดขนาดกำลังการผลิตวัคซีนใช้หวัดใหญ่กรณีระบาดใหญ่และวัคซีนใช้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล สำหรับประชากรไทย 65 ล้านคน ถ้าในกรณีระบาดใหญ่สามารถดำเนินการให้วัคซีนได้ครอบคลุม (coverage) 90% ของประชากร และอัตราการสูญเสียวัคซีน (wastage rate) เนื่องจากปัจจัยต่างๆที่ไม่สามารถควบคุมได้อยู่ที่ 10% พบว่าในกรณีที่การให้วัคซีนเพียงหนึ่งโดสสามารถกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันโรคได้ จะต้องมีการเตรียมวัคซีนประมาณ 64 ล้านโดส และในกรณีที่ต้องให้วัคซีนถึง 2 โดสจึงจะสามารถกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันโรคได้จะต้องมีการเตรียมวัคซีนประมาณ 129 ล้านโดส

ถ้าจะสามารถผลิตวัคซีนจำนวน 129 ล้านโดสให้ได้ในระยะเวลา 3 เดือน (timeframe) หมายความว่าถ้าไม่มีปัจจัยเพื่อเพิ่มการผลิต เช่น adjuvant หรือเปลี่ยนชนิดของวัคซีน โรงงานดังกล่าวจะต้องมีกำลังผลิตเท่ากับ 515 ล้านโดสต่อปี

ถ้าในการผลิตวัคซีนใช้หวัดใหญ่กรณีระบาดใหญ่ โรงงานดังกล่าวมีการปรับเปลี่ยนการผลิต เช่น โดยการใช้ adjuvant ที่มีประสิทธิภาพมากถึง 12 เท่า โรงงานดังกล่าวไม่จำเป็นต้องมีขนาดใหญ่ นั่นคืออาจจะมีกำลังการผลิตสูงสุดในการผลิตวัคซีนใช้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลเพียง 43 ล้านโดสต่อปีก็เพียงพอ และถ้าในภาวะปกติโรงงานดังกล่าวดำเนินการผลิตเพียงครึ่งหนึ่งของกำลังการผลิตสูงสุด หมายความว่าโรงงานจะผลิตวัคซีนเชื้อตายจำนวน 21 ล้านโดสต่อปี

นอกเหนือจากการใช้ adjuvants ที่มีประสิทธิภาพสูง ในภาวะที่มีการระบาดใหญ่ถ้ามีการปรับเปลี่ยนการผลิตจากการผลิตวัคซีนเชื้อตายเป็นการผลิตเชื้อเป็นเพื่อให้ได้วัคซีนเชื้อเป็นจำนวน 64 ล้านโดสในระยะเวลา 3 เดือนพบว่าจะต้องตั้งโรงงานที่มีกำลังการผลิตสูงสุดในการผลิตวัคซีนเชื้อตายจำนวน 8.6 ล้านโดสต่อปี ถ้าโรงงานดังกล่าวมีกำลังการผลิตสำรองถึงเท่าตัว (normal operational capacity is 50% of maximum capacity) หมายความว่าโรงงานดำเนินงานเพียงครึ่งหนึ่งของศักยภาพสูงสุดที่ทำได้ กล่าวคือในภาวะปกติโรงงานนี้จะทำการผลิตวัคซีนเชื้อตายเป็นจำนวนเพียง 4.3 ล้านโดสต่อปี

ถ้าหากว่าเทคโนโลยีที่ใช้ในการผลิตวัคซีนใช้หวัดใหญ่ในกรณีระบาดใหญ่มี adjuvants ที่มีประสิทธิภาพต่ำ หรือผลิตวัคซีนเชื้อเป็นได้ในผลผลิตที่น้อย ขนาดของกำลังการผลิตสูงสุดของโรงงานจะต้องมีขนาดที่ใหญ่กว่านี้ นอกจากนี้ถ้าสามารถดำเนินการผลิตวัคซีนใช้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลได้ต่ำกว่า 50% แต่ยังคงรักษาทักษะในการผลิตและความสามารถในการขยายกำลังการผลิตในกรณีจำเป็นได้ อาจจะช่วยลดต้นทุนการดำเนินการของโรงงานผลิตวัคซีนนี้ในภาวะปกติได้บ้าง แต่การลงทุนด้านโครงสร้างคงไม่สามารถลดลงกว่านี้ได้เนื่องจากต้องรักษากำลังการผลิตสูงสุดไว้

ตารางที่ 6.1 การคำนวณกำลังการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่กรณีระบาดใหญ่และวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล

|    | A                                | B                       | C        | D            | E        | F            | G        | H            | I        | J            | K        |
|----|----------------------------------|-------------------------|----------|--------------|----------|--------------|----------|--------------|----------|--------------|----------|
| 1  | Population                       | 65                      | million  |              |          |              |          |              |          |              |          |
| 2  | Coverage                         | 90%                     |          |              |          |              |          |              |          |              |          |
| 3  | Wastage rate                     | 10%                     |          |              |          |              |          |              |          |              |          |
| 4  |                                  | pandemic flu            |          | seasonal flu |          | seasonal flu |          | seasonal flu |          | Seasonal flu |          |
| 5  |                                  | single dose             | two dose | single dose  | two dose | single dose  | two dose | single dose  | two dose | Single dose  | Two dose |
| 6  | Factors to increase productivity | 1                       | 1        | 4            | 4        | 6            | 6        | 12           | 12       | 30           | 30       |
| 7  | Timeframe                        | Maximum annual capacity |          |              |          |              |          |              |          |              |          |
| 8  | within 12 months                 | 64                      | 129      | 16           | 32       | 11           | 21       | 5            | 11       | 2            | Na       |
| 9  | within 6 months                  | 129                     | 257      | 32           | 64       | 21           | 43       | 11           | 21       | 4            | Na       |
| 10 | within 3 months                  | 257                     | 515      | 64           | 129      | 43           | 86       | 21           | 43       | 9            | Na       |
| 11 | normal operational capacity      | 50%                     | 50%      | 50%          | 50%      | 50%          | 50%      | 50%          | 50%      | 50%          | 50%      |
| 12 | Timeframe                        | Annual operating scale  |          |              |          |              |          |              |          |              |          |
| 13 | within 12 months                 | 32                      | 64       | 8            | 16       | 5            | 11       | 3            | 5        | 1            | Na       |
| 14 | within 6 months                  | 64                      | 129      | 16           | 32       | 11           | 21       | 5            | 11       | 2            | Na       |
| 15 | within 3 months                  | 129                     | 257      | 32           | 64       | 21           | 43       | 11           | 21       | 4            | na       |

หมายเหตุ วัคซีนเชื้อเป็นให้เพียง 1 โดส จะเพียงพอในการกระตุ้นร่างกายให้สร้างภูมิคุ้มกันโรคได้ ดังนั้นจึงต้องการเพียง 1 โดส / คน

โดยสรุปถ้าเป้าหมายของการผลิตวัคซีนในช่วงระบาดใหญ่คือการผลิตวัคซีนเชื้อตายจำนวน 64 ล้านโดสในระยะเวลา 3 เดือน และประเทศไทยมีเทคโนโลยีการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในกรณีระบาดใหญ่ด้วย adjuvant ที่มีประสิทธิภาพปานกลาง (6 เท่า) พบว่าประเทศไทยจะต้องตั้งโรงงานผลิตวัคซีนที่มีกำลังสูงสุดของการผลิตวัคซีนเชื้อตายของไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลประมาณ 43 ล้านโดสต่อปี ถ้าประเทศไทยสามารถเข้าถึงการผลิตด้วย adjuvant ที่มีประสิทธิภาพสูง (12 เท่า) ประเทศจะต้องเตรียมโรงงานขนาด 21 ล้านโดสต่อปี แต่ถ้าเป้าหมายคือการผลิตวัคซีนเชื้อเป็นที่จำนวนและเวลาดังกล่าวข้างต้น โรงงานใหม่ที่จะจัดตั้งขึ้นควรมีกำลังการผลิตสูงสุดของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลแบบเชื้อตายเท่ากับ 8.6 ล้านโดสต่อปี จากข้อมูลที่มีอยู่ชี้ว่าการตั้งโรงงานที่มีขนาดกำลังการผลิตสูงที่น้อยกว่านี้มีโอกาสเสี่ยงว่าจะไม่สามารถผลิตวัคซีนได้เพียงพอในภาวะฉุกเฉิน ในส่วนต่อไปจะได้พิจารณาการลงทุนที่ขนาดการผลิตวัคซีนที่แตกต่างกันในส่วนถัดไป

### 6.3 การประหยัดต่อขนาดของต้นทุนการผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่ตามฤดูกาล

ในส่วนนี้จะนำเสนอข้อมูลเกี่ยวกับขนาดการลงทุนต่อการผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่ที่ขนาดต่างกัน ข้อมูลนั้นได้จากการนำเสนอในที่ประชุม “Global Pandemic Influenza Vaccine Action Plan: Moving Forward” ที่จัดขึ้นเมื่อวันที่ 20 ตุลาคม พ.ศ. 2549 ที่ Quebec ประเทศแคนาดา โดยการสนับสนุนจากองค์การอนามัยโลกและรัฐบาลแคนาดา ในการประชุมดังกล่าวได้มีการนำเสนอความก้าวหน้าในการเตรียมการผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่ของประเทศบราซิลและประเทศเม็กซิโก นอกจากนี้ข้อมูลบางส่วนจากการเยี่ยมชมโรงงานผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่จำนวน 4 แห่ง ในประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีนของคณะทำงาน ระหว่างวันที่ 5 - 10 พฤศจิกายน พ.ศ. 2549 ข้อมูลการนำเสนอของการประชุมและการเยี่ยมชมโรงงานดังกล่าวแสดงไว้ใน ภาคผนวก 8

จากข้อมูลการเยี่ยมชมโรงงานผลิตวัคซีนในประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีนดังกล่าวพบว่า โรงงานส่วนใหญ่เริ่มกำลังการผลิตที่ขนาด 2 ล้านโดสต่อปี โรงงานเหล่านี้ได้สร้างขึ้นมาเพื่อการผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่ทั้งตามฤดูกาลและสายพันธุ์อื่นๆ เท่านั้น โรงงานทั้งหมดยกเว้นโรงงานของประเทศเม็กซิโกใช้เทคโนโลยีการผลิตจากไข่ ส่วนโรงงานของประเทศเม็กซิโกใช้เทคโนโลยีการผลิตจากเซลล์

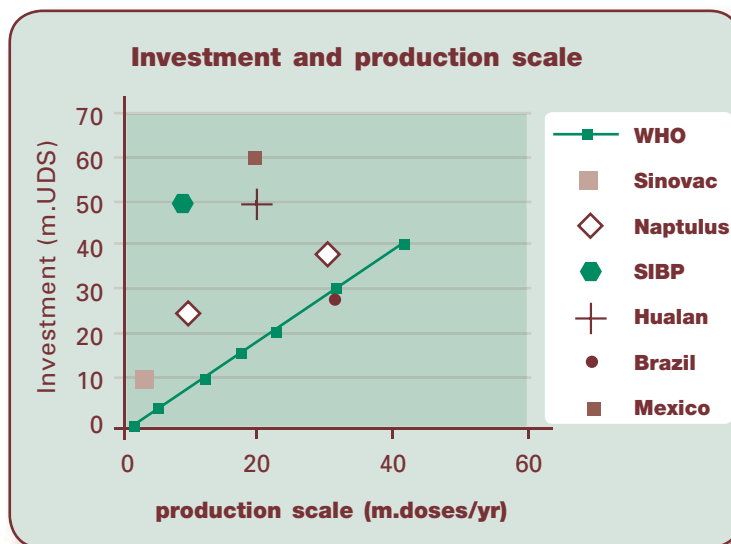
โดยทั่วไปการลงทุนสำหรับการสร้างโรงงานผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่ใช้เงินลงทุนเฉลี่ยประมาณหนึ่งเหรียญสหรัฐ (คิดอัตราแลกเปลี่ยน 1 USD เท่ากับ 40 บาท และเท่ากับ 8 หยวน) ต่อกำลังการผลิตหนึ่งโดส (Dr. Marie-Paule Kieny กล่าวระหว่างการประชุมดังกล่าว WHO 2006) แต่ตัวเลขดังกล่าวเป็นค่าเฉลี่ยซึ่งไม่ได้ระบุถึงขนาดของกำลังการผลิตว่าอยู่ระหว่างขนาดเท่าไร ในขนาดกำลังการผลิตที่ต่างกันขนาดของการลงทุนแตกต่างกันไป เช่น

- บริษัท Sinovac ได้ประมาณการลงทุนสำหรับการสร้างโรงงานผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่ขนาด 2 ล้านโดสต่อปีต้องใช้เงินลงทุนประมาณ 10 ล้านเหรียญสหรัฐ (Sinovac 2006)
- บริษัท Neptunus ใช้เงินลงทุนประมาณ 25 ล้านเหรียญสหรัฐในการสร้างโรงงานที่สามารถทำการผลิตได้ตั้งแต่ 1 ล้านโดสและมีกำลังการผลิตสูงสุด 10 ล้านโดสและประมาณว่าจะต้องใช้การลงทุนเพิ่มเติมจำนวน 12.5 ล้านเหรียญสหรัฐ จะสามารถขยายกำลังการผลิตไปได้ถึง 30 ล้านโดสต่อปี (Neptunus 2006)
- บริษัท SIBP ใช้เงินลงทุน 50 ล้านเหรียญสหรัฐในการลงทุนปรับปรุงอาคารเก่าเพื่อสร้างโรงงานขนาด 8 - 10 ล้านโดสต่อปี (SIBP 2006)
- บริษัท Hualan ใช้เงินลงทุนจำนวน 50 ล้านเหรียญสหรัฐ ในการสร้างโรงงานใหม่ที่คาดว่าจะมีกำลังการผลิต 20 ล้านโดสต่อปี
- Instituto Butantan ของประเทศบราซิลได้ลงทุนประมาณ 27 ล้านเหรียญสหรัฐ สำหรับโรงงานที่มีกำลังการผลิต 30 ล้านโดสต่อปี ทั้งนี้ได้รับการถ่ายทอดเทคโนโลยีจากบริษัท Sanofi Pasteur โดยการตกลงทำการถ่ายทอดเทคโนโลยีได้เริ่มดำเนินการตั้งตั้งแต่ปี 2000 (Luna E, 2006)
- Birmex ซึ่งเป็นรัฐวิสาหกิจของรัฐบาลเม็กซิโกวางแผนว่าจะต้องใช้เงินลงทุนเบื้องต้น 40-60 ล้านเหรียญสหรัฐในการผลิตเบื้องต้น 20 ล้านโดสต่อปี โดยใช้เทคโนโลยีการเลี้ยงเชื้อในเซลล์ (Betancourt M. and Palacios E, 2006)

ทั้งนี้ต้นทุนการลงทุนและขนาดกำลังการผลิตต่างๆได้นำเสนอใน รูปที่ 6.2 และการลงทุนเฉลี่ยต่อหนึ่งโดสวัคซีนของบริษัทต่างๆได้สรุปไว้ใน ตารางที่ 6.2

พบว่าต้นทุนการลงทุนเฉลี่ยที่ต่ำที่สุดคือการลงทุนของ Instituto Butantan ของประเทศบราซิลซึ่งอยู่ที่ 0.9 เหรียญสหรัฐต่อวัคซีนหนึ่งโดส ต้นทุนนี้เป็นข้อมูลเดียวที่มีค่าใกล้เคียงกับที่ประมาณการโดยองค์การอนามัยโลกซึ่งอยู่ที่ 1 เหรียญสหรัฐต่อวัคซีนหนึ่งโดส ราคาการลงทุนที่ต่ำของบราซิลอาจจะเนื่องมาจากการตกลงลงทุนก่อนหน้านี้ที่จะมีการระบาดของไข้หวัดนกภายในประเทศต่างๆ ทั่วโลก การลงทุนของ Naptunus และ Hualan มีค่าใกล้เคียงกันคือเฉลี่ย 2.5 เหรียญต่อโดส โดยที่ Hualan ลงทุนสำหรับการผลิตที่ขนาด 20 ล้านโดสต่อปี ในขณะที่ Naptunus เป็นการลงทุนเพื่อการผลิตที่ขนาด 10 ล้านโดสต่อปี Neptunus จะต้องลงทุนส่วนเพิ่มเฉลี่ย 0.625 เหรียญสหรัฐต่อโดส จากการขยายกำลังการผลิตให้เป็น 30 ล้านโดสต่อปี Sinovac และ SIBP ใช้เงินลงทุนเฉลี่ยต่อโดสสูงกว่าผู้ผลิตรายอื่นคือเฉลี่ยอยู่ที่ 5 เหรียญต่อโดส ทั้งนี้อาจเป็นเพราะ Sinovac มีกำลังการผลิตที่เล็ก และ SIBP ต้องลงทุนในการปรับปรุงโรงงานเก่า การลงทุนเฉลี่ยต่อโดสของวัคซีนสำหรับเทคโนโลยีเลี้ยงเชื้อในเซลล์ของเม็กซิโกมีต้นทุนค่าลงทุนต่อหน่วยที่ต่ำกว่าการลงทุนเทคโนโลยีการเลี้ยงเชื้อในไข่ของ Sinovac และ SIBP คืออยู่ที่ประมาณ 3 เหรียญต่อโดส ทั้งนี้อาจเนื่องจากใช้วิธีการเจรจาผ่านรัฐบาลฝรั่งเศสให้ช่วยต่อรองกับบริษัทผลิตวัคซีน และเนื่องจากเม็กซิโกได้มีการใช้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลเป็นจำนวนมาก โดยการให้วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลได้ถูกบรรจุเป็นแผนวัคซีนชาติตั้งแต่ปี ค.ศ. 2004 และในปีค.ศ. 2006 ประเทศเม็กซิโกได้ใช้วัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลแก่ประชากรจำนวน 16 ล้านคน และใช้เงินเพื่อการนี้เป็นมูลค่า 30 ล้านเหรียญสหรัฐต่อปี

รูปที่ 6.2 ต้นทุนค่าลงทุน(ล้านเหรียญสหรัฐ)และขนาดกำลังการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล(ล้านโดสต่อปี)



ตารางที่ 6.2 ต้นทุนค่าลงทุนเฉลี่ย (เหรียญสหรัฐต่อโดส)ของการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลตามขนาดกำลังการผลิต(ล้านโดสต่อปี) ของโรงงานต่างๆ

| ขนาดกำลังการผลิต<br>(ล้านโดสต่อปี) | WHO | Sinovac | Neptunus | SIBP | Hualan | Brazil | Mexico |
|------------------------------------|-----|---------|----------|------|--------|--------|--------|
| 1                                  | 1   |         |          |      |        |        |        |
| 2                                  | 1   | 5       |          |      |        |        |        |
| 5                                  | 1   |         |          |      |        |        |        |
| 10                                 | 1   |         | 2.5      | 5    |        |        |        |
| 15                                 | 1   |         |          |      |        |        |        |
| 20                                 | 1   |         |          |      | 2.5    |        | 3      |
| 30                                 | 1   |         | 0.625    |      |        | 0.9    |        |

ดังนั้นถ้าหากประเทศไทยจะลงทุนเพื่อสร้างโรงงานผลิตวัคซีนใช้ขวดใหญ่แล้วต้นทุนการลงทุนเฉลี่ยจะต้องไม่เกิน 5 เหรียญสหรัฐต่อโดส และการตั้งโรงงานใหม่ซึ่งทำการผลิตด้วยเทคโนโลยีการผลิตโดยใช้ไขไก่ นั้นต้นทุนการลงทุนที่เหมาะสมคืออยู่ประมาณ 2.5 เหรียญต่อโดส ทั้งนี้ต้นทุนเฉลี่ยต่อโดสขึ้นอยู่กับขนาดของการผลิต จากข้อมูลข้างต้นต้นทุนที่ 2.5 เหรียญต่อโดสนั้นเป็นกำลังการผลิตขนาด 10 ล้านโดส หรือ 20 ล้านโดสต่อปีซึ่งสามารถขยายกำลังการผลิตเป็น 30 ล้านโดสต่อปีได้โดยใช้เงินลงทุนเพิ่มต่อโดสไม่มาก ส่วนการผลิตด้วยเทคโนโลยีการผลิตโดยใช้เซลล์นั้น แม้ว่าจะมีต้นทุนลงทุนเฉลี่ยต่อโดสไม่แตกต่างจากเทคโนโลยีการผลิตโดยใช้ไขไก่ แต่ก็ยังเป็นข้อมูลที่ต้องใช้การเจรจาต่อรองผ่านรัฐบาล และการซื้อวัคซีนใช้ขวดใหญ่เป็นปริมาณและวงเงินสูงเป็นเวลาหลายปีติดต่อกัน ในส่วนถัดไปจะพิจารณาด้านอุปทานของวัคซีนว่า การให้วัคซีนใช้ขวดใหญ่ตามฤดูกาลที่ผลิตขึ้นมากับประชากรกลุ่มต่างๆ จะมีความคุ้มค่าเหมือนหรือต่างกันอย่างไร

#### 6.4 การพิจารณาขนาดของกำลังการผลิตวัคซีนจากด้านประสิทธิภาพการให้วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล

##### เป้าหมายของการวิเคราะห์

การจัดลำดับความสำคัญของกลุ่มอายุในการให้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลโดยใช้การวิเคราะห์ผลตอบแทนในเชิงเศรษฐศาสตร์

##### กลุ่มอายุเป้าหมาย

กลุ่มอายุเป้าหมายแบ่งเป็น 20 ช่วงอายุกล่าวคือ น้อยกว่า 6 เดือน, 6-12 เดือน, 1-2 ปี, 2-3 ปี, 3-5 ปี, 5-9 ปี, 10-14 ปี, 15-19 ปี, 20-24 ปี, 25-29 ปี, 30-34 ปี, 35-39 ปี, 40-44 ปี, 45-49 ปี, 50-54 ปี, 55-59 ปี, 60-64 ปี, 65-69 ปี, 70-74 ปี และมากกว่า 75 ปี

##### ระเบียบวิธี

การวิเคราะห์เป็นการวิเคราะห์ต้นทุนส่วนต่างของกรณีที่ให้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลและกรณีที่ไม่ให้วัคซีน

$$\text{Net cost} = \text{cost in case of vaccination} - \text{cost in case of no vaccination}$$

ในกรณีที่ต้นทุนส่วนต่างเป็นบวกหมายความว่า การดำเนินการให้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลสำหรับกลุ่มอายุเป้าหมายนั้นๆ จะต้องใช้ทรัพยากรเพิ่มขึ้น (additional expense) ในขณะที่ถ้าต้นทุนส่วนต่างมีค่าเป็นลบหมายความว่า จะเกิดการประหยัดทรัพยากร (cost saving) ในกรณีที่ดำเนินการให้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลสำหรับกลุ่มอายุเป้าหมายนั้นๆ

**ต้นทุนกรณีที่ไม่ให้วัคซีน** ประกอบด้วยต้นทุนของโรคกรณีที่ไม่ได้ให้วัคซีน ซึ่งได้แก่ ต้นทุนค่ารักษาพยาบาล (medical care cost) ต้นทุนค่าเดินทางมารักษาพยาบาล (transportation cost) และต้นทุนการที่ไม่สามารถทำงานได้เนื่องจากการเจ็บป่วย (productivity loss)

- Cost in case of no vaccination = cost of influenza,
- Cost of influenza = incidence rate of influenza \* (medical care cost + transportation cost + productivity loss),

**ต้นทุนค่ารักษาพยาบาล** ประกอบด้วยค่าใช้จ่ายส่วนที่เป็นการตรวจวินิจฉัยและค่ายา ซึ่งคิดเป็นต่อครั้งผู้ป่วยนอกและต่อครั้งของการรักษาแบบผู้ป่วยในและต้นทุนส่วนบริการพื้นฐานซึ่งคิดเป็นต่อครั้งผู้ป่วยนอกและต่อวันนอนผู้ป่วยใน

- Medical cost for Influenza OPD = ancillary cost per OPD visit + routine service cost per OPD visits
- Medical cost for Influenza inpatient pneumonia = ancillary cost per admission + (routine service cost per admission day \* average length of stay)

**ต้นทุนค่าเดินทาง** ใช้ข้อมูลจากการสำรวจอนามัยและสวัสดิการของสำนักงานสถิติแห่งชาติ แต่เนื่องจากฐานข้อมูลนี้ไม่มีข้อมูลการวินิจฉัยอย่างละเอียดทำให้ไม่สามารถคัดกรองเฉพาะผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่ได้ ดังนั้นจึงต้องใช้ข้อมูลค่าเดินทางเฉลี่ยของทุกโรคนอกจากนี้ข้อมูลค่าใช้จ่ายในการเดินทางมีการสำรวจเฉพาะกรณีผู้ป่วยในเท่านั้น ดังนั้นจึงได้มีการตั้งสมมติฐานว่าการเดินทางสำหรับการใช้บริการผู้ป่วยนอกคิดเป็น 25% ของกรณีผู้ป่วยใน

**ต้นทุนการสูญเสียจากการไม่ได้ทำงาน** เป็นผลการคำนวณของจำนวนวันที่ไม่สามารถทำงานได้และต้นทุนการสูญเสียจากการไม่ได้ทำงานต่อวัน สำหรับกรณีเด็กและผู้สูงอายุได้สมมติฐานว่าต้องมีผู้ดูแล 1 คน ต้นทุนการสูญเสียจากการไม่ได้ทำงานจึงเป็นต้นทุนของผู้ดูแล ในขณะที่ผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่ ต้นทุนการสูญเสียจากการไม่ได้ทำงานเป็นการสูญเสียจากการไม่ได้ทำงานของตัวเอง จำนวนวันที่ไม่ได้ทำงานกรณีผู้ป่วยนอกใช้ข้อมูลจากจำนวนวันเฉลี่ยของการไม่ได้ทำงานกรณีที่มีการเจ็บป่วยและต้องทำการรักษาพยาบาลแบบผู้ป่วยนอก จำนวนวันที่ไม่สามารถทำงานได้กรณีผู้ป่วยในคิดเป็นผลรวมของจำนวนวันที่ต้องนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลและจำนวนวันที่ต้องพักฟื้นที่บ้านภายหลังจากออกจากโรงพยาบาล โดยที่จำนวนวันนี้สมมติว่าเป็นครึ่งหนึ่งของจำนวน วันที่นอนรักษาตัวที่โรงพยาบาล จำนวนวันเหล่านี้มีการวิเคราะห์เป็นรายกลุ่มอายุ 20 กลุ่มอายุ ส่วนมูลค่าความสูญเสียจากการไม่ได้ทำงานกำหนดไว้ว่ามีค่าอยู่ระหว่าง 100, 200, 300, 500 และ 1,000 บาทต่อวัน

**ต้นทุนของกรณีให้วัคซีน** ประกอบด้วยต้นทุนการให้วัคซีนและต้นทุนของโรคที่ยังเหลืออยู่

■  $\text{Cost in case of vaccination} = \text{cost of influenza vaccination} + \text{left-over cost of influenza},$

**ต้นทุนของการให้วัคซีน** ประกอบด้วยต้นทุนวัคซีน ต้นทุนการบริหารจัดการวัคซีนและต้นทุนการทำการให้วัคซีน

■  $\text{Cost of influenza vaccination} = \text{cost of vaccine} + \text{cost of purchasing and delivery of vaccine} + \text{cost of vaccinating process}$

**ต้นทุนของโรค** ที่ยังเหลืออยู่เท่ากับหนึ่งลบประสิทธิภาพของการให้วัคซีนคูณกับต้นทุนของโรค

■  $\text{Left-over cost of influenza} = (1 - \text{effectiveness}) * \text{cost of influenza}$

ทั้งนี้ข้อมูลต้นทุนจะถูกปรับเป็นมูลค่า ณ ปี 2549 โดยที่ค่ารักษาพยาบาลจะปรับด้วยดัชนีราคาผู้บริโภคหมวดค่าตรวจรักษาและค่ายา ส่วนค่าเดินทางจะปรับด้วยดัชนีราคาผู้บริโภคหมวดพาหนะ การขนส่งและการสื่อสาร (พาณิชย์, กระทรวง, 2550)

### ความครอบคลุม

ต้นทุนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลนี้ครอบคลุมเฉพาะส่วนการป่วยด้วยไข้หวัดใหญ่รักษาแบบผู้ป่วยนอกด้วยอาการนำคือ Influenza like illness (ใช้ตามคำจำกัดความขององค์การอนามัยโลกซึ่งประกอบด้วยไข้สูงกว่า 38 องศาเซลเซียส และมีอาการไอหรือเจ็บคอ) และการเจ็บป่วยแบบผู้ป่วยในด้วยปอดอักเสบ ทั้งนี้มีการทบทวนยืนยันด้วยผลทางห้องปฏิบัติการ เช่น cell culture หรือ PCR test กรณีปอดอักเสบต้องมีผลยืนยันด้วยผลเอกซเรย์ปอด รายละเอียดการคัดกรองผู้ป่วยพบได้ในงานของ (Simmerman et al, 2006) ทั้งนี้ไม่ได้ครอบคลุมผู้ป่วยที่มาด้วยอาการแสดงอื่น เช่น หูอักเสบ ตาอักเสบ เป็นต้น นอกจากนี้ การวิเคราะห์นี้ไม่ได้ครอบคลุมถึงต้นทุนกรณีที่มีการเสียชีวิตเนื่องจากข้อมูลทางระบาดวิทยาที่เก็บรวบรวมจากจังหวัดสระแก้วและชัยภูมิในปี 2003-2004 นั้นไม่พบอัตราการตายจากไข้หวัดใหญ่ที่ชัดเจน

### มุมมองของการวิเคราะห์

การวิเคราะห์นี้ทำในสองมุมมองได้แก่ มุมมองของสังคม (social perspective) และมุมมองของประกันสุขภาพ (Health Insurance perspective) ในมุมมองของสังคมการวิเคราะห์ต้นทุนจะคำนึงถึงต้นทุนรวมทุกด้านในขณะที่มุมมองของประกันสุขภาพจะให้ความสนใจเฉพาะต้นทุนที่เกี่ยวข้องกับการรักษาพยาบาล ดังนั้นต้นทุนของโรคในมุมมองของประกันสุขภาพจะไม่รวมต้นทุนค่าเดินทางซึ่งมักจ่ายโดยผู้ป่วยและค่าสูญเสียโอกาสในการทำงานซึ่งเป็นการสูญเสียจากผู้ป่วย นายจ้างหรือจากสังคมเป็นหลัก

**แหล่งข้อมูล****ตารางที่ 6.3 ข้อมูลและแหล่งข้อมูลที่ใช้ในการวิเคราะห์**

| ข้อมูล                                                                                                 | แหล่งข้อมูล                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ข้อมูลระบาดวิทยา</b>                                                                                |                                                                                                              |
| ■ อัตราการมารับการรักษาผู้ป่วยนอกด้วยไข้หวัดใหญ่ตามอายุ                                                | Thai-USA collaboration (TUC) active surveillance study 2003-2004,                                            |
| ■ อัตราการมารับการรักษาผู้ป่วยในด้วยปอดอักเสบจากไข้หวัดใหญ่ตามอายุ                                     | Thai-USA collaboration (TUC) active surveillance study 2003-2004,                                            |
| ■ วันนอนเฉลี่ยของผู้ป่วยในด้วยปอดอักเสบจากไข้หวัดใหญ่ตามอายุ                                           | Thai-USA collaboration (TUC) active surveillance study 2003-2004,                                            |
| <b>ต้นทุนการรักษาพยาบาล</b>                                                                            |                                                                                                              |
| ■ ต้นทุนการตรวจวินิจฉัยและค่ายาของไข้หวัดใหญ่ตามอายุ                                                   | ข้อมูลฐานผู้ป่วยในปี 2547 และผู้ป่วยนอกปี 2545 ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติตามรหัส ICD ที่เกี่ยวข้อง* |
| ■ ต้นทุนบริการพื้นฐานต่อครั้งผู้ป่วยนอกและต่อวันนอนของผู้ป่วยใน                                        | ฐานข้อมูลค่าใช้จ่ายตามแบบรายงาน 11 รง. 5 ของกระทรวงสาธารณสุข ฐานข้อมูลปี 2547                                |
| <b>ต้นทุนค่าเดินทาง</b>                                                                                |                                                                                                              |
| ■ กรณีผู้ป่วยนอก                                                                                       | การสำรวจอนามัยและสวัสดิการของสำนักงานสถิติแห่งชาติ ปี 2548 โดยสมมติว่าเป็น 25% ของกรณีผู้ป่วยใน*             |
| ■ กรณีผู้ป่วยใน                                                                                        | การสำรวจอนามัยและสวัสดิการของสำนักงานสถิติแห่งชาติ ปี 2548*                                                  |
| <b>ต้นทุนสูญเสียจากการไม่ได้ทำงาน</b>                                                                  |                                                                                                              |
| ■ กรณีผู้ป่วยนอก                                                                                       | การสำรวจอนามัยและสวัสดิการของสำนักงานสถิติแห่งชาติ ปี 2548*                                                  |
| ■ กรณีผู้ป่วยในเท่ากับจำนวนวันนอนในโรงพยาบาลบวกกับจำนวนวันพักฟื้นที่บ้าน (ครึ่งหนึ่งวันนอนในโรงพยาบาล) | Thai-USA collaboration (TUC) active surveillance study 2003-2004,                                            |
| ■ ค่าสูญเสียจากการไม่ได้ทำงาน(บาทต่อวัน)                                                               | ค่าสมมติอยู่ระหว่าง 100, 200, 300, 500 และ 1,000 บาทต่อวัน                                                   |
| <b>ราคาวัคซีน</b>                                                                                      | กำหนดราคาวัคซีนอยู่ระหว่าง 100, 150, 200, 250, และ 300 บาทต่อโดส**                                           |
| <b>ค่าใช้จ่ายในการบริหารจัดการและขนส่งวัคซีน</b>                                                       | ข้อมูลประมาณการจากแผนการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค (EPI program) กรมควบคุมโรค*                                 |

## แหล่งข้อมูล

ตารางที่ 6.3 ข้อมูลและแหล่งข้อมูลที่ใช้ในการวิเคราะห์ (ต่อ)

| ข้อมูล                                                                                           | แหล่งข้อมูล                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ประสิทธิผลของวัคซีนในการป้องกันโรค                                                               | National Institute for Clinical Excellence (United Kingdom)                                                                                                                                     |
|                                                                                                  | การศึกษาในกลุ่มวัยทำงาน พบว่าวัคซีนลดอัตราการป่วยได้ 26% (สมศักดิ์ ไชยวัฒน์และคณะ)*                                                                                                             |
|                                                                                                  | A stratified, randomized, double blind control trial of 635 elderly (60 years up) found that, with influenza vaccination, the relative risk of ILI was reduced by 56%, (Praditsuwan et al 2005) |
| ดัชนีราคาผู้บริโภคส่วนค่าตรวจรักษาและค่ายา และดัชนีราคาผู้บริโภคหมวดพาหนะ การขนส่ง และการสื่อสาร | กระทรวงพาณิชย์ (2550)                                                                                                                                                                           |

### หมายเหตุ

\* ข้อมูลจากการศึกษาของ วิธนา (2550)

\*\* ราคาขายวัคซีนในต่างประเทศอยู่ระหว่าง 3-9 USD ต่อโดส หรือเท่ากับ 120-360 บาทต่อโดส คิดอัตราแลกเปลี่ยน 40 บาทต่อ USD ราคาวัคซีนไข้หวัดใหญ่ที่มีขายในประเทศไทย ข้อมูลปี 2549 ราคาขายจากบริษัทวัคซีนต่ำสุด (minimum) เท่ากับ 167 บาทต่อโดส ราคาสูงสุด (Maximum) 412 บาทต่อโดส และราคาเฉลี่ย (mean) 287 บาทต่อโดส ประมาณว่าถ้ามีการผลิตวัคซีนเอง ราคาวัคซีนที่ไม่รวมค่าการตลาดจะอยู่ที่ 30% ของราคาขายจากบริษัทวัคซีน ราคาวัคซีนที่กรมควบคุมโรคได้จัดซื้อได้กล่าวถึงแล้วในบทที่ 2

## ผลการศึกษา

จากการวิเคราะห์พบว่าโรคไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลทำให้เกิดต้นทุนเฉลี่ย (บาทต่อคน) กับประชากรในกลุ่มอายุต่างๆ นั้นแตกต่างกัน เช่นสำหรับหากทัศนที่ต้นทุนค่าวัคซีน 150 บาทต่อโดส ต้นทุนการไม่ได้ทำงาน 200 บาทต่อวัน และประสิทธิผลของวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลได้ 70% (ตารางที่ 6.4) ต้นทุนกรณีที่ไม่ให้วัคซีนสำหรับประชากรอายุ 6 เดือนหรือน้อยกว่าเท่ากับ 139 บาทต่อคนสำหรับมุมมองของประกันสุขภาพ และ 164 บาทต่อคนสำหรับมุมมองสังคม ต้นทุนจากมุมมองสังคมมีค่าสูงกว่าจากมุมมองประกันสุขภาพเนื่องจากการคิดคำนวณต้นทุนจากการไม่ได้ทำงานเนื่องจากตัวผู้ป่วยเองหรือผู้ดูแลในกรณีที่ผู้ป่วยเป็นเด็กหรือผู้สูงอายุ ในกรณีที่มีการให้วัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลต้นทุนนี้มีค่าเท่ากับ 325 บาทต่อคน และ 333 บาทต่อคนจากมุมมองประกันสุขภาพและมุมมองสังคมตามลำดับ เมื่อพิจารณาต้นทุนส่วนต่างของกรณีที่ให้และไม่ให้วัคซีนพบว่า ต้นทุนส่วนต่างเท่ากับ 186 บาทต่อคนจากมุมมองประกันสุขภาพและ 168 บาทต่อคนจากมุมมองสังคม ต้นทุนส่วนต่างนี้หมายความว่า การให้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลกับประชากรกลุ่มอายุ 6 เดือนหรือน้อยกว่านี้จากมุมมองของประกันสุขภาพจะต้องใช้ทรัพยากรเพิ่มเติมขึ้นเท่ากับ 186 บาทต่อคนของประชากร หรือจากมุมมองของสังคมไทยแล้วจะต้องมีการใช้ทรัพยากรเพิ่มขึ้นเท่ากับ 168 บาทต่อคน สาเหตุที่ต้นทุนส่วนต่างจากมุมมองประกันสุขภาพมีค่าสูงกว่าจากมุมมองของสังคมเนื่องจากไม่ได้มีการรวมส่วนประหยัจากการลดการสูญเสียจากการไม่ได้ทำงานเข้าไปในการคิดคำนวณของมุมมองประกันสุขภาพ

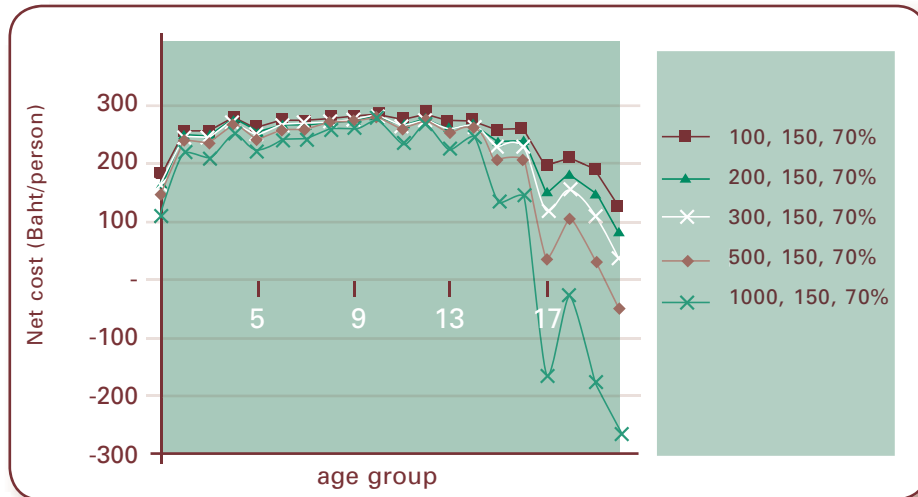
ในกรณีที่ต้นทุนส่วนต่างยังมีค่าน้อยหมายถึงว่าต้องใช้ทรัพยากรเพิ่มเติมจำนวนน้อยในการให้วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล ถ้าต้นทุนส่วนต่างมีค่าเป็นลบหมายถึงการให้วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลจะทำให้เกิดการประหยัดทรัพยากร ในทางตรงกันข้ามถ้าต้นทุนส่วนต่างยังมีค่าเป็นบวกและมีค่าสูงหมายความว่าต้องใช้ทรัพยากรเพิ่มเติมจำนวนมากในการให้วัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล ถ้าเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มอายุต่างๆกันสังคมควรจะลงทุนให้วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลกับกลุ่มอายุที่มีต้นทุนส่วนต่างต่ำที่สุดก่อนแล้วเรียงตามลำดับขึ้นมา

**ตารางที่ 6.4** ต้นทุนกรณีให้วัคซีน กรณีไม่ให้วัคซีน และต้นทุนส่วนต่างของกรณีที่ให้และไม่ให้วัคซีนใช้วัคซีนของกลุ่มอายุต่างๆ จากทัศนคติต้นทุนค่าวัคซีน 150 บาทต่อโดส ต้นทุนการไม่ได้ทำงาน 200 บาทต่อวัน และประสิทธิผลของวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลได้ 70% (หน่วย: บาทต่อราย)

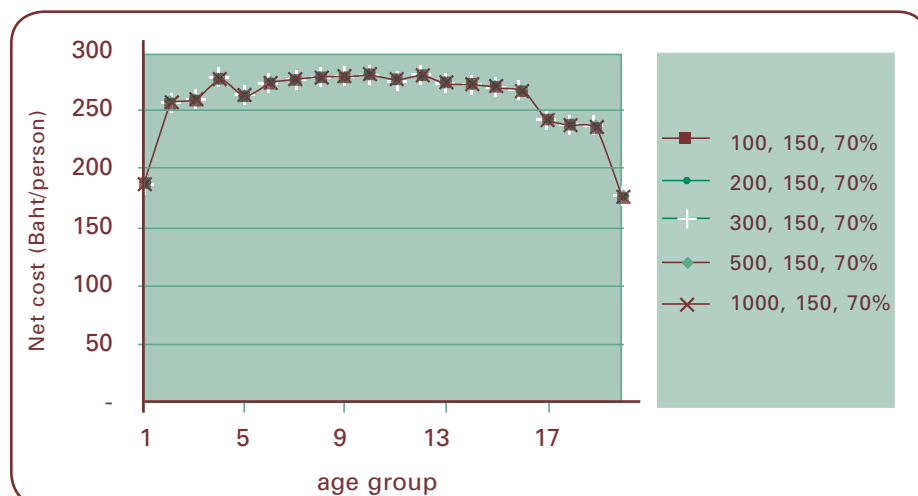
| กลุ่มอายุ     | กรณีให้วัคซีน      |             | กรณีไม่ให้วัคซีน   |             | ต้นทุนส่วนต่าง     |             |
|---------------|--------------------|-------------|--------------------|-------------|--------------------|-------------|
|               | มุมมองประกันสุขภาพ | มุมมองสังคม | มุมมองประกันสุขภาพ | มุมมองสังคม | มุมมองประกันสุขภาพ | มุมมองสังคม |
| 1. < 6 เดือน  | 325                | 333         | 139                | 164         | 186                | 168         |
| 2. 6-12 เดือน | 295                | 299         | 39                 | 52          | 256                | 247         |
| 3. 1-2 ปี     | 294                | 299         | 35                 | 52          | 259                | 247         |
| 4. 2-3 ปี     | 286                | 288         | 9                  | 17          | 277                | 271         |
| 5. 3-5 ปี     | 292                | 297         | 29                 | 44          | 263                | 252         |
| 6. 5-9 ปี     | 288                | 291         | 14                 | 26          | 273                | 265         |
| 7. 10-14 ปี   | 286                | 290         | 11                 | 24          | 276                | 266         |
| 8. 15-19 ปี   | 285                | 288         | 6                  | 15          | 279                | 273         |
| 9. 20-24 ปี   | 285                | 287         | 6                  | 13          | 279                | 274         |
| 10. 25-29 ปี  | 284                | 285         | 4                  | 7           | 280                | 278         |
| 11. 30-34 ปี  | 286                | 290         | 10                 | 24          | 276                | 266         |
| 12. 35-39 ปี  | 285                | 287         | 6                  | 11          | 279                | 276         |
| 13. 40-44 ปี  | 287                | 292         | 13                 | 29          | 274                | 263         |
| 14. 45-49 ปี  | 288                | 291         | 15                 | 25          | 273                | 266         |
| 15. 50-54 ปี  | 289                | 302         | 20                 | 62          | 269                | 240         |
| 16. 55-59 ปี  | 291                | 302         | 25                 | 63          | 265                | 239         |
| 17. 60-64 ปี  | 302                | 338         | 61                 | 183         | 240                | 155         |
| 18. 65-69 ปี  | 303                | 327         | 66                 | 147         | 237                | 181         |
| 19. 70-74 ปี  | 305                | 341         | 71                 | 192         | 233                | 149         |
| 20. >= 75 ปี  | 330                | 370         | 157                | 288         | 173                | 82          |

เมื่อวิเคราะห์ด้วยจากทัศนคติต่างๆซึ่งมีการปรับต้นทุนการไม่ได้ทำงานตั้งแต่ 100 - 1,000 บาทต่อวัน (รูปที่ 6.3 ก รูปที่ 6.3 ข และตารางที่ 6.5) ราคาวัคซีนใช้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลช่วงระหว่าง 100-300 บาทต่อโดส (รูปที่ 6.4 และตารางที่ 6.6) และประสิทธิผลของการป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล 30-90% (รูปที่ 6.5 และตารางที่ 6.7)

**รูปที่ 6.3 ก** ต้นทุนส่วนต่างของกรณีที่ให้และไม่ให้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามกลุ่มอายุต่างๆ (บาทต่อราย) จากมุมมองสังคม ของฉกทศน์ ต้นทุนค่าวัคซีน 150 บาทต่อโดส ต้นทุนการไม่ได้ทำงาน 100, 200, 300, 500 และ 1,000 บาทต่อวัน และประสิทธิผล ของวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลได้ 70%



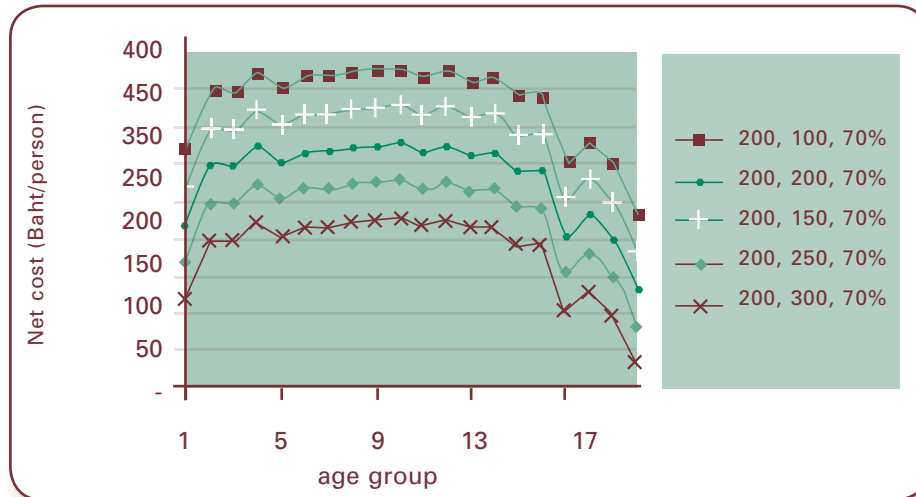
**รูปที่ 6.3 ข** ต้นทุนส่วนต่างของกรณีที่ให้และไม่ให้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามกลุ่มอายุต่างๆ (บาทต่อราย) จากมุมมองประกัน สุขภาพ ของฉกทศน์ ต้นทุนค่าวัคซีน 150 บาทต่อโดส ต้นทุนการไม่ได้ทำงาน 100, 200, 300, 500 และ 1,000 บาทต่อวัน และ ประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลได้ 70%



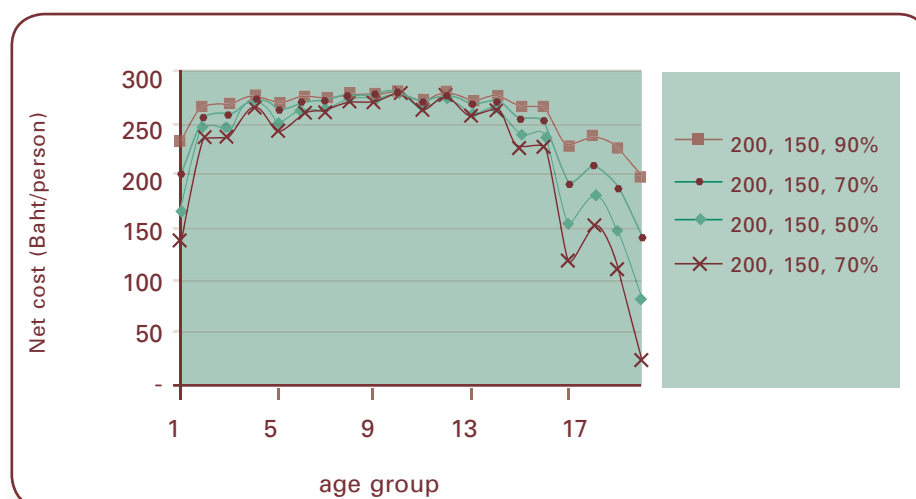
ตารางที่ 6.5 ต้นทุนส่วนต่างของกรณีที่ให้และไม่ให้วัคซีนเข็มใหญ่ตามกลุ่มอายุต่างๆ (บาทต่อราย) จากมุมมองประกันสุขภาพและมุมมองสังคม ของ ฉากทัศน์ ต้นทุนค่าวัคซีน 150 บาทต่อโดส ต้นทุนการไม่ได้ทำงาน 100, 200, 300, 500 และ 1,000 บาทต่อวัน และประสิทธิผลของวัคซีนป้องกันโรคเข็มใหญ่ตามฤดูกาลได้ 70%

| กลุ่มอายุ     | ต้นทุนการไม่ได้ทำงาน (บาทต่อวัน) |                 |                            |                 |                            |                 |                            |                 |                            |                 |
|---------------|----------------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|
|               | 100 บาทต่อวัน                    |                 | 200 บาทต่อวัน              |                 | 300 บาทต่อวัน              |                 | 500 บาทต่อวัน              |                 | 1,000 บาทต่อวัน            |                 |
|               | มุมมอง<br>ประกัน<br>สุขภาพ       | มุมมอง<br>สังคม | มุมมอง<br>ประกัน<br>สุขภาพ | มุมมอง<br>สังคม | มุมมอง<br>ประกัน<br>สุขภาพ | มุมมอง<br>สังคม | มุมมอง<br>ประกัน<br>สุขภาพ | มุมมอง<br>สังคม | มุมมอง<br>ประกัน<br>สุขภาพ | มุมมอง<br>สังคม |
| 1. <6 เดือน   | 186                              | 176             | 186                        | 168             | 186                        | 160             | 186                        | 160             | 186                        | 106             |
| 2. 6-12 เดือน | 256                              | 251             | 256                        | 247             | 256                        | 243             | 256                        | 243             | 256                        | 214             |
| 3. 1-2 ปี     | 259                              | 252             | 259                        | 247             | 259                        | 242             | 259                        | 242             | 259                        | 205             |
| 4. 2-3 ปี     | 277                              | 274             | 277                        | 271             | 277                        | 269             | 277                        | 269             | 277                        | 251             |
| 5. 3-5 ปี     | 263                              | 257             | 263                        | 252             | 263                        | 247             | 263                        | 247             | 263                        | 214             |
| 6. 5-9 ปี     | 273                              | 269             | 273                        | 265             | 273                        | 261             | 273                        | 261             | 273                        | 235             |
| 7. 10-14 ปี   | 276                              | 271             | 276                        | 266             | 276                        | 262             | 276                        | 262             | 276                        | 232             |
| 8. 15-19 ปี   | 279                              | 276             | 279                        | 273             | 279                        | 270             | 279                        | 270             | 279                        | 252             |
| 9. 20-24 ปี   | 279                              | 276             | 279                        | 274             | 279                        | 272             | 279                        | 272             | 279                        | 258             |
| 10. 25-29 ปี  | 280                              | 279             | 280                        | 278             | 280                        | 278             | 280                        | 278             | 280                        | 271             |
| 11. 30-34 ปี  | 276                              | 271             | 276                        | 266             | 276                        | 262             | 276                        | 262             | 276                        | 230             |
| 12. 35-39 ปี  | 279                              | 277             | 279                        | 276             | 279                        | 274             | 279                        | 274             | 279                        | 262             |
| 13. 40-44 ปี  | 274                              | 268             | 274                        | 263             | 274                        | 258             | 274                        | 258             | 274                        | 221             |
| 14. 45-49 ปี  | 273                              | 269             | 273                        | 266             | 273                        | 262             | 273                        | 262             | 273                        | 239             |
| 15. 50-54 ปี  | 269                              | 253             | 269                        | 240             | 269                        | 226             | 269                        | 226             | 269                        | 132             |
| 16. 55-59 ปี  | 265                              | 252             | 265                        | 239             | 265                        | 227             | 265                        | 227             | 265                        | 142             |
| 17. 60-64 ปี  | 240                              | 195             | 240                        | 155             | 240                        | 116             | 240                        | 116             | 240                        | -160            |
| 18. 65-69 ปี  | 237                              | 207             | 237                        | 181             | 237                        | 155             | 237                        | 155             | 237                        | - 27            |
| 19. 70-74 ปี  | 233                              | 188             | 233                        | 149             | 233                        | 109             | 233                        | 109             | 233                        | - 168           |
| 20. ≥75 ปี    | 173                              | 125             | 173                        | 82              | 173                        | 38              | 173                        | 38              | 173                        | - 265           |

**รูปที่ 6.4** ต้นทุนส่วนต่างของกรณีที่ให้และไม่ให้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามกลุ่มอายุต่างๆ (บาทต่อราย) จากมุมมองสังคมของ  
จากทัศน ต้นทุนค่าวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล 100, 150, 200, 250 และ 300 บาทต่อโดสต้นทุนการไม่ได้ทำงาน 200 บาทต่อวัน  
และประสิทธิผลของวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลได้ 70%



**รูปที่ 6.5** ต้นทุนส่วนต่างของกรณีที่ให้และไม่ให้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามกลุ่มอายุต่างๆ (บาทต่อราย) จากมุมมองสังคมของ  
จากทัศน ต้นทุนค่าวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล 150 บาทต่อโดส ต้นทุนการไม่ได้ทำงาน 200 บาทต่อวันและประสิทธิผลของ  
วัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลได้ 30%, 50%, 70% และ 90%



ตารางที่ 6.6 ต้นทุนส่วนต่างของกรณีที่ให้และไม่ให้วัคซีนใช้หวัดใหญ่ตามกลุ่มอายุต่างๆ (บาทต่อราย) จากมุมมองประกันสุขภาพและมุมมองสังคม ของ ฉากทัศน์ ต้นทุนค่าวัคซีนใช้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล 100, 150, 200, 250 และ 300 บาทต่อโดส ต้นทุนการไม่ได้ทำงาน 200 บาทต่อวัน และประสิทธิผลของวัคซีนป้องกันโรคใช้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลได้ 70%

| กลุ่มอายุ     | ต้นทุนการไม่ได้ทำงาน (บาทต่อวัน) |                 |                            |                 |                            |                 |                            |                 |                            |                 |
|---------------|----------------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|
|               | 100 บาท                          |                 | 150 บาท                    |                 | 200 บาท                    |                 | 250 บาท                    |                 | 300 บาท                    |                 |
|               | มุมมอง<br>ประกัน<br>สุขภาพ       | มุมมอง<br>สังคม | มุมมอง<br>ประกัน<br>สุขภาพ | มุมมอง<br>สังคม | มุมมอง<br>ประกัน<br>สุขภาพ | มุมมอง<br>สังคม | มุมมอง<br>ประกัน<br>สุขภาพ | มุมมอง<br>สังคม | มุมมอง<br>ประกัน<br>สุขภาพ | มุมมอง<br>สังคม |
| 1. < 6 เดือน  | 136                              | 118             | 186                        | 168             | 236                        | 218             | 286                        | 268             | 336                        | 318             |
| 2. 6-12 เดือน | 206                              | 197             | 256                        | 247             | 306                        | 297             | 356                        | 347             | 406                        | 397             |
| 3. 1-2 ปี     | 209                              | 197             | 259                        | 247             | 309                        | 297             | 359                        | 347             | 409                        | 397             |
| 4. 2-3 ปี     | 227                              | 221             | 277                        | 271             | 327                        | 321             | 377                        | 371             | 427                        | 421             |
| 5. 3-5 ปี     | 213                              | 202             | 263                        | 252             | 313                        | 302             | 363                        | 352             | 413                        | 402             |
| 6. 5-9 ปี     | 223                              | 215             | 273                        | 265             | 323                        | 315             | 373                        | 365             | 423                        | 415             |
| 7. 10-14 ปี   | 226                              | 216             | 276                        | 266             | 326                        | 316             | 376                        | 366             | 426                        | 416             |
| 8. 15-19 ปี   | 229                              | 223             | 279                        | 273             | 329                        | 323             | 379                        | 373             | 429                        | 423             |
| 9. 20-24 ปี   | 229                              | 224             | 279                        | 274             | 329                        | 324             | 379                        | 374             | 429                        | 424             |
| 10. 25-29 ปี  | 230                              | 228             | 280                        | 278             | 330                        | 328             | 380                        | 378             | 430                        | 428             |
| 11. 30-34 ปี  | 226                              | 216             | 276                        | 266             | 326                        | 316             | 376                        | 366             | 426                        | 416             |
| 12. 35-39 ปี  | 229                              | 226             | 279                        | 276             | 329                        | 326             | 379                        | 376             | 429                        | 426             |
| 13. 40-44 ปี  | 224                              | 213             | 274                        | 263             | 324                        | 313             | 374                        | 363             | 424                        | 413             |
| 14. 45-49 ปี  | 223                              | 216             | 273                        | 266             | 323                        | 316             | 373                        | 366             | 423                        | 416             |
| 15. 50-54 ปี  | 219                              | 190             | 269                        | 240             | 319                        | 290             | 369                        | 340             | 419                        | 390             |
| 16. 55-59 ปี  | 215                              | 189             | 265                        | 239             | 315                        | 289             | 365                        | 339             | 415                        | 389             |
| 17. 60-64 ปี  | 190                              | 105             | 240                        | 155             | 290                        | 205             | 340                        | 255             | 390                        | 305             |
| 18. 65-69 ปี  | 187                              | 131             | 237                        | 181             | 287                        | 231             | 337                        | 281             | 387                        | 331             |
| 19. 70-74 ปี  | 183                              | 99              | 233                        | 149             | 283                        | 199             | 333                        | 249             | 383                        | 299             |
| 20. ≥ 75 ปี   | 123                              | 32              | 173                        | 82              | 223                        | 132             | 273                        | 182             | 323                        | 232             |

**ตารางที่ 6.7** ต้นทุนส่วนต่างของกรณีที่ให้และไม่ให้วัคซีนใช้ทั่วโลกตามกลุ่มอายุต่างๆ (บาทต่อราย) จากมุมมองประกันสุขภาพและมุมมองสังคม ของ ฉากทัศน์ ต้นทุนค่าวัคซีนใช้ทั่วโลกตามฤดูกาล 150 บาทต่อโดส ต้นทุนการไม่ได้ทำงาน 200 บาทต่อวัน และประสิทธิผลของวัคซีนป้องกันโรคใช้ทั่วโลกตามฤดูกาลได้ 30%, 50%, 70% และ 90%

| กลุ่มอายุ     | ประสิทธิผลของวัคซีนในการป้องกันใช้ทั่วโลกตามฤดูกาล |             |                    |             |                    |             |                    |             |
|---------------|----------------------------------------------------|-------------|--------------------|-------------|--------------------|-------------|--------------------|-------------|
|               | 30%                                                |             | 50%                |             | 70%                |             | 90%                |             |
|               | มุมมองประกันสุขภาพ                                 | มุมมองสังคม | มุมมองประกันสุขภาพ | มุมมองสังคม | มุมมองประกันสุขภาพ | มุมมองสังคม | มุมมองประกันสุขภาพ | มุมมองสังคม |
| 1. < 6 เดือน  | 242                                                | 234         | 214                | 201         | 186                | 168         | 158                | 135         |
| 2. 6-12 เดือน | 272                                                | 268         | 264                | 257         | 256                | 247         | 248                | 237         |
| 3. 1-2 ปี     | 273                                                | 268         | 266                | 257         | 259                | 247         | 252                | 237         |
| 4. 2-3 ปี     | 281                                                | 278         | 279                | 275         | 277                | 271         | 275                | 268         |
| 5. 3-5 ปี     | 274                                                | 270         | 269                | 261         | 263                | 252         | 257                | 243         |
| 6. 5-9 ปี     | 279                                                | 275         | 276                | 270         | 273                | 265         | 270                | 260         |
| 7. 10-14 ปี   | 280                                                | 276         | 278                | 271         | 276                | 266         | 274                | 262         |
| 8. 15-19 ปี   | 281                                                | 279         | 280                | 276         | 279                | 273         | 278                | 270         |
| 9. 20-24 ปี   | 281                                                | 279         | 280                | 277         | 279                | 274         | 278                | 272         |
| 10. 25-29 ปี  | 282                                                | 281         | 281                | 280         | 280                | 278         | 280                | 277         |
| 11. 30-34 ปี  | 280                                                | 276         | 278                | 271         | 276                | 266         | 274                | 262         |
| 12. 35-39 ปี  | 282                                                | 280         | 280                | 278         | 279                | 276         | 278                | 273         |
| 13. 40-44 ปี  | 279                                                | 275         | 277                | 269         | 274                | 263         | 272                | 257         |
| 14. 45-49 ปี  | 279                                                | 276         | 276                | 271         | 273                | 266         | 270                | 261         |
| 15. 50-54 ปี  | 277                                                | 265         | 273                | 252         | 269                | 240         | 265                | 227         |
| 16. 55-59 ปี  | 276                                                | 264         | 271                | 252         | 265                | 239         | 260                | 227         |
| 17. 60-64 ปี  | 265                                                | 228         | 253                | 192         | 240                | 155         | 228                | 119         |
| 18. 65-69 ปี  | 263                                                | 239         | 250                | 210         | 237                | 181         | 224                | 151         |
| 19. 70-74 ปี  | 262                                                | 226         | 248                | 187         | 233                | 149         | 219                | 110         |
| 20. ≥ 75 ปี   | 236                                                | 197         | 205                | 139         | 173                | 82          | 142                | 24          |

พบว่าเมื่อพิจารณาจากต้นทุนส่วนต่างในมุมมองของสังคมกลุ่มอายุเป้าหมายที่มีต้นทุนส่วนต่างต่ำสุดในการให้วัคซีนป้องกันโรคใช้ทั่วโลกตามฤดูกาล (กลุ่มที่มีลำดับความสำคัญของการให้วัคซีนสูง) 5 อันดับได้แก่ กลุ่มอายุมากกว่า 75 ปี ขึ้นไป รองลงมาได้แก่กลุ่มอายุ 70-74 ปี กลุ่มอายุ 60-64 ปี กลุ่มน้อยกว่า 6 เดือน และกลุ่มอายุ 65-69 ปี ตามลำดับ กลุ่มที่มีต้นทุนส่วนต่างสูงสุด (กลุ่มอายุที่มีความสำคัญน้อยที่สุด) 5 อันดับได้แก่ กลุ่มอายุ 25-29 ปี 35-39 ปี 20-24 ปี 15-19 ปี และ 2-3 ปี ตามลำดับ ทั้งนี้ลำดับอาจมีความแตกต่างกันเล็กน้อยตามฉากทัศน์ต่างๆ ทั้งนี้การวิเคราะห์เป็นการวิเคราะห์ภาพรวมของแต่ละกลุ่มอายุไม่ได้วิเคราะห์แยกประชากรที่มีภาวะเสี่ยงด้านอื่นๆ เช่นโรคเรื้อรัง ภาวะภูมิคุ้มกันของร่างกายต่ำ เป็นต้น

### อภิปรายผลการศึกษา

ปัจจัยด้านต้นทุนการไม่ได้ทำงาน(บาทต่อวัน) ต้นทุนค่าวัคซีน(บาทต่อโดส) และประสิทธิผลของวัคซีนในการป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลที่ใช้ในการกำหนดฉากทัศน์ต่าง ๆ นั้นมีผลต่อต้นทุนส่วนต่างในลักษณะแตกต่างกัน(ตารางที่ 6.8) โดยต้นทุนการไม่ได้ทำงานและประสิทธิผลของการป้องกันโรคที่มีค่าสูงจะทำให้ต้นทุนส่วนต่างลดลง ในขณะที่ต้นทุนค่าวัคซีนที่มีค่าสูงจะเพิ่มต้นทุนส่วนต่างขึ้น ดังได้กล่าวแล้วข้างต้นต้นทุนส่วนต่างบ่งชี้ถึงปริมาณทรัพยากรเพิ่มเติมที่ต้องใช้ในการดำเนินการให้วัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลแก่กลุ่มอายุเป้าหมายต่างๆ

**ตารางที่ 6.8** ผลของต้นทุนการไม่ได้ทำงาน ต้นทุนค่าวัคซีน และประสิทธิผลของวัคซีนในการป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล ต่อต้นทุนส่วนต่าง

|                                    | ค่าสูง              | ค่าต่ำ              |
|------------------------------------|---------------------|---------------------|
| ต้นทุนการไม่ได้ทำงาน               | ลดต้นทุนส่วนต่าง    | เพิ่มต้นทุนส่วนต่าง |
| ต้นทุนค่าวัคซีน                    | เพิ่มต้นทุนส่วนต่าง | ลดต้นทุนส่วนต่าง    |
| ประสิทธิผลของวัคซีนในการป้องกันโรค | ลดต้นทุนส่วนต่าง    | เพิ่มต้นทุนส่วนต่าง |

ในอีกด้านหนึ่ง ต้นทุนส่วนต่าง (net cost) มีความสัมพันธ์กับต้นทุนที่ประหยัดได้ (offset cost) และต้นทุนของการให้วัคซีน (cost of influenza vaccination) ได้ดังนี้

$$\text{ต้นทุนส่วนต่าง} = \text{ต้นทุนของการให้วัคซีน} - \text{ต้นทุนที่ประหยัดได้}$$

$$\text{Net cost} = \text{cost of influenza vaccination} - \text{offset cost}$$

ต้นทุนที่ประหยัดได้จะขึ้นอยู่กับประสิทธิผลของวัคซีนในการป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่และต้นทุนของโรคไข้หวัดใหญ่ โดยที่ต้นทุนการไม่ได้ทำงานจะมีผลต่อต้นทุนของโรคไข้หวัดใหญ่ ในขณะที่ต้นทุนค่าวัคซีนจะมีผลโดยตรงต่อต้นทุนการให้วัคซีน

ผลการวิเคราะห์ข้างต้นใช้เป็นข้อมูลในการจัดลำดับความสำคัญของกลุ่มอายุต่างๆ ในการให้วัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล เมื่อเรียงกลุ่มอายุที่มีความสำคัญจากมากสุดไปยังน้อยที่สุดตามข้อมูลต้นทุนส่วนต่างแล้ววิเคราะห์ต่อไปว่าหากค่อยๆ เพิ่มการให้วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลแก่กลุ่มอายุตามลำดับความสำคัญที่ละกลุ่มแล้ว การดำเนินการให้วัคซีนตั้งแต่กลุ่มที่สำคัญที่สุดจนถึงกลุ่มอายุนั้นๆ จะครอบคลุมประชากรเป็นสัดส่วนเท่าไรของประชากรไทยทั้งหมด คิดเป็นต้นทุนการให้วัคซีน มูลค่าต้นทุนประหยัด และต้นทุนส่วนต่างมูลค่าเท่าไร คิดเป็นสัดส่วนเท่าไรของต้นทุนการให้วัคซีนทั้งหมด ต้นทุนประหยัดทั้งหมด และต้นทุนส่วนต่างทั้งหมดเมื่อดำเนินการตั้งแต่กลุ่มแรกถึงกลุ่มอายุนั้นๆ ทั้งนี้ภายใต้ฉากทัศน์คือต้นทุนค่าวัคซีน 150 บาทต่อโดส ต้นทุนการไม่ได้ทำงาน 200 บาทต่อวัน และประสิทธิผลของวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลได้ 70% และเป็นการวิเคราะห์จากมุมมองของสังคม (ตารางที่ 6.9 และรูปที่ 6.6)

การให้วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลแก่กลุ่มอายุที่มีลำดับความสำคัญสูงสุดซึ่งได้แก่กลุ่มอายุ 75 ปีหรือมากกว่าเพียงกลุ่มเดียว พบว่าจะครอบคลุมประชากร 1.5 ล้านคนหรือ 2.2% ของประชากรไทยทั้งหมด ดังนั้นจะใช้ต้นทุนในการให้วัคซีนกับกลุ่มนี้เท่ากับ 414 ล้านบาท การให้วัคซีนจะทำให้เกิดต้นทุนส่วนประหยัดเป็นมูลค่า 294 ล้านบาทหรือ 14.4% ของต้นทุนส่วนประหยัดทั้งหมด เมื่อพิจารณาทั้งต้นทุนการให้วัคซีนหักลบด้วยต้นทุนส่วนประหยัด การให้วัคซีนแก่กลุ่มอายุ 75 ปีหรือมากกว่านี้ จะต้องการใช้ทรัพยากรเพิ่มเติมทั้งหมดเท่ากับ 119 ล้านบาทหรือ 0.7% ของกรณีที่ให้วัคซีนแก่ประชากรไทยทุกกลุ่มอายุ

นอกจากนี้การวิเคราะห์เพิ่มเติม (ไม่ได้แสดงตารางผลในที่นี้) พบว่าถ้าต้นทุนค่าวัคซีนรวมทั้งค่าใช้จ่ายในการขนส่งและแจกจ่ายวัคซีนลดลงเหลือ 150 บาทต่อหนึ่งคน ต้นทุนการไม่ได้ทำงาน 200 บาทต่อวันและประสิทธิผลของวัคซีนเท่ากับ 70% พบว่าการให้วัคซีนในประชากรอายุตั้งแต่ 75 ปีขึ้นไปนั้นต้นทุนส่วนต่างในมุมมองของสังคมมีค่าเป็นลบ กล่าวคือการให้วัคซีนในกลุ่มนี้มีผลประโยชน์คืนให้กับสังคมมากกว่าค่าใช้จ่ายที่ใช้ในการให้วัคซีนดังกล่าว การลงทุนให้วัคซีนสำหรับกลุ่มที่มีลำดับความสำคัญสูงสุด 5 กลุ่มแรกจะใช้ทรัพยากรเพิ่มเติมเพียง 98 ล้านบาทสำหรับประชากร 7.3 ล้านคนโดยจะครอบคลุมค่าใช้จ่ายที่ประหยัดได้ถึง 49% ของค่าใช้จ่ายที่คาดว่าจะประหยัดได้จากการให้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลกับประชากรทุกกลุ่ม ดังนั้นมาตรการในการลดต้นทุนวัคซีนรวมถึงการบริหารจัดการแจกจ่ายวัคซีนจะมีความสำคัญมากในการพิจารณาดำเนินการให้วัคซีนกับประชากรกลุ่มใดบ้าง

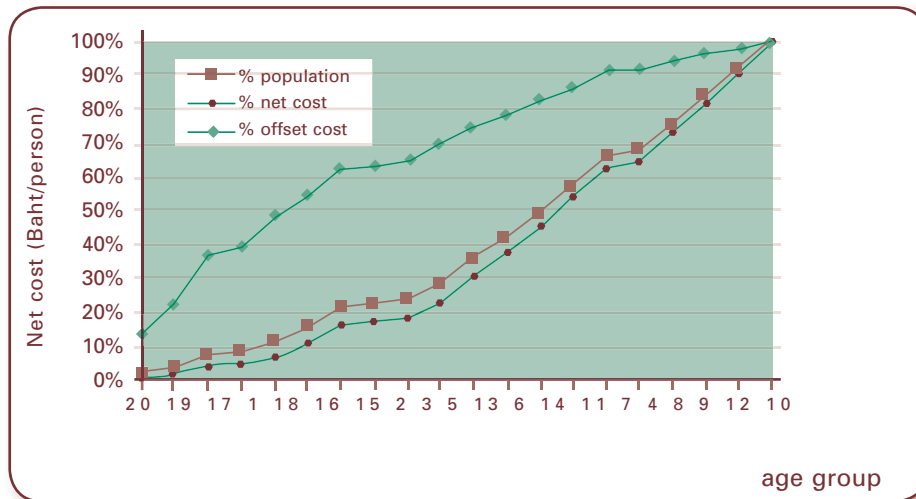
**ตารางที่ 6.9** จำนวนประชากร ต้นทุนการให้วัคซีน ค่าใช้จ่ายที่ประหยัดได้กรณีให้วัคซีน และต้นทุนส่วนต่างของกรณีให้วัคซีนและไม่ให้วัคซีนใช้วัคซีนเข็มใหญ่ตามฤดูกาล เรียงตามลำดับความสำคัญของกลุ่มอายุที่ควรจะได้รับวัคซีนโดย วิเคราะห์จากมุมมองทางสังคม ฉากทัศน์ ต้นทุนค่าวัคซีน 150 บาทต่อโดส ต้นทุนการไม่ได้ทำงาน 200 บาทต่อวัน และประสิทธิผลของวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลได้ 70%

| ลำดับความสำคัญ | กลุ่มอายุ  | จำนวนประชากรแต่ละกลุ่มอายุ (ล้านคน) | จำนวนประชากรสะสม* (ล้านคน) | ต้นทุนการให้วัคซีน (บาท/คน) | ต้นทุนรวมการให้วัคซีน (ล้านบาท) | %ต้นทุนรวมการให้วัคซีน* | ค่าใช้จ่ายที่ประหยัดได้ (บาท/คน) | รวมค่าใช้จ่ายที่ประหยัดได้ (ล้านบาท) | %ค่าใช้จ่ายที่ประหยัดได้* | ต้นทุนส่วนต่าง (บาท/คน) | ต้นทุนส่วนต่าง (ล้านบาท) | %ต้นทุนส่วนต่าง* |
|----------------|------------|-------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------|
| 1              | => 75 ปี   | 1.461                               | 1.461                      | 283                         | 414                             | 2.2%                    | 201.54                           | 294                                  | 14.4%                     | 82                      | 119                      | 0.7%             |
| 2              | 70-74 ปี   | 1.334                               | 2.794                      | 283                         | 378                             | 4.3%                    | 134.50                           | 179                                  | 23.1%                     | 149                     | 198                      | 1.9%             |
| 3              | 60-64 ปี   | 2.215                               | 5.009                      | 283                         | 627                             | 7.7%                    | 128.08                           | 284                                  | 36.9%                     | 155                     | 344                      | 4.0%             |
| 4              | < 6 เดือน  | 0.508                               | 5.517                      | 283                         | 144                             | 8.5%                    | 115.06                           | 58                                   | 39.8%                     | 168                     | 85                       | 4.6%             |
| 5              | 65-69 ปี   | 1.813                               | 7.330                      | 283                         | 514                             | 11.2%                   | 102.58                           | 186                                  | 48.8%                     | 181                     | 328                      | 6.5%             |
| 6              | 55-59 ปี   | 2.856                               | 10.186                     | 283                         | 809                             | 15.6%                   | 43.94                            | 125                                  | 54.9%                     | 239                     | 683                      | 10.7%            |
| 7              | 50-54 ปี   | 3.789                               | 13.975                     | 283                         | 1,073                           | 21.4%                   | 43.38                            | 164                                  | 63.0%                     | 240                     | 909                      | 16.2%            |
| 8              | 6-12 เดือน | 0.508                               | 14.483                     | 283                         | 144                             | 22.2%                   | 36.32                            | 18                                   | 63.9%                     | 247                     | 125                      | 17.0%            |
| 9              | 1-2 ปี     | 0.936                               | 15.418                     | 283                         | 265                             | 23.7%                   | 36.15                            | 34                                   | 65.5%                     | 247                     | 231                      | 18.4%            |
| 10             | 3-5 ปี     | 2.740                               | 18.158                     | 283                         | 776                             | 27.9%                   | 31.12                            | 85                                   | 69.7%                     | 252                     | 691                      | 22.6%            |
| 11             | 40-44 ปี   | 5.257                               | 23.415                     | 283                         | 1,489                           | 35.9%                   | 20.35                            | 107                                  | 74.9%                     | 263                     | 1,382                    | 31.1%            |
| 12             | 5-9 ปี     | 3.932                               | 27.348                     | 283                         | 1,114                           | 42.0%                   | 18.27                            | 72                                   | 78.4%                     | 265                     | 1,042                    | 37.4%            |
| 13             | 45-49 ปี   | 4.734                               | 32.082                     | 283                         | 1,341                           | 49.2%                   | 17.66                            | 84                                   | 82.4%                     | 266                     | 1,257                    | 45.1%            |
| 14             | 30-34 ปี   | 5.464                               | 37.546                     | 283                         | 1,548                           | 57.6%                   | 16.83                            | 92                                   | 86.9%                     | 266                     | 1,456                    | 53.9%            |
| 15             | 10-14 ปี   | 5.193                               | 42.739                     | 283                         | 1,471                           | 65.6%                   | 16.80                            | 87                                   | 91.2%                     | 266                     | 1,384                    | 62.4%            |
| 16             | 2-3 ปี     | 1.012                               | 43.751                     | 283                         | 287                             | 67.1%                   | 11.93                            | 12                                   | 91.8%                     | 271                     | 275                      | 64.0%            |
| 17             | 15-19 ปี   | 5.244                               | 48.995                     | 283                         | 1,485                           | 75.2%                   | 10.24                            | 54                                   | 94.4%                     | 273                     | 1,432                    | 72.8%            |
| 18             | 20-24 ปี   | 5.318                               | 54.313                     | 283                         | 1,506                           | 83.3%                   | 8.91                             | 47                                   | 96.7%                     | 274                     | 1,459                    | 81.7%            |
| 19             | 35-39 ปี   | 5.517                               | 59.830                     | 283                         | 1,563                           | 91.8%                   | 7.62                             | 42                                   | 98.7%                     | 276                     | 1,521                    | 90.9%            |
| 20             | 25-29 ปี   | 5.353                               | 65.183                     | 283                         | 1,516                           | 100.0%                  | 4.81                             | 26                                   | 100%                      | 278                     | 1,491                    | 100.0%           |
| รวม            |            | 65.183                              |                            |                             | 18,464                          |                         |                                  | 2,052                                |                           |                         | 16,412                   |                  |

หมายเหตุ \* คิดจำนวนหรือ % สะสมจากกลุ่มอายุที่มีลำดับความสำคัญสูงสุดจนถึงกลุ่มอายุนั้น

ในขณะที่การให้วัคซีนแก่กลุ่มอายุที่มีลำดับความสำคัญสูงสุด 5 อันดับแรก ได้แก่ อายุมากกว่า 75 ปี ขึ้นไป กลุ่มอายุ 70-74 ปี กลุ่มอายุ 60-64 ปี กลุ่มน้อยกว่า 6 เดือน และกลุ่มอายุ 65-69 ปี พบว่า หากกลุ่มอายุนี้นรวมกันประมาณ 7.33 ล้านคนหรือครอบคลุม 11.2% ประชากรทั้งหมดและต้นทุนการให้วัคซีนเท่ากับ 2,076 ล้านบาท และจะทำให้เกิดต้นทุนส่วนประหยัด 1,002 ล้านบาทหรือ 48.8% ของต้นทุนส่วนประหยัดทั้งหมด เมื่อพิจารณาทั้งต้นทุนการให้วัคซีนและต้นทุนส่วนประหยัดพบว่า การให้วัคซีนแก่กลุ่มอายุทั้งห้ากลุ่มนี้จะต้องใช้ทรัพยากรเพิ่มเติมเป็นจำนวน 1,075 ล้านบาท หรือเท่ากับ 6.5% ของทรัพยากรเพิ่มเติมที่ต้องใช้ทั้งหมดกรณีให้วัคซีนกับประชากรทุกคน

**รูปที่ 6.6** เปอร์เซ็นต์สะสมต้นทุนส่วนต่างทั้งหมด เปอร์เซ็นต์สะสมของต้นทุนที่ประหยัดได้ทั้งหมด และเปอร์เซ็นต์สะสมของประชากรเรียงตามลำดับความสำคัญของกลุ่มอายุต่างๆ



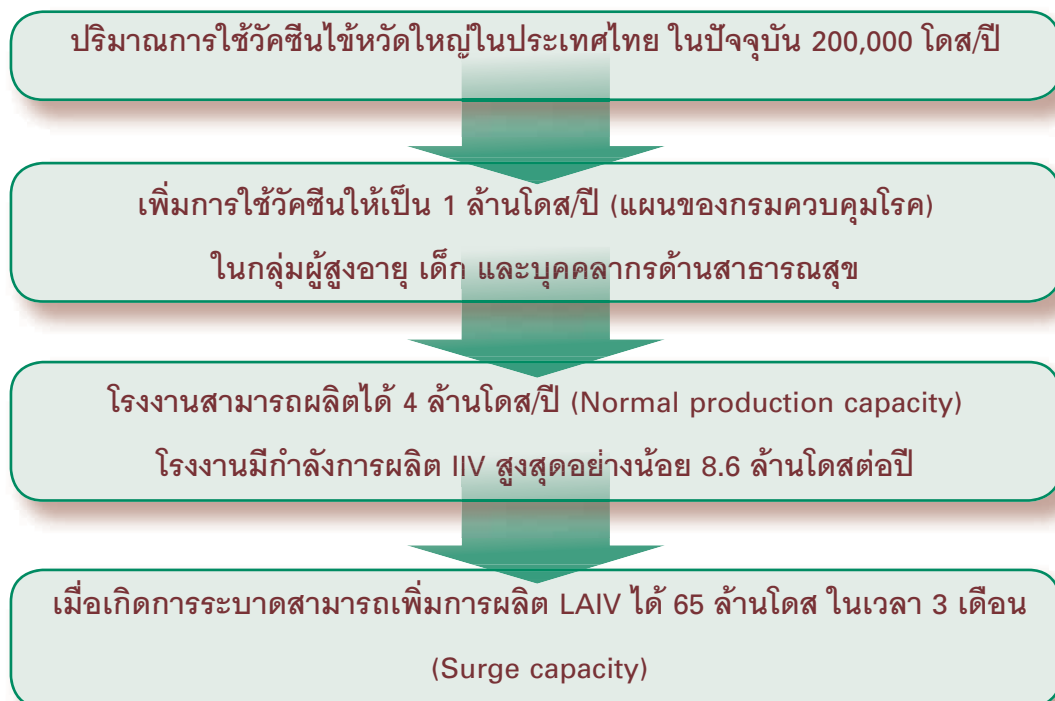
#### การขยายความครอบคลุม (Phasing of extending coverage)

เพื่อรองรับปริมาณวัคซีนที่โรงงานแห่งใหม่จะผลิตได้ จำเป็นต้องมีการเพิ่มปริมาณการให้วัคซีนให้ทั่วถึงตามฤดูกาลของประเทศ ซึ่งพบว่าในปัจจุบันมีการให้วัคซีนให้ทั่วถึงตามฤดูกาลอยู่ที่ประมาณ 200,000-400,000 โดส/ปี ซึ่งนับเป็นจำนวนที่น้อยมากเมื่อเทียบกับประชากรไทยทั้งหมดกว่า 65 ล้านคน จากการวิเคราะห์ตามตารางที่ 6.1 พบว่าการตั้งเป้าเพื่อผลิตวัคซีนในครอบคลุมประชากรคนไทยทุกคนในระยะเวลา 3 เดือนนั้น ขนาดเล็กที่สุดของโรงงานที่จะรองรับการผลิตดังกล่าวได้ต้องมีขนาดกำลังการผลิตวัคซีนเชื้อตายสูงสุดขนาด 8.6 ล้านโดสต่อปี ถ้ามีสมมติฐานว่ากำลังการผลิตวัคซีนให้ทั่วถึงตามฤดูกาลของโรงงานดังกล่าวอยู่ที่ประมาณ 50% หรือเท่ากับ 4.3 ล้านโดสต่อปีเพื่อรักษาศักยภาพในการผลิตในภาวะฉุกเฉินไว้ได้ หมายความว่าจำเป็นต้องมีแผนขยายการให้วัคซีนให้ทั่วถึงตามฤดูกาลให้มีปริมาณอย่างน้อย 4.3 ล้านโดสต่อปี ในปัจจุบันกรมควบคุมโรคมีแผนที่จะเพิ่มการให้วัคซีนให้ทั่วถึงตามฤดูกาลให้เป็น 1 ล้านโดสต่อปีโดยเริ่มต้นที่กลุ่มเจ้าหน้าที่สาธารณสุขและการแพทย์ และอาจจะขยายไปยังผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนหากเกิดการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ นอกจากการพิจารณาให้วัคซีนตามปัจจัยเสี่ยงแล้ว ข้อมูลการวิเคราะห์ข้างต้นจะเป็นประโยชน์ในการใช้ปัจจัยอื่นเช่นอายุเข้ามาพิจารณาจัดลำดับการให้วัคซีน การขยายการให้วัคซีนอาจเป็นในรูปที่ 6.7 ทั้งนี้ต้องเข้าใจความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณการให้วัคซีนให้ทั่วถึงตามฤดูกาล กำลังสูงสุดของการผลิตวัคซีนให้ทั่วถึงตามฤดูกาล และกำลังการผลิตวัคซีนให้ทั่วถึงตามฤดูกาลเมื่อเกิดการระบาดใหญ่ว่ามีความสัมพันธ์ที่เกี่ยวข้องกัน

ข้อมูลจากการวิเคราะห์นี้สามารถใช้ประกอบเพื่อการพิจารณาให้วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลกับประชากรกลุ่มอายุต่างๆ การจัดลำดับความสำคัญของกลุ่มอายุต่างๆได้พิจารณาจากทรัพยากรที่ต้องใช้และการประหยัดทรัพยากรที่เกิดขึ้นเป็นหลัก ส่วนการพิจารณาให้วัคซีนจนถึงกลุ่มอายุใดนั้นขึ้นอยู่กับปริมาณทรัพยากรที่มีอยู่เป็นสำคัญ การยิ่งขยายจำนวนกลุ่มอายุเป้าหมาย

เพื่อให้วัคซีนออกมากเพียงพอจะต้องใช้ทรัพยากรเพิ่มเติมเป็นจำนวนมากขึ้นอย่างรวดเร็ว และเนื่องจากการให้วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลนี้ต้องมีการให้ทุกปี ดังนั้นปริมาณทรัพยากรเพิ่มเติมเพื่อบำรุงการให้วัคซีนนี้จึงเป็นทรัพยากรที่ต้องใช้ทุกปี การให้วัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลเพื่อป้องกันกลุ่มประชากรที่มีลำดับความสูงสุดเพียงห้าอันดับแรกนั้นต้องใช้ทรัพยากรมากกว่างบประมาณที่ต้องใช้ในการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันพื้นฐานของประเทศในแต่ละปี ดังนั้นการตัดสินใจเชิงนโยบายในการกำหนดกลุ่มเป้าหมายเพื่อให้วัคซีนนั้นต้องพิจารณาอย่างรอบคอบและต้องคำนึงถึงผลกระทบทางการเงินด้านสาธารณสุขอย่างรอบด้านทั้งในระยะสั้นและระยะยาวด้วย

รูปที่ 6.7 ตัวอย่างการขยายปริมาณการใช้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ประจำปีของประเทศไทย



### 6.5 บทสรุปเรื่องขนาดของกำลังการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่

ในบทนี้ได้เสนอแนวคิดในการพิจารณาขนาดกำลังการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ทั้งกรณีรองรับการระบาดใหญ่และกรณีการระบาดตามฤดูกาลบนพื้นฐานของหลักการเพื่อความมั่นคงปลอดภัยของชาติและประสิทธิภาพของการใช้ทรัพยากร การพิจารณา กำลังการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่กรณีระบาดใหญ่และกรณีตามฤดูกาลเป็นเรื่องที่ต้องคิดไปพร้อมกัน การแยกคิดภาพใดภาพหนึ่ง จะทำให้เกิดความไม่สมบูรณ์เนื่องจากการผลิตที่อ้างอิงอยู่บนหน่วยการผลิตเดียวกัน ในการพิจารณาขนาดกำลังการผลิต วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่กรณีระบาดใหญ่ในโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลผู้วิจัยได้นำเสนอปัจจัยต่างๆ เจ็ดปัจจัย ได้แก่ จำนวนประชากร เป้าหมายความครอบคลุมประชากร อัตราการสูญเสียวัคซีน จำนวนโดสของวัคซีนที่สามารถกระตุ้นให้เกิด ภูมิคุ้มกันได้ ความสามารถในการเพิ่มกำลังการผลิตเช่นการใช้แอนติเจนและชนิดของวัคซีนที่ผลิต ระยะเวลาที่ให้ได้ว่าวัคซีน ตามจำนวนที่ต้องการ และความสามารถในการขยายกำลังการผลิตจากภาวะปกติไปสู่กำลังการผลิตสูงสุด จากการวิเคราะห์ พบว่าเพื่อผลิตวัคซีนเชื้อตายให้ครอบคลุมประชากรไทยทุกคนคนละ 2 โดสในเวลา 3 เดือนถ้าใช้เทคโนโลยีการผลิตด้วย adjuvants ที่ดีที่สุดในปัจจุบันจะต้องเตรียมโรงงานที่มีกำลังการผลิตวัคซีนเชื้อตายสูงสุดถึง 43 ล้านโดสต่อปี แต่ถ้าปรับเปลี่ยนเป้าหมายเป็น วัคซีนเชื้อเป็นจำนวนหนึ่งโดสสำหรับประชากรไทยทุกคนในเวลา 3 เดือนจะต้องสร้างโรงงานซึ่งมีกำลังการผลิตวัคซีนเชื้อตาย (ใน ภาวะปกติ) ที่มีกำลังการผลิตสูงสุดประมาณ 8.6 ล้านโดสต่อปี ภายใต้เทคโนโลยีความรู้ที่มีอยู่จนถึงขณะนี้การก่อสร้างโรงงานที่มี กำลังการผลิตสูงสุดต่ำกว่านี้จะมีความเสี่ยงว่าจะไม่สามารถผลิตวัคซีนในภาวะฉุกเฉินให้เพียงพอกับประชากรไทยทุกคนได้อย่าง ทันทีทันใด

เมื่อพิจารณาด้านอุปทานการลงทุนการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ได้ให้ข้อมูลบางส่วนในเรื่องขนาดการลงทุนที่ประหยัดต่อขนาด จากข้อมูลที่ได้การลงทุนเฉลี่ยต่อโดสของวัคซีนด้วยเทคโนโลยีการผลิตโดยใช้ไข่ไก่ควรมีค่าไม่เกินประมาณ 2.5 เหรียญสหรัฐต่อโดสโดยที่ขนาดกำลังการผลิตประมาณ 10 - 20 ล้านโดส ด้วยข้อจำกัดของข้อมูลทำให้ไม่สามารถวิเคราะห์การประหยัดต่อขนาดในส่วนของการดำเนินงาน

ในส่วนของการพิจารณาขนาดกำลังการผลิตจากด้านประสิทธิภาพของการใช้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลตามหลักการวิเคราะห์เชิงเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขได้ให้ข้อมูลลำดับความสำคัญของกลุ่มอายุต่างๆที่ควรได้รับวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล ซึ่งพบว่าส่วนใหญ่จะเป็นกลุ่มผู้สูงอายุที่ควรได้รับวัคซีน ทั้งนี้การกำหนดว่าควรจะมีการให้วัคซีนกับประชากรกี่กลุ่มอายุครอบคลุมประชากรเท่าไรนั้นขึ้นกับจำนวนทรัพยากรที่มีเนื่องจากพบว่าผลได้จากการใช้วัคซีนนั้นมีค่าน้อยกว่าทรัพยากรที่ต้องใช้ไปในการใช้วัคซีน หรือกล่าวอย่างสั้นว่า ยิ่งให้วัคซีนมากยิ่งต้องใช้ทรัพยากรเพิ่มเติมมากขึ้น อย่างไรก็ตามถ้าสามารถผลิตวัคซีนได้เองในราคาประหยัดรวมถึงการจัดการแจกจ่ายวัคซีนอย่างมีประสิทธิภาพสูง มีโอกาสที่จะให้ทรัพยากรเพิ่มเติมเป็นจำนวนไม่มากนัก (ประมาณ 100 ล้านบาทต่อปี) ในการให้วัคซีนกับกลุ่มเป้าหมาย 5 กลุ่มแรก อย่างไรก็ตามเมื่อนำความสูญเสียที่อาจเกิดขึ้นในกรณีการระบาดใหญ่ของไข้หวัดใหญ่เข้ามาพิจารณา คาดว่าความสูญเสียดังกล่าวมีมูลค่ามากกว่าการลงทุนให้เกิดการใช้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลอย่างต่อเนื่อง

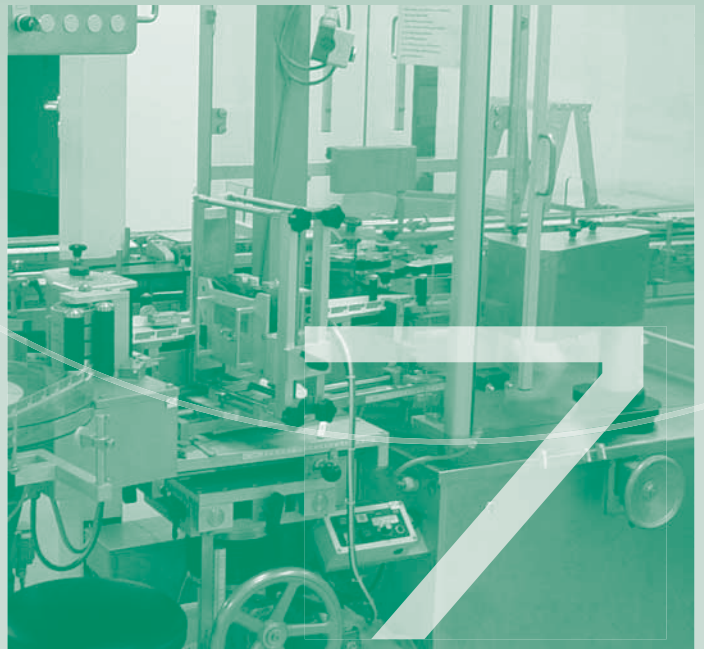
ในการวิเคราะห์ทั้งหมดมีข้อจำกัดหลายประการโดยเฉพาะด้านข้อมูล ดังนั้นผู้วิจัยได้กำหนดสมมติหลายประการในการวิเคราะห์ข้อมูลที่มีอยู่ การปรับสมมติฐานตามข้อเท็จจริงที่ทันสมัยในอนาคตจะให้ผลการวิเคราะห์ใกล้เคียงความเป็นจริงและมีประโยชน์ในการกำหนดนโยบายที่เหมาะสมต่อไป

## เอกสารอ้างอิง

- พาณิชนัย, กระทรวง. รายงานดัชนีราคาผู้บริโภคทั่วไปของประเทศไทย ปีฐาน 2545 .  
แหล่งที่มา: [http://www.indexpr.moc.go.th/price\\_present/TableIndexG\\_region\\_Y.asp?year\\_base=2545&table\\_name=cpig\\_index\\_country&Province\\_code=5&year=2549&nowpage=6](http://www.indexpr.moc.go.th/price_present/TableIndexG_region_Y.asp?year_base=2545&table_name=cpig_index_country&Province_code=5&year=2549&nowpage=6) [5 มกราคม 2550]
- ร่างรัฐธรรมนูญแห่งราชอาณาจักรไทย พุทธศักราช ๒๕๕๐. กรุงเทพมหานคร:  
โรงพิมพ์สำนักงานพระพุทธศาสนาแห่งชาติ, กรกฎาคม 2550.
- วิณา ภักดีศิริชัย. ต้นทุนทางเศรษฐศาสตร์ของโรคไข้หวัดใหญ่. วิทยานิพนธ์ปริญญาโทบริหารธุรกิจ, เศรษฐศาสตร์สาธารณสุข มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์. 2550.
- ศิริรัตน์ เตชะธวัช. สัมภาษณ์, 15 มกราคม 2550.
- ศุภมิตร ชุณหสวัณ. ผู้ทรงคุณวุฒิระดับ 10 (กรมควบคุมโรค). สัมภาษณ์, พฤษภาคม 2549.
- สาธารณสุข, กระทรวง. ควบคุมโรค, กรม. กลุ่มงานโรคติดต่อที่ป้องกันได้ด้วยวัคซีน. การสำรวจความครอบคลุมของการให้วัคซีน  
ขั้นพื้นฐานและวัคซีนโปลิโอในการรณรงค์ พ.ศ. 2546. กรุงเทพมหานคร: สำนักงานกิจการโรงพิมพ์ องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก.
- Bresson, J.L., Perronne, C., Launay, O., Gerdil, C., Saville, M., Wood, J., Hoschler, K., Zambon, M.C. Safety and immunogenicity of an inactivated split-virion influenza A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) vaccine: phase I randomised trial. The Lancet 367 (2006) :1657-1664.
- Condon, C. World Report A vaccine in 50 days?. The Lancet 366 (2005) :1686.
- Expedito, L. Perspective of Brazil on Pandemic Vaccine [presentation]. Global Pandemic Influenza Vaccine Action Plan: Moving Forward, 20 October 2006, Quebec, Canada.
- Lin, J. et al. Safety and immunogenicity of an inactivated adjuvanted whole-virion influenza A (H5N1) vaccine: a phase I randomised controlled trial. The Lancet 368 (2006) : 991-997.
- Lower, J. Paul-Ehrlich-Institut (Germany). Interview, 20 October 2006.
- Miguel, B.M. and Palacios, E. Pandemic influenza vaccine strategy in Mexico [presentation]. Global Pandemic Influenza Vaccine Action Plan: Moving Forward, 20 October 2006, Quebec, Canada.
- Praditsuwan R., Assantachai P., Wasi C., et al . The Efficacy and Effectiveness of Influenza Vaccination among Thai Elderly Persons Living in the Community. Journal of Medical Association Thai 88(2005):256-264.
- Schoub, B.D. and Martin, D.J. Influenza Pandemic Preparedness – A concept plan to prepare for the contingency of a Major global pandemic of influenza. Available from: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/southafricaplan.pdf> [15 January 2007]
- Simmerman, J. M., Lertindumrong, J., Dowell, S.F., Uyeki, T., Olsen, S.J., Chitaganpitch, M., Chunsatthiwat, S. and Tangcharoensathien, V. (2006) . The cost of influenza in Thailand. Vaccine 24 (Jan 2006):4417-4426.
- Stepheson, I. and Nicholson, K.G. Influenza: vaccination and treatment. European Respiratory Journal 17 (2001) :1282-1293.

## บทที่ 7 มาตรฐานการผลิตและกรอบกฎหมาย และระเบียบที่ควรพิจารณาในการขึ้นทะเบียน วัคซีนในภาวะฉุกเฉิน

- มาตรฐานการผลิตด้าน GMP  
(Good Manufacturing Practice)
- กรอบกฎหมายและระเบียบที่ควรพิจารณา  
ในการขึ้นทะเบียนวัคซีนในภาวะฉุกเฉิน  
(Fast Track Registration)



# บทที่ 7

## มาตรฐานการผลิต และกรอบกฎหมาย และระเบียบที่ควรพิจารณาในการขึ้นทะเบียนวัคซีน ในภาวะฉุกเฉิน

### บทที่ 7 มาตรฐานการผลิต และกรอบกฎหมายและระเบียบที่ควรพิจารณาในการขึ้นทะเบียนวัคซีนในภาวะฉุกเฉิน

7.1 มาตรฐานการผลิตด้าน GMP (Good Manufacturing Practice)

7.2 กรอบกฎหมายและระเบียบที่ควรพิจารณาในการขึ้นทะเบียนวัคซีนในภาวะฉุกเฉิน (Fast Track Registration)

#### 7.1 มาตรฐานการผลิตด้าน GMP (Good Manufacturing Practice)

##### 7.1.1 หลักการทั่วไป

ปัจจุบันสถานที่ผลิตยาแผนปัจจุบันทุกแห่งในประเทศไทยต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา (Good Manufacturing Practice, GMP) ที่ได้ประกาศและมีผลใช้บังคับเป็นกฎหมาย(1) แล้ว โดยหลักเกณฑ์ดังกล่าวได้พัฒนามาจากข้อแนะนำขององค์การอนามัยโลก (WHO Technical Report Series No. 823, 1992 ; Good Manufacturing Practice for Pharmaceutical Products) ที่มีเนื้อหาครอบคลุมเกี่ยวกับหลักเกณฑ์ทั่วไปของ GMP และหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการผลิตยาปราศจากเชื้อไว้ด้วยกัน

ต่อมาองค์การอนามัยโลกได้ทำการปรับปรุงหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการผลิตยาแผนปัจจุบันดังกล่าวใหม่ โดยได้ทำการปรับปรุงเป็น 2 ฉบับ กล่าวคือ

1. WHO Technical Report Series No. 902, 2002 ; Good manufacturing practices for sterile products เป็นหลักเกณฑ์เกี่ยวกับการผลิตยาปราศจากเชื้อ
2. WHO Technical Report Series No. 908, 2003 ; Good Manufacturing Practices for pharmaceutical products: main principles เป็นหลักเกณฑ์ทั่วไปของ GMP

สำหรับการผลิตวัคซีนซึ่งจัดเป็นยาชีววัตถุ นอกจากจะต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์ตามที่กล่าวมาแล้ว ยังจะต้องปฏิบัติตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยาชีววัตถุ ที่ได้พัฒนามาจากข้อแนะนำขององค์การอนามัยโลก WHO Technical Report Series No. 822, 1992 ; Good Manufacturing Practice for Biological Products ซึ่งได้ประกาศและมีผลบังคับใช้เป็นกฎหมายแล้วอีกด้วยเช่นกัน(2)

ขณะนี้มือสมัครที่มีชื่อว่า Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme หรือ PIC/S ซึ่งมีผลการดำเนินการด้าน GMP เป็นที่ยอมรับกันอย่างกว้างขวางในระดับสากล ดังจะเห็นได้จากขณะนี้สมาชิกอยู่ 29 ประเทศ ส่วนใหญ่เป็นประเทศที่ตั้งอยู่ในทวีปยุโรป ในขณะที่ประเทศสหรัฐอเมริกาได้ยื่นใบสมัครเข้าเป็นสมาชิกเมื่อวันที่ 16 กันยายน 2548 ทั้งนี้ การจะเข้าเป็นสมาชิกของ PIC/S ได้โดยปกติต้องใช้เวลาในการตรวจสอบประมาณ 3 ปี

สำหรับประเทศไทยนั้น สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ได้ยื่นใบสมัครเป็นสมาชิก PIC/S เมื่อวันที่ 24 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2549

หลักเกณฑ์ GMP ของ PIC/S มีชื่อว่า Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, PE 009-6, 5 April 2007 มีขอบเขต เนื้อหาและแนวคิดที่ค่อนข้างใกล้เคียงกับหลักเกณฑ์ GMP ขององค์การอนามัยโลก (WHO) ที่ได้ปรับปรุงใหม่ สิ่งที่แตกต่างกันน่าจะเป็นเรื่องของความน่าเชื่อถือ เนื่องจากการผ่านเข้าเป็นสมาชิก PIC/S ได้ หมายถึงหน่วยงานที่ทำหน้าที่ตรวจสอบประเมิน GMP สถานที่ผลิตยาของประเทศนั้นๆ ต้องผ่านการประเมินสมรรถนะจากทีมงานที่ได้รับการแต่งตั้งจากที่ประชุมของประเทศสมาชิก PIC/S ก่อน ในขณะที่ประเทศต่างๆที่ประกาศตัวว่านำเอาหลักเกณฑ์ GMP ขององค์การอนามัยโลกมาใช้ ไม่จำเป็นต้องผ่านการประเมินสมรรถนะจากองค์การอนามัยโลกก่อน นอกเสียจากว่าจะแสดงความจำเป็นในการขอรับการตรวจประเมิน Pre-qualification ด้านวัคซีนจากองค์การอนามัยโลก ซึ่งจะได้กล่าวถึงในรายละเอียดต่อไป

ในขณะเดียวกันยังมีเอกสารที่เป็นข้อแนะนำเกี่ยวกับการผลิตวัคซีนใช้หน่วยใหญ่ขององค์การอนามัยโลก (WHO) อีก 2 ฉบับ คือ WHO Technical Report Series 638, 1979; Annex 3 Requirements for influenza vaccine (inactivated) and for influenza vaccine (live) และ WHO Technical Report Series 927, 2005; Annex 3 Recommendations for the production and control of

influenza vaccines (inactivated) ส่วนการขนส่ง การกระจาย และการเก็บรักษาวัคซีนควรทำตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก ตามเอกสาร WHO Technical Report Series 937, 2006; Annex 5 Good distribution practices for pharmaceutical products และ WHO Technical Report Series 908, 2003; Annex 9 Guide to good storage practices for pharmaceuticals อีกด้วยเช่นกัน

### 7.1.2 การขอใบอนุญาตผลิตยาและหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิต (GMP Certificate)

ผู้ที่กำลังก่อตั้งโรงงานผลิตวัคซีนในประเทศไทย จะต้องแน่ใจว่าสามารถปฏิบัติตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา (GMP) ที่มีผลบังคับใช้เป็นกฎหมายตามที่ได้กล่าวมาแล้ว พร้อมทั้งต้องเข้าใจคุณลักษณะและคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์ที่ตนเองจะทำการผลิตก่อน จากนั้นจึงทำการยื่นขอรับใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบันและยื่นขอขึ้นทะเบียนตำรับยา โดยสามารถศึกษารายละเอียดได้จากเอกสารต่างๆ ที่เผยแพร่ไว้ใน website ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (<http://www.fda.moph.go.th>) ซึ่งมีขั้นตอนที่สำคัญ ดังนี้

1. การขอรับใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน
2. การขอรับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา
3. การขอรับหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิต (GMP Certificate) โดยผู้ผลิตจะต้องทำการผลิตยาตำรับที่ได้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับแล้วนั้น และต้องมีข้อมูล ดังนี้
  - 3.1 ผลการตรวจสอบความถูกต้องของกระบวนการผลิต (Process validation) ในขนาดรุ่นการผลิตที่เป็น Commercial batch size ไม่น้อยกว่าจำนวน 3 รุ่นการผลิต
  - 3.2 ผลการศึกษาความคงตัวของผลิตภัณฑ์นั้น (Stability study)
  - 3.3 จัดส่งแบบคำขอให้ตรวจประเมินสถานที่ผลิตยาแผนปัจจุบัน เพื่อออกหนังสือรับรองมาตรฐานการผลิต (GMP Certificate) และเอกสารต่างๆ ที่เกี่ยวข้องมาให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ดังนี้
    - สำเนาใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน
    - ข้อมูลแม่บทของสถานที่ผลิตยา (Plant Master File or Site Master File)
    - คู่มือคุณภาพ (Quality Manual)
    - บัญชีรายชื่อเอกสารมาตรฐานสำหรับวิธีการปฏิบัติ (List of SOPs)

### 7.1.3 มาตรฐาน GMP ของสถานที่ผลิตวัคซีน

ตามที่ได้กล่าวไปแล้วว่าหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา (GMP) ของประเทศไทยกำลังอยู่ระหว่างการปรับปรุงให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์ของ PIC/S มีชื่อว่า Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, PE 009 - 6, 5 April 2007 ดังนั้นผู้ผลิตจึงมีความจำเป็นต้องศึกษารายละเอียดจากเอกสารดังกล่าวให้เข้าใจ ในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะหลักการสำคัญๆ ดังนี้

#### 1. มาตรฐานด้านระดับความสะอาดของบริเวณผลิต

วัคซีนจัดว่าเป็นผลิตภัณฑ์ยาปราศจากเชื้อประเภทหนึ่ง ซึ่งตามหลักเกณฑ์ GMP กิจกรรมต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิตจะต้องทำในบริเวณที่สะอาด (Cleanroom) ตั้งแต่การขนย้ายหรือเคลื่อนย้ายวัสดุต่างๆ การเข้า-ออกของพนักงาน การเตรียมวัสดุสำหรับการบรรจุ การผสมยาและบรรจุยา เป็นต้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งวัคซีนส่วนใหญ่ไม่สามารถทำให้ปราศจากเชื้อได้ภายหลังการบรรจุ ดังนั้น กระบวนการผลิตต้องใช้เทคนิคการผลิตแบบปลอดเชื้อ (Aseptic process) ที่จำเป็นจะต้องมีความเข้มงวดในการควบคุมระดับการปนเปื้อนของฝุ่นผงและเชื้อจุลินทรีย์ในสภาพแวดล้อมของบริเวณที่ทำการผลิต เพื่อลดโอกาสเสี่ยงที่ผลิตภัณฑ์จะปนเปื้อนเชื้อจุลินทรีย์ ไพโรเจน และอนุภาคต่างๆ

ระดับความสะอาดของบริเวณผลิต (Cleanliness classification) จึงมีผลกระทบโดยตรงต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ ดังนั้น การออกแบบโครงสร้างอาคารสถานที่ผลิตจึงนับได้ว่า เป็นส่วนที่มีความสำคัญที่จะทำให้บริเวณต่างๆ มีระดับความสะอาดตามที่กำหนด ผู้ออกแบบ ผู้ก่อสร้าง ผู้ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการผลิตจึงจำเป็นต้องมีความรู้ ความเข้าใจในคุณสมบัติคุณลักษณะของผลิตภัณฑ์และกระบวนการผลิตเป็นอย่างดี ตลอดจนต้องศึกษาหลักการของ Cleanroom ให้มีความเข้าใจไปในทิศทางเดียวกัน

หน่วยงานต่างๆ ได้จัดทำหลักการและมาตรฐาน Cleanroom ของตนเองและประกาศใช้มาเป็นเวลานานแล้ว เช่น US Federal Standard 209E, Britain BS 5295, Japan JIS B 9920 เป็นต้น ทำให้เกิดความไม่สะดวกในการสื่อสารและอ้างอิง จึงได้มีความพยายามที่จะรวบรวมให้เป็นมาตรฐานเดียวกัน โดยหน่วยงาน The International Organization for Standardization ได้จัดทำเอกสารชื่อ Cleanrooms and associated controlled environments (ISO 14644) ขึ้น ซึ่งเป็นที่ยอมรับกันอย่างกว้างขวางทั้งในทวีปยุโรปและอเมริกา

ในขณะเดียวกัน มีความจำเป็นที่จะต้องศึกษาข้อแนะนำที่ระบุไว้ใน GMP Guideline ด้วย ว่า กิจกรรมใดต้องดำเนินการในบริเวณที่มีความสะอาดในระดับใด โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน GMP Guideline ของ PIC/S หรือของ US FDA หรือของ WHO ฉบับปัจจุบัน ได้กำหนดให้มีการตรวจสอบหรือวัดระดับความสะอาดของสภาพแวดล้อมบริเวณผลิตในสภาวะกำลังปฏิบัติงาน (in operation) ในขณะที่ GMP Guideline ของ WHO ฉบับเดิม ไม่ได้กล่าวถึงสภาวะกำลังปฏิบัติงาน (in operation) ไว้อย่างชัดเจน ทำให้เข้าใจว่าการตรวจสอบหรือวัดระดับความสะอาดของสภาพแวดล้อมบริเวณผลิต ให้ทำในสภาวะไม่มีการปฏิบัติงาน (at rest) นั้นเอง

## 2. Biosafety

การผลิตยาชีววัตถุ นอกจากจะต้องมีข้อกำหนดเป็นพิเศษในการควบคุมความเสี่ยงจากการปนเปื้อนของจุลินทรีย์ การปนเปื้อนของไฟโรเจนและอนุภาคต่างๆ แล้ว กระบวนการผลิตบางขั้นตอนเป็นกระบวนการที่ต้องใช้สารทางชีวภาพ เช่น การเพาะเลี้ยงเซลล์ การทำงานกับจุลินทรีย์ที่ก่อโรค หรือการสกัดแยกสารพิษจากสิ่งมีชีวิต เป็นต้น ซึ่งกระบวนการดังกล่าวจำเป็นต้องมีระบบป้องกันการปนเปื้อนจากสารพิษ จุลินทรีย์ก่อโรค ไวรัส และสารอื่นๆ ที่ใช้ในการผลิต มิให้เป็นอันตรายต่อผู้ปฏิบัติงาน หรือปนเปื้อนในระบบระบายน้ำ หรือกระจายในอากาศสู่สภาพแวดล้อมภายนอกอาคารการผลิต อันจะก่อให้เกิดปัญหาการแพร่กระจายของสารพิษหรือสารก่อโรคได้

โดยเฉพาะการออกแบบสภาพแวดล้อมและอุปกรณ์ที่ใช้ในการทำงานกับไวรัสไข้หวัดใหญ่ ซึ่งหน่วยงานหลายแห่งได้แนะนำให้ใช้หลักการของ Containment Laboratory – Biosafety Level 3 เช่น

- ผ้าเปดานที่มีรอยแยก จะต้องเชื่อมปิดให้สนิท เพื่อป้องกันสิ่งปนเปื้อนจากช่องว่างเหนือผ้าเปดาน
- หน่วยจัดการระบบอากาศ (Air-Handling Units) ต้องออกแบบให้มีความจำเพาะเจาะจงกับแต่ละพื้นที่ของบริเวณผลิตตามระดับความเสี่ยงของจุลินทรีย์หรือสารก่อโรค และไม่ควรให้มีการไหลเวียนอากาศออกจากบริเวณที่มีการทำงานกับสิ่งมีชีวิต ไปยังบริเวณอื่น ในกรณีที่มีการนำอากาศไหลเวียนกลับมาใช้ ต้องให้ไหลเวียนผ่านเฉพาะบริเวณที่มีการผลิตเดิมเท่านั้น
- การควบคุมความดันอากาศแบบบวก (Positive pressure) ควรใช้กับบริเวณที่ผลิตยาปราศจากเชื้อ (ไม่มีเชื้อจุลินทรีย์ที่มีชีวิตหรือเป็นอันตราย) และการควบคุมความดันอากาศแบบลบ (Negative pressure) ควรใช้กับพื้นที่เฉพาะที่มีการสัมผัสกับสารก่อโรค หรือเชื้อจุลินทรีย์ที่มีชีวิต เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการแพร่กระจาย
- บริเวณที่มีการควบคุมความดันอากาศแบบลบ (Negative pressure) หรือมีการใช้ตู้ที่ให้ความปลอดภัยทางชีวภาพ (Bio-safety Cabinets) สำหรับใช้ทำงานกับสารก่อโรคด้วยเทคนิคปราศจากเชื้อ ควรมีการล้อมรอบด้วยบริเวณสะอาดปราศจากเชื้อ ที่ใช้การควบคุมความดันแบบบวก (Positive pressure)

รายละเอียดต่างๆ เหล่านี้สามารถศึกษาเพิ่มเติมได้จากเอกสาร Laboratory biosafety manual, 3rd edition, 2004 ของ WHO หรือเอกสาร Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 4th edition, 1999 ของ US CDC&NIH เป็นต้น

## 3. การบริหารคุณภาพ (Quality Management)

การมีอาคารสถานที่และอุปกรณ์การผลิตที่ดีอย่างเดียว ยังไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดความเชื่อมั่นว่า ผลิตภัณฑ์ที่ผลิตได้จะมีคุณภาพมาตรฐาน และมีความปลอดภัย ผู้ผลิตจำเป็นจะต้องนำเอากระบวนการบริหารคุณภาพเข้ามาใช้เพื่อทำให้มีความมั่นใจว่า การผลิตผลิตภัณฑ์มีความเหมาะสมกับจุดมุ่งหมายการใช้ มีความถูกต้องตรงตามข้อกำหนดของทะเบียนตำรับยา และไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ใช้อื่นเนื่องมาจากมีความปลอดภัย มีคุณภาพ หรือประสิทธิผลไม่เพียงพอ

การจะบรรลุตามวัตถุประสงค์คุณภาพได้นั้น เป็นความรับผิดชอบของผู้บริหารระดับสูงและทุกคนในฝ่ายต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง ซึ่งจะต้องมีส่วนร่วมและมีความมุ่งมั่น เพื่อให้วัตถุประสงค์ของระบบคุณภาพประสบความสำเร็จได้อย่างน่าเชื่อถือ จะ

ต้องมีการวางแผนอย่างเข้าใจและนำไปปฏิบัติอย่างถูกต้องในระบบของการประกันคุณภาพ รวมถึงหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตและการควบคุมคุณภาพ จะต้องมีโอกาสและการตรวจติดตามอย่างมีประสิทธิภาพ มีทรัพยากรเพียงพอและมีบุคลากรที่มีความสามารถ มีอาคารสถานที่ เครื่องมือ และสิ่งอำนวยความสะดวกที่เหมาะสมและเพียงพอ

หลักการพื้นฐานของการประกันคุณภาพ หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตและการควบคุมคุณภาพจะมีการเชื่อมโยงและความสัมพันธ์ระหว่างกัน ในที่นี้จะขออธิบายถึงความสัมพันธ์และความสำคัญต่อการดำเนินการผลิตและการควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ยา ดังนี้

### 3.1 การประกันคุณภาพ (Quality Assurance)

การประกันคุณภาพเป็นกรอบแนวคิดแบบกว้างๆ ที่ครอบคลุมทุกอย่างที่มีผลต่อคุณภาพของผลิตภัณฑ์ เป็นผลรวมของการบริหารจัดการที่มีวัตถุประสงค์เพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์ยามีคุณภาพตามที่กำหนดและตรงตามวัตถุประสงค์การใช้ ดังนั้นการประกันคุณภาพจึงรวมถึงหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตและปัจจัยอื่นๆ ระบบของการประกันคุณภาพที่เหมาะสมจะต้องมั่นใจว่า

- ผลิตภัณฑ์มีการออกแบบและพัฒนาโดยคำนึงถึงข้อกำหนดของหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตและหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในห้องปฏิบัติการ
- กำหนดถึงการดำเนินการการผลิตและการควบคุมให้ชัดเจนและนำเอาหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตมาใช้
- กำหนดความรับผิดชอบในการบริหารจัดการให้ชัดเจน
- มีการจัดการสำหรับการผลิต มีการจัดหาและการใช้วัตถุดิบและวัสดุสำหรับการบรรจุอย่างถูกต้อง
- มีการควบคุมทุกอย่างที่เป็นของผลิตภัณฑ์ระหว่างผลิต และมีการควบคุมระหว่างการผลิต และมีการตรวจสอบความถูกต้อง
- ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปผ่านกระบวนการผลิตและตรวจสอบอย่างถูกต้องตามวิธีการปฏิบัติที่กำหนด
- ผลิตภัณฑ์จะนำไปจำหน่ายหรือส่งมอบไม่ได้ ถ้ายังไม่ผ่านการรับรองจากผู้มีอำนาจหน้าที่ว่ารุ่นการผลิตนั้น มีการผลิตและควบคุมอย่างถูกต้องตามทะเบียนตำรับยาและกฎเกณฑ์อื่นที่เกี่ยวข้องกับการผลิต การควบคุม และการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ยา
- มีการจัดการที่ดีเพื่อให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์มีการเก็บรักษา การจำหน่าย และการจัดการต่อไปอีกเพื่อให้มีคุณภาพตลอดอายุการใช้
- มีวิธีการปฏิบัติสำหรับการตรวจสอบตนเองและ/หรือการตรวจติดตามคุณภาพ ซึ่งปฏิบัติเป็นประจำเพื่อประเมินประสิทธิภาพและความเอาใจใส่ในระบบประกันคุณภาพ

### 3.2 หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตผลิตภัณฑ์ยา (Good Manufacturing Practice for Medical Products : GMP)

หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตเป็นส่วนหนึ่งของการประกันคุณภาพ ซึ่งจะทำให้มั่นใจว่าผลิตภัณฑ์มีการผลิตและควบคุมให้มีมาตรฐานคุณภาพอย่างสม่ำเสมอเหมาะสมกับจุดมุ่งหมายของการใช้และทะเบียนตำรับยาหรือข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์

หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตจะเกี่ยวข้องกับการดำเนินการผลิต และการควบคุมคุณภาพ ซึ่งข้อกำหนดพื้นฐานของ GMP มีดังนี้

- ทุกขั้นตอนของกระบวนการผลิตจะต้องถูกกำหนดอย่างชัดเจน มีการทบทวนอย่างเป็นระบบและแสดงให้เห็นว่ามีความสามารถที่จะผลิตผลิตภัณฑ์ยาให้มีคุณภาพตามที่กำหนดและถูกต้องตามข้อกำหนดได้อย่างสม่ำเสมอ
- ขั้นตอนทั่วทุกฤดูติของกระบวนการผลิต หรือการเปลี่ยนแปลงกระบวนการผลิตที่มีนัยสำคัญต้องผ่านการตรวจสอบความถูกต้องก่อน
- จัดให้มีสิ่งอำนวยความสะดวกที่จำเป็นให้ครอบคลุมหลักเกณฑ์ GMP รวมถึง
  - บุคลากรที่มีคุณสมบัติและผ่านการฝึกอบรมอย่างเหมาะสม

- มีสถานที่และเนื้อที่อย่างเพียงพอ
- มีเครื่องมือและสิ่งอำนวยความสะดวกที่เหมาะสม
- วัตถุประสงค์ ภาระงานบรรจุ และฉลากถูกต้อง
- วิธีการปฏิบัติและคำแนะนำที่ผ่านการตรวจสอบและรับรอง
- คลังสินค้าและการขนส่งที่เหมาะสม
- คำแนะนำและวิธีการปฏิบัติจะต้องเขียนในรูปแบบที่ชัดเจนและใช้ภาษาที่ไม่คลุมเครือ มีความเฉพาะใช้ได้กับสิ่งอำนวยความสะดวกที่มี
- ผู้ปฏิบัติงานได้รับการฝึกอบรมในวิธีการปฏิบัติอย่างถูกต้อง
- มีการบันทึกระหว่างการผลิต เพื่อแสดงให้เห็นว่าทุกขั้นตอนมีการปฏิบัติจริง เป็นไปตามวิธีการปฏิบัติและคำแนะนำที่ระบุไว้ ตลอดจนปริมาณและคุณภาพของผลิตภัณฑ์จะต้องเป็นไปตามที่คาดหวังไว้ รวมถึงความยั่งยืนใดๆ อย่างมีนัยสำคัญจะต้องมีการบันทึกและสอบสวนหาสาเหตุ
- บันทึกการผลิตและบันทึกการจำหน่าย ต้องมีประวัติที่สมบูรณ์ของรุ่นนั้นเพื่อให้สามารถสอบกลับได้ พร้อมทั้งจะต้องเก็บรักษาไว้ในรูปแบบที่เข้าใจได้และสามารถนำกลับมาใช้ได้
- การจัดจำหน่ายผลิตภัณฑ์จะต้องให้มีผลกระทบต่อคุณภาพน้อยที่สุด
- มีระบบการเรียกเก็บคืนผลิตภัณฑ์จากการขายหรือการส่งมอบที่มีประสิทธิภาพ
- มีการตรวจสอบข้อร้องเรียนเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ในท้องตลาดมีการสอบสวนหาสาเหตุของการเกิดข้อบกพร่องในคุณภาพ และมีมาตรการที่เหมาะสมในการจัดการกับผลิตภัณฑ์ที่มีข้อบกพร่องและเพื่อป้องกันการเกิดขึ้นซ้ำอีก

### 3.3 การควบคุมคุณภาพ (Quality Control)

การควบคุมคุณภาพเป็นส่วนหนึ่งของหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิต ซึ่งเกี่ยวข้องกับการสุ่มตัวอย่าง ข้อกำหนด และการทดสอบ ทำงานร่วมกับองค์กรในการจัดทำเอกสารและวิธีการปฏิบัติในการปล่อยผ่าน เพื่อให้แน่ใจว่าได้มีการทำการทดสอบที่จำเป็นและเกี่ยวข้อง และไม่มีการปล่อยผ่านวัตถุดิบ/วัสดุสำหรับการบรรจุไปใช้หรือไม่มีการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปเพื่อขายหรือส่งมอบ จนกว่าจะได้มีการตัดสินใจว่า มีคุณภาพเป็นที่น่าพอใจ

ข้อกำหนดพื้นฐานของการควบคุมคุณภาพ ได้แก่

- มีสิ่งอำนวยความสะดวกเพียงพอ มีผู้ปฏิบัติงานที่ผ่านการฝึกอบรม และมีวิธีการปฏิบัติที่ผ่านการรับรอง สำหรับการสุ่มตัวอย่าง การตรวจสอบและการทดสอบวัตถุดิบ วัสดุสำหรับการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิต ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป และการตรวจติดตามสถานะแวดล้อมตามความเหมาะสม เพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์ของ GMP
- การสุ่มตัวอย่างของวัตถุดิบ วัสดุสำหรับการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิต ผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป จะต้องทำโดยผู้ปฏิบัติงานและปฏิบัติตามวิธีการที่ผ่านการรับรองจากฝ่ายควบคุมคุณภาพ
- จะต้องทำการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการทดสอบ
- มีการบันทึก เพื่อแสดงให้เห็นว่าการสุ่มตัวอย่าง วิธีการปฏิบัติในการตรวจสอบและการทดสอบ ได้มีการปฏิบัติตามที่กำหนด รวมถึงความยั่งยืนใดๆ จะต้องมีการบันทึกและสอบสวนหาสาเหตุ
- ผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปมีสารออกฤทธิ์ถูกต้องตรงตามคุณภาพและปริมาณ ตามที่ระบุไว้ในทะเบียนตำรับยา มีความบริสุทธิ์ตามข้อกำหนด และบรรจุไว้ในภาชนะที่เหมาะสมและมีฉลากถูกต้อง
- มีการบันทึกผลการตรวจสอบและการทดสอบต่างๆ ของวัตถุดิบ วัสดุสำหรับการบรรจุ ผลิตภัณฑ์ระหว่างการผลิต ผลิตภัณฑ์รอบบรรจุ และผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป มีการประเมินเปรียบเทียบกับข้อกำหนด ตลอดจนมีการประเมินผลิตภัณฑ์ ซึ่งรวมถึงการทบทวน การประเมินเอกสารการดำเนินการผลิต และการประเมินความยั่งยืนจากวิธีการปฏิบัติที่กำหนดไว้

- จะต้องไม่มีการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์รุ่นใดเพื่อจำหน่ายหรือส่งมอบก่อนที่จะได้รับการรับรองโดยผู้มีอำนาจหน้าที่ โดยผลิตภัณฑ์ดังกล่าวต้องมีความถูกต้องตรงกับทะเบียนตำรับยา
- จะต้องเก็บรักษาตัวอย่างของวัตถุดิบและผลิตภัณฑ์สำเร็จรูปไว้สำหรับอ้างอิง ในจำนวนที่เพียงพอเพื่อการตรวจสอบในอนาคต และผลิตภัณฑ์จะต้องเก็บรักษาในภาชนะบรรจุหีบห่อเดียวกันกับที่ใช้ในการจำหน่าย (นอกจากมีการผลิตในขนาดบรรจุขนาดใหญ่)

### 3.4 การทบทวนคุณภาพผลิตภัณฑ์ (Product Quality Review)

จะต้องทำการทบทวนคุณภาพของผลิตภัณฑ์เป็นประจำหรือเป็นระยะแบบหมุนเวียน เพื่อเป็นการทวนสอบหรือยืนยันถึงความสม่ำเสมอของกระบวนการที่ใช้อยู่ รวมถึงความเหมาะสมของข้อกำหนดปัจจุบันสำหรับวัตถุดิบและผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป เพื่อแสดงให้เห็นถึงแนวโน้มใดๆ ในการขึ้นการปรับปรุงคุณภาพผลิตภัณฑ์และกระบวนการผลิต ปกติการทบทวนนี้จะต้องดำเนินการและจัดทำเป็นเอกสารรายงานประจำปี โดยนำการทบทวนครั้งก่อนมาพิจารณา และอย่างน้อยจะต้องประกอบด้วย

- ทบทวนคุณภาพมาตรฐานของวัตถุดิบและวัสดุสำหรับการบรรจุที่ใช้สำหรับผลิตภัณฑ์ โดยเฉพาะที่ได้มาจากแหล่งใหม่
- ทบทวนถึงการควบคุมที่สำคัญในระหว่างกระบวนการผลิต และคุณภาพมาตรฐานของผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป
- ทบทวนถึงทุกรุ่นที่ผลิตที่ไม่ตรงกับข้อกำหนดที่กำหนดไว้ และการสืบสวนหาสาเหตุ
- ทบทวนถึงการเบี่ยงเบนทุกอย่างที่มีนัยสำคัญและการไม่เป็นไปตามข้อกำหนด การสืบสวนที่เกี่ยวข้องและประสิทธิภาพของผลการปฏิบัติการแก้ไขและการป้องกัน
- ทบทวนถึงการเปลี่ยนแปลงทุกอย่างที่ได้ดำเนินการในกระบวนการผลิตและวิธีการตรวจวิเคราะห์
- ทบทวนถึงความแปรผันในทะเบียนตำรับยาที่ได้ยื่นเสนอขอเปลี่ยนแปลง/ที่ได้รับอนุญาต/ปฏิเสธ รวมถึงเอกสารเหล่านี้ที่กำกับประเทศที่สาม (การส่งออก)
- ทบทวนถึงผลของการกำหนดการตรวจติดตามความคงสภาพ (Stability) และแนวโน้มใด ๆ ที่ไม่พึงประสงค์
- ทบทวนถึงผลิตภัณฑ์ที่ส่งคืน ข้อร้องเรียน และการเรียกเก็บคืนผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับคุณภาพ และการสืบสวนที่ทำในเวลานั้น
- ทบทวนถึงความสมบูรณ์ของกระบวนการผลิตผลิตภัณฑ์ก่อนหน้าหรือปฏิบัติการแก้ไขของเครื่องมือหรืออุปกรณ์ต่างๆ
- สำหรับทะเบียนตำรับยาใหม่และความแปรผันในทะเบียนตำรับยา จะต้องมีทบทวนผลิตภัณฑ์หลังออกสู่ท้องตลาด
- สถานภาพความถูกต้องของเครื่องมือและสิ่งที่ใช้ประโยชน์ในการผลิต ได้แก่ ระบบอากาศ น้ำ อากาศอัด เป็นต้น

#### 7.1.4 การควบคุมชีววัตถุก่อนออกจำหน่ายหลังได้รับทะเบียนตำรับยา (Lot release)

การผลิตยาชีววัตถุมีความแตกต่างจากการผลิตยาทั่วไป กล่าวคือ การผลิตยาทั่วไปจะใช้เทคนิควิธีการทางเคมีและฟิสิกส์ เพื่อควบคุมคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์ให้มีความสม่ำเสมอได้มาตรฐานตามต้องการ ในขณะที่การผลิตยาชีววัตถุต้องอาศัยกระบวนการและสารทางชีวภาพ เช่น การเพาะเลี้ยงเซลล์ หรือการสกัดแยกสารจากสิ่งมีชีวิต ซึ่งกระบวนการดังกล่าวอาจมีรายละเอียดปลีกย่อยที่แตกต่างกันไปบ้าง ทำให้เกิดความแปรปรวนในคุณสมบัติของผลิตภัณฑ์ที่ได้

นอกจากนี้ การควบคุมคุณภาพของยาชีววัตถุยังต้องใช้เทคนิคการวิเคราะห์ทางชีวภาพ ซึ่งมีความหลากหลายกว่าวิธีวิเคราะห์ทางเคมีฟิสิกส์ การควบคุมในระหว่างกระบวนการจึงเป็นขั้นตอนที่สำคัญอย่างมากในกระบวนการผลิตยาชีววัตถุ ดังนั้น ตามหลักการของระบบที่เป็นสากลสำหรับการปล่อยผ่านชีววัตถุแต่ละรุ่นการผลิตออกไปจำหน่าย จึงจำเป็นต้องผ่านการตรวจสอบจากหน่วยงานควบคุมยาของประเทศก่อน จนแน่ใจว่ารุ่นการผลิตนั้นมีคุณภาพมาตรฐาน และปลอดภัยทุกหน่วยบรรจุจึงอนุมัติให้จำหน่ายได้ ซึ่งส่วนใหญ่แล้วผู้ผลิตจะต้องส่งตัวอย่างชีววัตถุที่ผลิตได้ พร้อมทั้งเอกสารที่ควบคุม

การผลิตและควบคุมคุณภาพไปให้หน่วยงานควบคุมยาของประเทศตรวจสอบซ้ำ และออกหนังสือรับรองรุ่นการผลิตให้ (Certificate of lot release)

สำหรับประเทศไทย โดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ออกระเบียบและหลักเกณฑ์ (3,4) ที่กำหนดให้ผู้ผลิตและผู้นำเข้า ที่ได้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับชีววัตถุแล้ว ก่อนนำชีววัตถุแต่ละรุ่นการผลิตออกจำหน่าย ต้องได้รับหนังสือรับรองรุ่นการผลิตชีววัตถุ (Certificate of lot release for biological products) จากกองชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

### 7.1.5 WHO Pre-qualification

วัคซีนส่วนใหญ่มักใช้กับคนปกติเพื่อป้องกันโรคที่มีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นกับบุคคลที่มีภูมิคุ้มกันน้อยกว่าคนปกติ เช่น ทารก เด็ก และคนชรา ดังนั้น คุณภาพมาตรฐานและความปลอดภัยจึงมีความสำคัญยิ่ง เนื่องจากหากวัคซีนไม่มีคุณภาพมาตรฐานหรือความปลอดภัยเพียงพอ อาจจะทำให้คนที่ได้รับวัคซีนเหล่านั้นเป็นโรค ซึ่งมีสาเหตุมาจากวัคซีนเองที่ไม่ปลอดภัย หรือไม่มีประสิทธิภาพ

องค์การอนามัยโลกจึงได้จัดให้มีโครงการ Pre-qualification ขึ้น เพื่อประกันว่าวัคซีนที่มีใช้อยู่ในระบบยาของแต่ละประเทศมีคุณภาพมาตรฐาน มีความปลอดภัย โดยได้จัดทีมผู้เชี่ยวชาญไปทำการประเมินหน่วยงานควบคุมวัคซีนของประเทศต่างๆ เพื่อให้มีความมั่นใจว่า แต่ละประเทศมีความสามารถในการควบคุมวัคซีนที่ใช้ในประเทศของตน โดยหลักเกณฑ์ดังกล่าวจะแตกต่างกันไปขึ้นอยู่กับสถานะของประเทศเหล่านั้น เช่น เป็นประเทศที่มีสถานการผลิตวัคซีนในประเทศ หรือเป็นประเทศที่ซื้อมาใช้เท่านั้น หรือเป็นประเทศที่รับการบริจาควัคซีนจากหน่วยงานสาธารณสุข เช่น UNICEF, UN เป็นต้น

ตามปกติแล้ว คณะผู้เชี่ยวชาญขององค์การอนามัยโลก จะเป็นผู้ประเมินตามคำร้องขอของแต่ละประเทศ ซึ่งในที่นี้จะกล่าวเฉพาะหลักเกณฑ์สำหรับประเทศที่มีสถานการผลิตวัคซีนในประเทศเท่านั้น หน่วยงานที่จะถูกประเมินมักประกอบด้วย หน่วยงานวิเคราะห์วัคซีนแห่งชาติ หน่วยงานที่ทำหน้าที่รับขึ้นทะเบียนและออกใบอนุญาตผลิตวัคซีน หน่วยงานที่ทำหน้าที่ตรวจ GMP สถานที่ผลิตวัคซีน หน่วยงานที่ทำหน้าที่ในการตรวจสอบติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้วัคซีน ระบบ Lot release ของประเทศ หน่วยงานการควบคุมการทำ clinical trial ของวัคซีนชนิดใหม่ เป็นต้น ซึ่งเรียกว่า การทำการตรวจประเมิน six critical control functions ที่ประกอบไปด้วย การประเมินใน 6 ด้าน ดังนี้

1. A published set of requirements for licensing
2. Surveillance of vaccine field performance
3. System of lot release
4. Use of laboratory (when needed)
5. Regular inspections for GMP
6. Evaluation of clinical performance

หากสามารถผ่านการประเมิน Pre-qualification ได้ จะเป็นการสะท้อนให้เห็นว่า สถานที่ผลิตวัคซีนที่ตั้งอยู่ในประเทศนั้นจะสามารถผลิตวัคซีนที่เชื่อถือได้ว่า มีคุณภาพมาตรฐานและปลอดภัย ในขณะที่ประเทศต่างๆ ที่จะใช้เงินจากหน่วยงานสาธารณสุข เช่น United Nation Agencies, UNICEF เป็นต้น จัดซื้อวัคซีนมาใช้ในประเทศของตน องค์การอนามัยโลกก็จะมีบัญชีรายชื่อโรงงานและประเทศที่ตั้งของผู้ผลิตแยกตามประเภทของวัคซีนให้พิจารณา ซึ่งหน่วยงานสาธารณสุขที่ให้เงินมักมีข้อกำหนดว่าประเทศผู้รับเงินไปใช้ต้องซื้อวัคซีนตามบัญชีรายชื่อดังกล่าว

นอกจากหน่วยงานควบคุมวัคซีนของประเทศจะต้องผ่านเกณฑ์การตรวจประเมินขององค์การอนามัยโลกแล้ว โรงงานที่ผลิตวัคซีนเองที่ต้องการจะให้ผลิตภัณฑ์ของตนเข้าไปอยู่ในบัญชีรายชื่อขององค์การอนามัยโลก ก็จำเป็นต้องผ่านการประเมินจากผู้เชี่ยวชาญขององค์การอนามัยโลกด้วยเช่นกัน โดยมีข้อแม้ว่าประเทศที่ตั้งของผู้ผลิตนั้นจะต้องสอบผ่านเกณฑ์ six critical control functions ขององค์การอนามัยโลกก่อน โรงงานจึงจะยื่นคำขอให้ผู้เชี่ยวชาญจากองค์การอนามัยโลกมาประเมินโรงงานของตนได้ และหากหน่วยงานควบคุมวัคซีนของประเทศไม่สามารถผ่านเกณฑ์การประเมินขององค์การอนามัยโลกได้ โรงงาน ผลิตวัคซีนที่อยู่ในประเทศนั้นๆ ถึงแม้จะมีมาตรฐานการผลิตที่ดีเพียงใดก็ไม่สามารถจะขอให้องค์การอนามัยโลกมาประเมินโรงงานของตนเพื่อบรรจุวัคซีนที่ผลิตเข้าไปอยู่ในบัญชีรายชื่อขององค์การอนามัยโลกได้

ในปัจจุบันประเทศไทยยังไม่ได้รับ WHO pre-qualification ซึ่งในระหว่างวันที่ 27 พฤศจิกายน - 1 ธันวาคม 2549 ทีมผู้เชี่ยวชาญขององค์การอนามัยโลกได้เดินทางมาตรวจประเมิน six critical control functions หน่วยงานควบคุมวัคซีนของประเทศไทย

## 7.2 กรอบตามกฎหมาย และระเบียบที่ควรพิจารณาในการขึ้นทะเบียนวัคซีนในภาวะฉุกเฉิน (Fast Track Registration)

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในฐานะหน่วยงานหลักมีหน้าที่ควบคุม กำกับ ดูแลผลิตภัณฑ์สุขภาพ (Health Products) อาทิเช่น อาหาร ยา เครื่องมือแพทย์ เครื่องสำอาง วัตถุอันตราย ยาเสพติด วัตถุออกฤทธิ์ต่อจิตและประสาท และ สารระเหย เป็นต้น การควบคุม กำกับดูแลแต่ละผลิตภัณฑ์สุขภาพมีความเข้มงวดที่แตกต่างกันตามบทบัญญัติแห่งกฎหมายที่เกี่ยวข้อง ในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะกฎหมายและระเบียบที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมยาเท่านั้น

ตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 (5) และ ฉบับแก้ไขเพิ่มเติม พ.ศ. 2522 ได้กำหนดความหมายของยาตามมาตรา 4 ดังนี้

### มาตรา 4

- (1) วัตถุที่รองรับไว้ในตำรายาที่รัฐมนตรีประกาศ
- (2) วัตถุที่มุ่งหมายสำหรับใช้ในการวินิจฉัย บำบัด บรรเทา รักษา หรือป้องกันโรค หรือความเจ็บป่วยของมนุษย์หรือสัตว์
- (3) วัตถุที่เป็นเภสัชเคมีภัณฑ์หรือเภสัชเคมีภัณฑ์กึ่งสำเร็จรูป หรือ
- (4) วัตถุที่มุ่งหมายสำหรับให้เกิดผลแก่สุขภาพ โครงสร้าง หรือ การกระทำหน้าที่ใดๆ ของร่างกายของมนุษย์หรือสัตว์

เมื่อพิจารณาจากความหมายของยาตามมาตรา 4 ข้างต้นจะหมายความครอบคลุมถึงวัคซีนซึ่งจัดเป็นยาประเภทผลิตภัณฑ์ชีววัตถุ (Biological Products) ด้วย

นอกจากนี้พระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 ยังได้กำหนดความหมายที่มีสาระสำคัญที่ควรทราบดังนี้

**“ผลิต”** หมายความว่า ทำ ผสม ปูรง หรือแปรสภาพและหมายความรวมถึงเปลี่ยนรูปยา แบ่งยาโดยมีเจตนาให้เป็นยาบรรจุเสร็จ ทั้งนี้จะมีฉลากหรือไม่ก็ตาม

**“ฉลาก”** หมายความว่ารวมถึง รูป รอยประดิษฐ์ เครื่องหมาย หรือ ข้อความใดๆ ซึ่งแสดงไว้ที่ภาชนะหรือหีบห่อบรรจุยา

**“เอกสารกำกับยา”** หมายความว่ารวมถึง กระดาษหรือวัตถุอื่นใดที่ทำให้ปรากฏความหมาย รอยประดิษฐ์ เครื่องหมายหรือข้อความใดๆ เกี่ยวกับยาที่สอดแทรกหรือรวมไว้กับภาชนะหรือหีบห่อบรรจุยา

**“ตำรับยา”** หมายความว่าสูตรซึ่งระบุส่วนประกอบสิ่งปรุงที่มียารวมอยู่ด้วยไม่ว่าสิ่งปรุงนั้นจะมีรูปลักษณะใด และให้หมายความรวมถึงยาที่มีลักษณะเป็นวัตถุสำเร็จรูปทางเภสัชกรรมซึ่งพร้อมที่จะนำไปใช้แก่มนุษย์หรือสัตว์ได้

**“ผู้รับอนุญาต”** หมายความว่า ผู้ได้รับใบอนุญาตตามพระราชบัญญัติ และในกรณีนี้บุคคลเป็นผู้ได้รับใบอนุญาตให้หมายความรวมถึงผู้จัดการหรือผู้แทนของนิติบุคคลซึ่งเป็นผู้ดำเนินกิจการด้วย

**“ผู้อนุญาต”** หมายความว่า

- (1) เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา หรือผู้ซึ่งเลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยามอบหมายสำหรับการอนุญาตผลิตยา หรือการนำเข้าหรือส่งยาเข้ามาในราชอาณาจักร
- (2) เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา หรือผู้ซึ่งเลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา มอบหมายสำหรับการขายยาในกรุงเทพมหานคร
- (3) ผู้ว่าราชการจังหวัดสำหรับการอนุญาตขายยาในจังหวัดที่อยู่ในเขตอำนาจนอกจากกรุงเทพมหานคร

**“พนักงานเจ้าหน้าที่”** หมายความว่า ผู้ซึ่งรัฐมนตรีแต่งตั้งให้ปฏิบัติการตามพระราชบัญญัตินี้

ตามพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 หมวด 2 ได้กล่าวถึงการขออนุญาต และออกใบอนุญาตเกี่ยวกับยาแผนปัจจุบันตามมาตรา 12 ดังนี้

**มาตรา 12** ห้ามมิให้ผู้ใดผลิต ขาย หรือนำหรือส่งเข้ามาในราชอาณาจักร ซึ่งยาแผนปัจจุบัน เว้นแต่จะได้รับใบอนุญาตจากผู้อนุญาต

การขออนุญาตและการอนุญาตให้เป็นไปตามหลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขที่กำหนดในกฎกระทรวง  
หน้าที่ของผู้รับอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบันได้กำหนดไว้ในมาตรา 25 ดังนี้

**มาตรา 25** ให้ผู้รับอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบันปฏิบัติดังต่อไปนี้

(3) จัดให้มีฉลากตามที่ขึ้นทะเบียนตำรับยานี้ไว้ที่ภาชนะและหีบห่อที่ผลิตขึ้นและในฉลากต้องแสดง

- (ก) ชื่อยา
- (ข) เลขที่หรือรหัสใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา
- (ค) ปริมาณของยาที่บรรจุ
- (ง) ชื่อและปริมาณหรือความแรงของสารออกฤทธิ์อันเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของยา ซึ่งจะต้องตรงตามที่ขึ้นทะเบียนตำรับยา
- (จ) เลขที่หรืออักษรแสดงครั้งที่ผลิตหรือวิเคราะห์ยา
- (ฉ) ชื่อผู้ผลิตยา และจังหวัดที่ตั้งสถานที่ผลิตยา
- (ช) วัน เดือน ปี ที่ผลิตยา
- (ซ) คำว่า “ยาอันตราย” “ยาควบคุมพิเศษ” “ยาใช้ภายนอก” หรือ “ยาใช้เฉพาะที่” แล้วแต่กรณี ด้วยอักษรสีแดงเห็นได้ชัดเจนในกรณีเป็นยาอันตราย ยาควบคุมพิเศษ ยาใช้ภายนอก หรือยาใช้เฉพาะที่
- (ณ) คำว่า “ยาสามัญประจำบ้าน” ในกรณีที่ เป็นยาสามัญประจำบ้าน
- (ญ) คำว่า “ยาสำหรับสัตว์” ในกรณีที่ เป็นยาสำหรับสัตว์
- (ฎ) คำว่า “ยาสิ้นอายุ” และแสดงวันเดือนปีที่ยาสิ้นอายุในกรณีเป็นยาที่รัฐมนตรีประกาศ

สำหรับหน้าที่ของผู้รับอนุญาตนำเข้าหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักรได้กำหนดไว้ในมาตรา 27 ดังนี้

**มาตรา 27** ให้ผู้รับอนุญาตนำเข้าหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักรปฏิบัติดังต่อไปนี้

- (3) ก่อนนำยาออกขายต้องจัดให้ฉลากที่ภาชนะและหีบห่อบรรจุยามีลักษณะและข้อความครบถ้วนตามที่กำหนดไว้ในมาตร 25(3) เว้นแต่ความใน (ฉ) ให้ระบุชื่อเมืองและประเทศที่ตั้งสถานที่ผลิตยาแทนชื่อจังหวัด และให้ระบุชื่อของผู้นำเข้าหรือส่งยาเข้ามาในราชอาณาจักร และจังหวัดที่ตั้งสถานที่นำเข้าหรือส่งยาไว้ด้วย

ส่วนการขึ้นทะเบียนตำรับยากำหนดไว้ในมาตรา 79 และ 80 ดังนี้

**มาตรา 79** ผู้อนุญาตผลิตยา หรือผู้รับอนุญาตให้นำหรือส่งยาเข้ามาในราชอาณาจักร ผู้ใดประสงค์จะผลิต หรือนำหรือส่งเข้ามาในราชอาณาจักรซึ่งยาแผนปัจจุบันหรือยาแผนโบราณ ต้องนำตำรับยานั้นมาขอขึ้นทะเบียนต่อพนักงานเจ้าหน้าที่ และเมื่อได้รับใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้ว จึงจะผลิตยา หรือส่งเข้ามาในราชอาณาจักรได้

**มาตรา 80** การขอขึ้นทะเบียนตำรับยาตามมาตรา 79 ต้องแจ้งรายละเอียดดังต่อไปนี้

- (1) ชื่อยา
  - (2) ชื่อและปริมาณของวัตถุอันเป็นส่วนประกอบของยา
  - (3) ขนาดบรรจุ
  - (4) วิธีวิเคราะห์มาตรฐานของยาแผนปัจจุบัน ในกรณีที่ใช้วิธีวิเคราะห์นอกตำราที่รัฐมนตรีประกาศ
  - (5) ฉลาก
  - (6) เอกสารกำกับยา
  - (7) รายการอื่นตามที่กำหนดในกฎกระทรวง ฉบับที่ 18 (พ.ศ.2525) ออกตามความในพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510
- เนื่องจากพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 ได้กำหนดขั้นตอนเกี่ยวกับการขออนุญาตออกเป็น 2 ขั้นตอนคือ

- (1) ขั้นตอนการขอใบอนุญาต และ (2) ขั้นตอนการขอขึ้นทะเบียนตำรับยา ซึ่งกฎหมายกำหนดให้ปฏิบัติตามกฎกระทรวงฉบับที่ 14 (พ.ศ.2525) (6) ฉบับที่ 15 (พ.ศ.2525) (7) ฉบับที่ 16 (พ.ศ.2525) (8) และ ฉบับที่ 18 (พ.ศ.2525) (9) ออกตามความในพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510 (โปรดดูรายละเอียดตามตารางที่ 7.1)

ตารางที่ 7.1 กฎกระทรวงที่เกี่ยวข้องกับการขออนุญาตผลิต ขาย และ นำหรือสั่งยาแผนปัจจุบัน

| ประเภท                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | แบบฟอร์ม                                                                                                                                                                                                                                   | กฎกระทรวง             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>*การขออนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน</li> <li>*การจัดทำบัญชี / รายงาน <ul style="list-style-type: none"> <li>-บัญชีแสดงรายละเอียดของวัตถุดิบที่ใช้ผลิตยา</li> <li>-บัญชีรายชื่อวัตถุดิบที่ใช้ผลิตยาตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด</li> <li>-บัญชีการผลิตและขายยาที่ผลิต</li> <li>-รายงานการผลิตยาประจำปี</li> </ul> </li> <li>*การขออนุญาตผลิตยาตัวอย่างเพื่อขอขึ้นทะเบียนตำรับยา</li> <li>*การขอต่ออายุใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน</li> <li>*การขอใบแทนใบอนุญาต / ย้ายสถานที่ผลิตยาแผนปัจจุบัน</li> <li>*การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในใบอนุญาตผลิตยาแผนปัจจุบัน</li> <li>*การขอแก้ไขฉลากเกี่ยวกับวัน เดือน ปี ที่ยาสิ้นสุดอายุ</li> </ul>                                                                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>แบบ ผ.ย.1</li> <li>แบบ ผ.ย.3</li> <li>แบบ ผ.ย.4</li> <li>แบบ ผ.ย.5</li> <li>แบบ ผ.ย.6</li> <li>แบบ ผ.ย.8</li> <li>แบบ ผ.ย.9</li> <li>แบบ ผ.ย.10</li> <li>แบบ ผ.ย.11</li> <li>แบบ ผ.ย.12</li> </ul>  | ฉบับที่ 14 (พ.ศ.2525) |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>*การขออนุญาตขายยาแผนปัจจุบัน</li> <li>*การขออนุญาตขายยาแผนปัจจุบันเฉพาะ <ul style="list-style-type: none"> <li>ยาบรรจุเสร็จที่ไม่ใช่ยาอันตรายหรือยาควบคุมพิเศษ</li> </ul> </li> <li>*การขออนุญาตขายยาแผนปัจจุบัน <ul style="list-style-type: none"> <li>เฉพาะยาแผนบรรจุเสร็จสำหรับสัตว์</li> </ul> </li> <li>*การจัดทำบัญชี / รายงาน <ul style="list-style-type: none"> <li>-บัญชีการขายยาอันตรายและยาควบคุมพิเศษ</li> <li>-รายงานการขายยาที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด</li> <li>-บัญชีการขายยาตามใบสั่งของผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรม</li> <li>ผู้ประกอบการโรคติดต่อ หรือ ผู้ประกอบการบำบัดโรคติดต่อ</li> <li>-บัญชีการซื้อยา</li> </ul> </li> <li>*การขอต่ออายุใบอนุญาตขายยาแผนปัจจุบัน ทุกประเภท</li> <li>*การขอใบแทนใบอนุญาต / ย้ายสถานที่ ขายยาแผนปัจจุบัน</li> <li>*การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในใบอนุญาตขายยาแผนปัจจุบัน</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>แบบ ข.ย.1</li> <li>แบบ ข.ย.2</li> <li>แบบ ข.ย.3</li> <li>แบบ ข.ย.7</li> <li>แบบ ข.ย.8</li> <li>แบบ ข.ย.9</li> <li>แบบ ข.ย.10</li> <li>แบบ ข.ย.12</li> <li>แบบ ข.ย.13</li> <li>แบบ ข.ย.14</li> </ul> | ฉบับที่ 15 (พ.ศ.2525) |

ตารางที่ 7.1 กฎกระทรวงที่เกี่ยวข้องกับการขออนุญาตผลิต ขาย และ นำหรือส่งยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

| ประเภท                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | แบบฟอร์ม                                                                                                                                                       | กฎกระทรวง             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| *การขออนุญาตนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร<br>*การจัดทำบัญชี / รายงาน<br>-บัญชีการนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร<br>-บัญชีรายชื่อยาที่นำหรือส่งเข้ามาในราชอาณาจักร<br>ตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนด<br>-บัญชีการขายยาแผนปัจจุบันที่นำหรือส่งเข้ามาในราชอาณาจักร<br>-รายงานการนำหรือส่งยาเข้ามาในราชอาณาจักรประจำปี<br>*การขออนุญาตนำหรือส่งยาด้อย่างเข้ามาในราชอาณาจักรเพื่อ<br>ขอขึ้นทะเบียนตำรับยา<br>*การขอต่ออายุใบอนุญาตนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามา<br>ในราชอาณาจักร<br>*การขอใบแทนใบอนุญาต / ย้ายสถานที่ นำหรือส่งยาแผนปัจจุบัน<br>เข้ามาในราชอาณาจักร<br>*การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในใบอนุญาตนำหรือส่งยาแผนปัจจุบัน<br>เข้ามาในราชอาณาจักร<br>*การขออนุญาตนำหรือส่งยาด้อย่างเข้ามาในราชอาณาจักร<br>เพื่อขอขึ้นทะเบียนตำรับยา<br>*การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในใบอนุญาตนำหรือส่งยาแผนปัจจุบัน<br>เข้ามาในราชอาณาจักร | แบบ น.ย.1<br><br>แบบ น.ย.3<br>แบบ น.ย.4<br><br>แบบ น.ย.5<br>แบบ น.ย.6<br>แบบ น.ย.8<br><br>แบบ น.ย.9<br><br>แบบ น.ย.10<br>แบบ น.ย.11<br>แบบ น.ย.8<br>แบบ น.ย.11 | ฉบับที่ 16 (พ.ศ.2525) |
| *การขอขึ้นทะเบียนตำรับยา<br>*การขอใบแทนใบสำคัญการขึ้นทะเบียนตำรับยา<br>*การขอแก้ไขเปลี่ยนแปลงรายการในทะเบียนตำรับยา                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | แบบ ท.ย.1<br>แบบ ท.ย.8<br>แบบ ท.ย.9                                                                                                                            | ฉบับที่18 (พ.ศ.2525)  |

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในฐานะหน่วยงานหลัก (National Regulatory Authority: NRA) มีหน้าที่รับผิดชอบ ควบคุม กำกับดูแลผลิตภัณฑ์ ยารวมทั้งวัคซีนให้เป็นไปตามกรอบกฎหมาย ระเบียบ และ หลักเกณฑ์ต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง โดยเฉพาะอย่างยิ่งการควบคุมกำกับดูแลวัคซีนต้องมีความเข้มงวดเริ่มตั้งแต่การวิจัยพัฒนา กระบวนการผลิต การควบคุมคุณภาพ การขนส่ง และ การเก็บรักษา จนถึงมือผู้ใช้ ต้องอาศัยองค์ความรู้ ความชำนาญ และ ความละเอียดรอบคอบ เนื่องจากวัคซีนเป็น ผลิตภัณฑ์ประเภทชีววัตถุ (Biological Products) มีความแปรปรวนและซับซ้อนสูงต่างจากยาอื่นๆ ทั่วไปประเภทเภสัชภัณฑ์ (Pharmaceutical Products) เพื่อเป็นการประกันความมั่นใจว่าวัคซีนที่ได้รับอนุญาตให้ผลิต หรือนำเข้ามาจากต่างประเทศมี คุณภาพ ปลอดภัย มีประสิทธิภาพ (Assured Quality Vaccine) ตามที่ได้รับอนุญาตให้ขึ้นทะเบียนไว้ จำเป็นต้องได้รับความร่วมมือ จากทุกหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง (National Regulatory Authority: NRA) ได้แก่ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา โดยกองควบคุม ยา กลุ่มตรวจจสอบติดตามด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ และกองแผนงานและวิชาการ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ โดย กองชีววัตถุ กรมควบคุมโรค โดย สำนักระบาดวิทยา และสำนักโรคติดต่อทั่วไป ทุกหน่วยงานต้องร่วมกันทำหน้าที่รับผิดชอบดำเนินการ อย่างมีประสิทธิภาพเป็นระบบตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก

องค์การอนามัยโลกได้ให้ความสำคัญต่อการควบคุม กำกับดูแลวัคซีนโดยกำหนดหน้าที่ความรับผิดชอบเกี่ยวกับวัคซีนที่ใช้สำหรับการสร้างเสริมกระตุ้นภูมิคุ้มกันโรค ออกเป็น 7 ระบบหลัก (1 System + 6 Functions) ทั้งนี้ได้กำหนดแบบประเมินศักยภาพของหน่วยงานระดับประเทศซึ่งทำหน้าที่ควบคุม กำกับดูแลวัคซีน (Assessment Tool of National Regulatory Authority) (10) เพื่อใช้สำหรับตรวจสอบประเมินว่าหน่วยงานที่เกี่ยวข้องมีคุณสมบัติเหมาะสมครบถ้วนได้คะแนนผ่านเกณฑ์การประเมินทุกตัวชี้วัดหลักวิกฤต (Critical Indicators) และ ตัวชี้วัดรองวิกฤต (Critical Sub-Indicators) หรือไม่ หากผ่านเกณฑ์การประเมินย่อมเป็นหลักประกันได้ว่าวัคซีนที่ผลิตจากประเทศเหล่านั้นจะเป็นวัคซีนที่ปลอดภัย มีคุณภาพมาตรฐาน (Assured Quality Vaccine)

องค์การอนามัยโลกได้กำหนดความหมายของ Assured Quality Vaccine (11) ไว้ดังนี้

1. National Regulatory Authority (NRA) independent from vaccine manufacturer
2. NRA fully functional (1 system + 6 regulatory functions)
3. No unresolved reported problem with vaccine

เงื่อนไขสำคัญที่องค์การอนามัยโลกกำหนดไว้เป็น Pre-condition สำหรับผู้ผลิตวัคซีนทุกรายที่ประสงค์จะยื่นใบสมัครเพื่อขอให้องค์การอนามัยโลกรับรองวัคซีนของตน (Pre-Qualification) เพื่อจะได้มีสิทธิ์จำหน่ายวัคซีนให้กับ UN Agencies เช่น UNICEF ได้ หน่วยงานระดับประเทศซึ่งทำหน้าที่ควบคุม กำกับดูแลวัคซีนซึ่งเป็นที่ตั้งของผู้ผลิตวัคซีนต้องผ่านเกณฑ์การประเมินได้ครบถ้วนเป็น Fully Functional NRA ก่อน ซึ่งหมายถึงทุกระบบที่มีตัวชี้วัดหลักวิกฤต และ ตัวชี้วัดรองวิกฤตต้องได้คะแนนเต็ม 100 % และ ตัวชี้วัดหลักอื่นๆทุกตัว (Non-Critical Indicators) ต้องได้คะแนนไม่ต่ำกว่าร้อยละ 50 รายละเอียดของตัวชี้วัดหลัก และ ตัวชี้วัดรองจำแนกตามระบบแสดงไว้ใน ตารางที่ 7.2

ตารางที่ 7.2 แสดงรายละเอียดของตัวชี้วัดหลัก และ ตัวชี้วัดรองจำแนกตามระบบ

| System/Function                                                                                                    | Indicators<br>Critical: Non-Critical | Sub-Indicators<br>Critical: Non-Critical |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------|
| 1. National Regulatory System                                                                                      | 4 : 7                                | 13 : 30                                  |
| 2. Marketing Authorization (MA)<br>and Licensing Activities Function                                               | 6 : 9                                | 13 : 28                                  |
| 3. Post-marketing activities including surveillance<br>of Adverse Events Following Immunization<br>(AEFI) Function | 6 : 8                                | 10 : 23                                  |
| 4. NRA Lot Release Function                                                                                        | 4 : 4                                | 8 : 18                                   |
| 5. Laboratory Access Function                                                                                      | 8 : 12                               | 12 : 28                                  |
| 6. Regulatory Inspections Function                                                                                 | 4 : 6                                | 10 : 16                                  |
| 7. Authorization/Approval of Clinical Trials Function                                                              | 0 : 4                                | 0 : 17                                   |

องค์การอนามัยโลกได้กำหนดหน้าที่ความรับผิดชอบในการควบคุม กำกับดูแลวัคซีนที่ใช้สำหรับสร้างเสริมกระตุ้นภูมิคุ้มกันขึ้นอยู่กับแหล่งที่มาของวัคซีน ดังรายละเอียดแสดงไว้ในตารางที่ 7.3

ตารางที่ 7.3 หน้าที่ความรับผิดชอบในการควบคุม กำกับดูแลวัคซีนที่ใช้สำหรับสร้างเสริมกระตุ้นภูมิคุ้มกันขึ้นอยู่กับแหล่งที่มาของวัคซีน <sup>(12)</sup>



| NATIONAL REGULATORY FUNCTIONS<br>DEPEND ON VACCINE SOURCE |                                                |                                                                             |                                               |   |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---|
| REGULATORY FUNCTIONS                                      | Source of vaccines                             |                                                                             |                                               |   |
|                                                           | UN agency                                      | Procure                                                                     | Produce                                       |   |
|                                                           | Regulatory systems                             | ✓                                                                           | ✓                                             | ✓ |
|                                                           | Marketing Authorization & Licensing activities | ✓                                                                           | ✓                                             | ✓ |
|                                                           | Postmarketing: AEFI                            | ✓                                                                           | ✓                                             | ✓ |
|                                                           | Lot release                                    | Functions Undertaken by WHO on Behalf of UN agencies or producing countries | ✓                                             | ✓ |
|                                                           | Laboratory access                              |                                                                             | ✓                                             | ✓ |
|                                                           | Regulatory inspections                         |                                                                             | Functions Undertaken by the producing country | ✓ |
|                                                           | Authorization & monitoring of CTs              |                                                                             |                                               | ✓ |

CTs : Clinical trials, UN: United Nations, AEFI: Adverse Events Following Immunization

World Health Organization, HTP/IVB/ATT.LBelgharbi

ในที่นี้จะขอลำถึงเฉพาะการขึ้นทะเบียนตำรับยาซึ่งหมายความว่ารวมถึงวัคซีนด้วย จากข้อมูลที่กำลังกล่าวมาแล้วข้างต้นตามตารางที่ 7.2 องค์การอนามัยโลกได้กำหนดให้ระบบที่เกี่ยวข้องกับการขึ้นทะเบียนวัคซีน (Marketing Authorization (MA) and Licensing Activities Function) มี ตัวชี้วัดหลักวิกฤต : ตัวชี้วัดหลัก เป็น 6:9 ซึ่งสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ดำเนินการสอดคล้องตามที่องค์การอนามัยโลกกำหนดแนะนำตามตารางที่ 7.4

ตารางที่ 7.4 Marketing Authorization (MA) and Licensing Activities Function

| Main Indicators related to above function                                                          | Indicator |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1. MA system established and operational                                                           | CRITICAL  |
| 2. Submission of MA applications                                                                   | CRITICAL  |
| 3. Assessment of MA application                                                                    | CRITICAL  |
| 4. Appropriate assessment expertise                                                                | CRITICAL  |
| 5. Same criteria/standards for evaluation of MA applications for products regardless of the source |           |
| 6. GMP assessment in MA process                                                                    | CRITICAL  |
| 7. Requirements for evaluations to be submitted and assessed                                       | CRITICAL  |
| 8. Clear and comprehensive approved information on authorized products                             |           |
| 9. List of authorized products and companies                                                       |           |

การขึ้นทะเบียนวัคซีน ซึ่งเป็นยาประเภทหนึ่งนั้น มีขั้นตอนการขอขึ้นทะเบียนตำรับยา 2 ขั้นตอนดังนี้

1. ขั้นตอนการขออนุญาตเกี่ยวกับยาตัวอย่างเพื่อขอขึ้นทะเบียนตำรับยา

- กรณีผลิตยาตัวอย่าง ให้ใช้แบบ ผ.ย.8 พร้อมหลักฐานประกอบ และ
- กรณีนำหรือส่งยาเข้ามาในราชอาณาจักร ให้ใช้แบบ น.ย.8 พร้อมหลักฐานประกอบ

2. ขั้นตอนการยื่นคำขอขึ้นทะเบียนตำรับยา ให้ใช้แบบท.ย.1 พร้อมหลักฐานประกอบดังนี้

- 2.1 เอกสารด้านการควบคุมคุณภาพ (Quality Documents/Dossiers)
- 2.2 เอกสารด้านความปลอดภัย (Safety or Non-Clinical Documents/Dossiers)
- 2.3 เอกสารด้านประสิทธิผล (Efficacy or Clinical Documents/Dossiers)

เนื่องจากปัจจุบันแทบทุกภูมิภาคของโลกต่างยอมรับหลักเกณฑ์สากลที่กลุ่มประเทศมหาอำนาจด้านการวิจัยและพัฒนา จาก 3 ภูมิภาคของโลก ได้แก่ ประเทศสหรัฐอเมริกา กลุ่มสหภาพยุโรป และ ประเทศญี่ปุ่น ที่หน่วยงานและองค์กรทั้งภาครัฐ (NRA: National Regulatory Authority) และ ภาคอุตสาหกรรมเอกชน (Industrialized Private Sector) ได้ร่วมมือกันจัดการประชุมระดับสมมติโดยมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อลดความซ้ำซ้อนด้านการศึกษาวินิจฉัยทดลองยาในสัตว์ ( Pre-Clinical / Non Clinical Trial) และ ในมนุษย์ (Clinical Trial) ไม่ให้ทำการศึกษาซ้ำอีกโดยไม่จำเป็น เพื่อลดความสิ้นเปลืองทั้ง ทรัพยากรบุคคล และทรัพย์สิน ทั้งนี้เพื่อให้ผู้ป่วยมีโอกาสเข้าถึงยาที่มีประสิทธิผลรักษาโรคได้เร็วขึ้น โดยร่วมกันพิจารณากำหนดข้อตกลงต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการขึ้นทะเบียนยา หรือที่ทั่วโลกต่างรู้จักในชื่อ ICH: International Conference on Harmonization of Technical Documents for Registration of Pharmaceutical Products โดยร่วมกันกำหนด และ จัดทำหลักเกณฑ์ต่างๆ (Guidelines) เกี่ยวกับเอกสารหลักฐานที่ต้องยื่นประกอบการขอขึ้นทะเบียน หรือที่เรียกกันว่า ICH CTD: Common Technical Documents/Dossiers (13) เพื่อสนับสนุนคุณภาพ ความปลอดภัย และ ประสิทธิภาพของยา

ขณะเดียวกันกลุ่มประเทศภูมิภาคอาเซียนซึ่งประกอบด้วยประเทศสมาชิก 10 ประเทศ ได้แก่ ประเทศบรูไนดารุสซาลัม ประเทศกัมพูชา ประเทศอินโดนีเซีย ประเทศสาธารณรัฐประชาชนลาว ประเทศมาเลเซีย ประเทศพม่า ประเทศสาธารณรัฐฟิลิปปินส์ ประเทศสิงคโปร์ ประเทศไทย และประเทศเวียดนาม ต่างส่งผู้แทนเข้าประชุมในเวที ASEAN Consultative Committee on Safety and Quality – Pharmaceutical Products Working Group (ACCSQ-PPWG) ประเทศสมาชิกต่างเห็นชอบในข้อตกลงด้านร่วมมือภาคบังคับให้ใช้หลักเกณฑ์และเอกสารหลักฐานต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการขึ้นทะเบียนยาแบบอาเซียน (ASEAN Common Technical

**Document: ACTD)** <sup>(14)</sup> ที่คณะทำงานจัดทำขึ้นโดยใช้ ICH CTD เป็นต้นแบบ ทั้งนี้โดยยอมรับหลักเกณฑ์ต่างๆที่เกี่ยวข้องตามที่กลุ่มประเทศ ICH จัดทำขึ้นซึ่งเรียกกันว่า ICH Guidelines ใช้ประโยชน์เป็นเอกสารอ้างอิง (Reference) นอกจาก ACTD แล้วกลุ่มประเทศภูมิภาคอาเซียน ยังได้จัดทำหลักเกณฑ์ ASEAN Common Technical Requirements (ACTR) 4 ฉบับให้เหมาะสมกับบริบทของกลุ่มประเทศภูมิภาคอาเซียน ได้แก่

- 1) ASEAN BA/BE Guidelines, 2) ASEAN Stability Guideline, 3) ASEAN Process Validation Guideline และ 4) ASEAN Analytical Validation Guideline
- 2) ประเทศไทยได้แจ้งต่อที่ประชุม ACCSQ-PPWG ว่าการขึ้นทะเบียนยาแบบอาเซียนโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะเริ่มมาตรการภาคบังคับ (Full Implementation of ACTD) นับตั้งแต่วันที่ 31 ธันวาคม 2007 เป็นต้นไป ผู้รับอนุญาตผลิต และนำเข้าหรือส่งยาแผนปัจจุบันต้องยื่นเอกสารและหลักฐานต่างๆตาม ACTD
- 3) อย่างไรก็ตามสมาชิกกลุ่มประเทศภูมิภาคอาเซียนได้ตกลงร่วมกันอนุโลมให้การขอขึ้นทะเบียนยาในกลุ่ม New Chemical Entity และ Biological Products สามารถเลือกการจัดเรียงและยื่นเอกสารตามแบบ ICH CTD แทน ACTD ได้
- 4) เอกสารประกอบการยื่นขอขึ้นทะเบียนยาของกลุ่มประเทศภูมิภาคอาเซียน (ACTD) กับกลุ่มประเทศ ICH (ICH CTD) ได้แสดงรายละเอียดไว้ในตารางที่ ซึ่งหากเมื่อพิจารณาข้อมูลจาก ภาคผนวก 4 เปรียบเทียบหลักฐานและเอกสารประกอบการขึ้นทะเบียนยา แล้วจะพบว่าเอกสารหลัก (Core Dossier/ Data) หรือ CTD มีสาระสำคัญใกล้เคียงกันมากเนื่องจากกลุ่มประเทศภูมิภาคอาเซียนใช้ ICH CTD เป็นต้นแบบนั่นเอง ยกเว้นเฉพาะการจัดลำดับการเรียงเอกสาร (Numbering) เท่านั้นที่มีความแตกต่างกัน

สำหรับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ และ ไขหวัดนก จัดเป็นยาประเภทชีววัตถุใหม่ (New Biological Product) ดังนั้นคำขอขึ้นทะเบียน (Biologic License Application: BLA) จะต้องยื่นพร้อมเอกสารประกอบการขอขึ้นทะเบียนดังนี้

- 1) เอกสารด้านการควบคุมคุณภาพ (Quality Documents/Dossiers)
- 2) เอกสารด้านความปลอดภัย (Safety or Non-Clinical Documents/Dossiers)
- 3) เอกสารด้านประสิทธิผล (Efficacy or Clinical Documents/Dossiers)

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ออกประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ (New Drugs) และ ยาสามัญใหม่ (New Generic Drugs) ซึ่งมีผลบังคับใช้ตั้งแต่วันที่ 3 สิงหาคม พ.ศ. 2547 (15) กำหนดกระบวนการขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ช่องทางเร่งด่วน (Accelerated or Priority Review) ซึ่งสามารถใช้กับการขึ้นทะเบียนวัคซีนในภาวะฉุกเฉิน (Fast Track ) เช่น วัคซีนไขหวัดนก ได้ เนื่องจากเข้าข่ายเป็นกลุ่มยาที่มีความจำเป็นเร่งด่วนในการแก้ไขปัญหาสาธารณสุขของประเทศ หรือ ปัญหาสุขภาพของประชาชน หรือ เป็นยาที่ใช้รักษาโรคร้ายแรงที่เป็นอันตรายต่อชีวิต สามารถผ่อนผันการยื่นข้อมูลบางประการ เช่น การศึกษาวิจัยทางคลินิก Phase II ใช้เวลาพิจารณาดำเนินการ 100-130 วันทำการ

จากการสืบค้นข้อมูลการดำเนินงานเกี่ยวกับการเตรียมความพร้อมเพื่อรองรับการขึ้นทะเบียนวัคซีนไขหวัดนกจากหลายประเทศได้แก่ ประเทศออสเตรเลีย ประเทศแคนาดา ประเทศสหภาพยุโรป ประเทศญี่ปุ่น ประเทศสหรัฐอเมริกา และ ประเทศไทย สามารถสรุปสาระสำคัญได้ตามตารางที่ 7.5

หนึ่งในภาวะฉุกเฉินเช่นกรณีที่เกิดการระบาดของโรคไขหวัดนก หรือไขหวัดใหญ่ กระทรวง ทบวง กรม ในหน้าที่ป้องกันหรือบำบัดโรค สภากาชาดไทยและองค์การเภสัชกรรมสามารถผลิตหรือนำเข้าวัคซีนและยาได้โดยไม่ต้องขึ้นทะเบียนตำรับยา ตามมาตรา 72 วรรค 2 แห่งพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510

ตารางที่ 7.5 Overview of National Regulatory Agency Pathways (1)

| National Regulatory Agency                  | Australia TGA                                                                                                                                                           | Canada Health Canada                                                                                                                                           | European Union                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Regulatory Authority</b>                 | Therapeutic Goods Act, 1989 and Therapeutic Goods Regulations, 1990, Trade Practices Act, 1974, Quarantine Act of 1908                                                  | Food and Drugs Act and Regulations, Public Safety Act                                                                                                          | Directive 2001/83/EC, Article 8- Marketing and Authorization Application, Regulation (EEC) 726/ 2004-Submission to the EMEA through centralized procedure                                                                                            |
| <b>Submission Type</b>                      | Category 3 Application                                                                                                                                                  | New Drug Submission (NDS): including an On Site Evaluation                                                                                                     | Centralized Procedure (CP) Mutual Recognition Procedure (MRP)                                                                                                                                                                                        |
| <b>Timelines</b>                            | Category 3 Application: 45 days after receipt of application                                                                                                            | NDS: 300 days License Amendments: 90 days                                                                                                                      | C P: 210 days+ EC 30 days MRP: 210 days (initial national authorization) + 90 days (mutual recognition)                                                                                                                                              |
| <b>Annual Influenza Vaccine Licensure</b>   | Full submission required, including quality, pre-clinical and clinical data (in accordance with general CPMP guidance for new vaccines)                                 | Filing of an amendment to the existing license, in which manufacturers would submit for review only their revised labelling material for the new yearly strain | A special fast track type II variation procedure is applicable for annual variation of human influenza vaccines                                                                                                                                      |
| <b>Proposed Pandemic Regulatory Pathway</b> | TGA accepts EMEA guidelines on pandemic vaccine licensing                                                                                                               | Submission of an NDS and not an amendment to an existing annual influenza license                                                                              | Submission and approval of the pre-pandemic core dossier during the inter-pandemic period for evaluation by fast track authorization. Once a pandemic is declared a variation to the core pandemic dossier for fast track approval will be submitted |
| <b>Pre-Pandemic Vaccine</b>                 | Licensure is based on approval of a core dossier for a pre-pandemic vaccine with quality, safety and efficacy data provided and authorized during inter-pandemic period | Mock Vaccine development and licensure: -quality data-clinical trial applications (CTAs) Pre-pandemic-CTA for pandemic trial protocols (some mock data)        | <a href="http://www.emea.eu.int/pdfs/human/vwp/471703en.pdf">http://www.emea.eu.int/pdfs/human/vwp/471703en.pdf</a><br><a href="http://www.emea.eu.int/pdfs/human/vwp/498603en.pdf">http://www.emea.eu.int/pdfs/human/vwp/498603en.pdf</a>           |

ตารางที่ 7.5 (ต่อ) Overview of National Regulatory Agency Pathways (1)

| National Regulatory Agency                    | Australia TGA                                                                                                                                                   | Canada Health Canada                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | European Union                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Pre-Pandemic Uses</i>                      | Same as Europe                                                                                                                                                  | HC must be able to validate productions process, test production capacity and establish minimum standards and requirements for safety and efficacy                                                                                                                                                                                                                                                            | The core dossier is not be used out of the pandemic context. For vaccines containing avian strains with pandemic potential such as H5N1, CHMP has adopted a draft explanatory note, identifying dossier requirements. Such avian influenza vaccines for human used must be based entirely on the circulation influenza strain against which protection is claimed |
| <i>Quality and Manufacturing Requirements</i> | Data obtained in inter-pandemic period. Same for all uses.                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>*Production and testing of vaccine seed lot, manufacturing process and validation</li> <li>*Specifications</li> <li>*Adjuvant, excipients, container and preservative information</li> <li>*Batch analysis</li> <li>*Reference standards</li> <li>*Stability information</li> <li>*Product specific facility information</li> <li>*Viral safety information</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>*vaccine reference virus development and testing</li> <li>*Vaccine seed lots production process etc.</li> <li>*Formulation</li> <li>*Vaccine standardization</li> <li>*Adjuvant</li> <li>*Stability data and protocol</li> </ul>                                                                                           |
| <i>Clinical Data Requirements</i>             | Data obtained in inter-pandemic period.<br>Different depending on use;<br>A. Stockpiling for use at beginning of the pandemic<br>B. Use for people at high risk | <ul style="list-style-type: none"> <li>*Challenge studies in animals</li> <li>*Local tolerance studies</li> <li>*Clinical (immunogenicity) studies on healthy adults</li> <li>*Targeted studies on vulnerable</li> <li>*protocols for post-market studies, including any</li> </ul>                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>*Immunogenicity and safety</li> <li>*Non-clinical safety</li> <li>*Novel adjuvant</li> <li>*Challenge experiments</li> <li>*Human clinical data</li> <li>*Formulation</li> <li>*All criteria for annual influenza vaccines</li> </ul>                                                                                      |

ตารางที่ 7.5 (ต่อ) Overview of National Regulatory Agency Pathways (1)

| National Regulatory Agency                           | Australia TGA                                                                                                                                                                                     | Canada Health Canada                                                                                                                                                                                  | European Union                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Clinical Data Requirements</i>                    | C.Use as prime and boost population at large<br>-Human immunogenicity and safety studies                                                                                                          | necessary informed consent document                                                                                                                                                                   | *Post-authorization commitments                                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Emergency Use additional Requirements</i>         | -                                                                                                                                                                                                 | *Expedited review<br>*Notice of compliance with conditions<br>*Special access program (SAP)<br>*Interim order<br>*Clinical trials                                                                     | In case a pandemic occurs before a core dossier is approved: Emergency authorization to be used, relying on very close interaction between the manufacturer and the EMA using a rolling review process of data packages before the submission of a formal application |
| <i>Accelerated Approval/Emergency Use Provisions</i> | Pandemic declared-core pandemic dossier using the actual pandemic strain and submit quality/technical data in parallel with product as a pandemic variation to TGA for rapid approval and release | Licensure of a pandemic vaccine will follow the filing of an NDS containing composite information on the pre-pandemic vaccine supplemented with additional information on the actual pandemic vaccine | Emergency authorization:<br>*Accelerated review process (max. 150 days)<br>*Conditional marketing authorizations in case of public health crisis                                                                                                                      |

ตารางที่ 7.5 (ต่อ) Overview of National Regulatory Agency Pathways (2)

| National Regulatory Agency                  | Japan                                                                                                                                                                                                                             | United States FDA                                                                                                                                                 | Thailand TFDA                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Regulatory Authority</i>                 | Pharmaceutical Affairs Law (PAL) (Law 145,1960 revised 2005)<br>Infectious Disease Law (revised name 1998)                                                                                                                        | Section 351 of Public Health Service Act.<br>Food, Drug and Cosmetic Act                                                                                          | Drug Act B.E. 2510                                                                                                                                                |
| <i>Submission Type</i>                      | New Drug Application                                                                                                                                                                                                              | Biologic License Application (BLA)                                                                                                                                | Biologic License Application (BLA)                                                                                                                                |
| <i>Timelines</i>                            | 17.7 months (2001 data):<br>45 days after receipt of application                                                                                                                                                                  | BLA standard review - 10 months,<br>BLA priority review - 6 months, months,<br>CMC supplement - 4 months                                                          | BLA standard review - 210 - 280 working days,<br>BLA priority review - 100 - 130 working days,                                                                    |
| <i>Annual Influenza Vaccine Licensure</i>   | -                                                                                                                                                                                                                                 | Submission of a prior approval manufacturing supplement to an existing BLA is required for strain changes (chosen yearly, based on circulating wild-type strains) | Submission of a prior approval manufacturing supplement to an existing BLA is required for strain changes (chosen yearly, based on circulating wild-type strains) |
| <i>Proposed Pandemic Regulatory Pathway</i> | Expected 2006-Phase I/II & III, submission<br>2007-Approval of the H5N1 vaccine currently under development                                                                                                                       | Supplement to existing BLA, or Accelerated approval of a new BLA                                                                                                  | Accelerated approval of a new BLA                                                                                                                                 |
| <i>Pre-Pandemic Vaccine</i>                 | H5N1 vaccine development<br>-National project under collaboration of MHLW, NIID and 4 manufacturers:<br>*License for alumadjuvanted a formaline-inactivated whole virus vaccine (prototype)<br>*Clade 2 vaccine (mockup strategy) | FDA views pandemic strain as a “strain change” to annual influenza vaccine for licensed manufacturers, therefore only supplement to an existing BLA is required   | -                                                                                                                                                                 |
| <i>Pre-Pandemic Uses</i>                    | -                                                                                                                                                                                                                                 | -                                                                                                                                                                 | -                                                                                                                                                                 |

ตารางที่ 7.5 (ต่อ) Overview of National Regulatory Agency Pathways (2)

| National Regulatory Agency                           | Japan                                                                                                                                                                                                 | United States FDA                                                                                                                                                     | Thailand TFDA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Quality and Manufacturing Requirements</b>        | Control tests for pandemic vaccines on bulk materials:<br>*protein content<br>*sterility<br>*toxicity<br>*inactivation<br>*pH<br>*HA content<br>*thimerosol, aluminum and formaldehyde contents       | With adequate controls and characterization, FDA permits use of recombinant or cell based technologies in strain production. Either a reassortment or wild type virus | *Production and testing of vaccine seed lot, manufacturing process and validation<br>*vaccine reference virus development and testing<br>*Formulation<br>*Vaccine standardization<br>*Specifications<br>*Adjuvant, excipients, container and preservative information<br>*Batch analysis<br>*Reference standards<br>*Product specific facility information<br>*Viral safety information<br>*Stability data and protocol |
| <b>Clinical Data Requirements</b>                    | *common protocol agreed by PMDA for each manufacturer<br>*Phase I studies in healthy male adults<br>*Phase II and III studies in healthy adults<br>*safety<br>*effectiveness<br>*comparative analysis | Supplement to BLA:<br>Limited clinical trials and adequate safety data and<br>New BLA: Clinical trials data, post-marketing study protocols and safety data           | *Immunogenicity and safety<br>*Non-clinical safety<br>*Novel adjuvant<br>*Challenge experiments<br>*Human clinical data<br>*Formulation<br>*All criteria for annual influenza vaccines<br>*Post-authorization commitments                                                                                                                                                                                               |
| <b>Accelerated Approval/Emergency Use Provisions</b> | Submission license and approval through fast track evaluation process                                                                                                                                 | *Accelerated approval of New BLA for serious or life-threatening illnesses<br>*Emergency use authorization (EUA)<br>*Investigational New Drug (IND) Use               | *Accelerated or priority review process (max. 130 days)<br>*Conditional marketing authorizations in case of public health crisis                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Emergency Use additional Requirements</b>         | -                                                                                                                                                                                                     | *Accelerated approval of New BLA for serious or life-threatening illnesses<br>*Emergency use authorization (EUA)<br>*Investigational New Drug (IND) Use               | *Accelerated approval of New BLA for serious or life-threatening illnesses<br>*Emergency use authorization (EUA)                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

### เอกสารอ้างอิง

- (1) ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2546 (ลงราชกิจจานุเบกษา ฉบับประกาศทั่วไป เล่ม 120 ตอนพิเศษ 58 ง วันที่ 23 พฤษภาคม พ.ศ. 2546)
- (2) ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน สำหรับยาชีววัตถุตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2549 (ลงราชกิจจานุเบกษา ฉบับประกาศทั่วไป เล่ม 123 ตอนพิเศษ 112 ง วันที่ 20 ตุลาคม 2549)
- (3) ระเบียบสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาว่าด้วยการควบคุมชีววัตถุที่ใช้สำหรับมนุษย์ก่อนออกจำหน่ายหลังได้รับทะเบียนตำรับยา พ.ศ. 2543
- (4) หลักเกณฑ์การควบคุมชีววัตถุที่ใช้สำหรับมนุษย์ก่อนออกจำหน่ายหลังได้รับทะเบียนตำรับยา (Lot release)
- (5) พระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510
- (6) กฎกระทรวงฉบับที่ 14 (พ.ศ.2525) ออกตามความในพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510
- (7) กฎกระทรวงฉบับที่ 15 (พ.ศ.2525) ออกตามความในพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510
- (8) กฎกระทรวงฉบับที่ 16 (พ.ศ.2525) ออกตามความในพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510
- (9) กฎกระทรวงฉบับที่ 18 (พ.ศ.2525) ออกตามความในพระราชบัญญัติยา พ.ศ. 2510
- (10) Assessment Tool of National Regulatory Authority)
- (11) Ensuring quality, safety and efficacy of vaccines: WHO policy on prequalification process and strengthening NRAs to meet prequalification criteria , Briefing to NRA and WHO Staff by Mr. L. Belgharbi
- (12) Guided by Experts Committee on Standardization of Biologicals (ECBS) recommendations on safety, efficacy and quality issued in WHO Technical Report Series (TSR)
- (13) ICH CTD
- (14) ASEAN CTD
- (15) ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เรื่อง การขึ้นทะเบียนตำรับยาใหม่ (New Drugs) และ ยาสามัญใหม่ (New Generic Drugs) ซึ่งมีผลบังคับใช้ตั้งแต่วันที่ 3 สิงหาคม 2547
- (16) WHO's Paper 2006

## บทที่ 8    รูปแบบเสนอเชิงนโยบาย ยุทธศาสตร์ การเตรียมพร้อมด้านวัคซีนไข้หวัดใหญ่ กรณีเกิดการระบาดใหญ่ของประเทศไทย

- รูปแบบยุทธศาสตร์การเตรียมพร้อมด้านวัคซีน  
ไข้หวัดใหญ่กรณีเกิดการระบาดใหญ่ของประเทศไทย
- บทบาทของยุทธศาสตร์ที่สะท้อนความพร้อมด้านวัคซีน  
ไข้หวัดใหญ่กรณีเกิดการระบาดใหญ่
- ความก้าวหน้าของบริบทที่เกี่ยวข้อง
- ข้อเสนอแนะอื่นๆ



## บทที่ 8

### สรุปข้อเสนอเชิงนโยบาย

“ยุทธศาสตร์การเตรียมพร้อมด้านวัคซีนไข้หวัดใหญ่  
กรณีเกิดการระบาดใหญ่ของประเทศไทย”

#### บทที่ 8 สรุปข้อเสนอเชิงนโยบาย ยุทธศาสตร์การเตรียมพร้อมด้านวัคซีนไข้หวัดใหญ่ กรณีเกิดการระบาดใหญ่ของประเทศไทย

- 8.1 สรุปยุทธศาสตร์การเตรียมพร้อมด้านวัคซีนไข้หวัดใหญ่กรณีเกิดการระบาดใหญ่ของประเทศไทย
- 8.2 บทบาทของยุทธศาสตร์ทั้งสี่ต่อความพร้อมด้านวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในกรณีเกิดการระบาดใหญ่
- 8.3 ความก้าวหน้าของบริบทที่เกี่ยวข้อง
- 8.4 ข้อเสนอแนะอื่นๆ

#### 8.1 สรุปยุทธศาสตร์การเตรียมพร้อมด้านวัคซีนไข้หวัดใหญ่กรณีเกิดการระบาดใหญ่ของประเทศไทย

รายงานฉบับนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเสนอยุทธศาสตร์ในการเตรียมความพร้อมด้านวัคซีนไข้หวัดใหญ่กรณีเกิดการระบาดใหญ่สำหรับประเทศไทย ซึ่งภายหลังจากการระดมสมองกับนักวิชาการ ผู้มีประสบการณ์เกี่ยวข้องกับการผลิตวัคซีนและผู้เชี่ยวชาญจากในและต่างประเทศ สรุปยุทธศาสตร์ที่สำคัญ 4 ยุทธศาสตร์ได้แก่

##### ยุทธศาสตร์ที่ 1 ยุทธศาสตร์การซื้อวัคซีนไข้หวัดใหญ่เพื่อการสำรอง

การจัดซื้อวัคซีนไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ก่อนการระบาดใหญ่ (Pre-Pandemic influenza vaccine) ในรูปวัคซีนสำเร็จรูปเพื่อเป็นการสำรอง ยุทธศาสตร์สามารถดำเนินการได้ในระยะสั้นภายใน 3-6 เดือน ยุทธศาสตร์นี้ควรทำทันทีเนื่องจากไม่สามารถคาดการณ์ว่าจะเกิดการระบาดใหญ่ขึ้นเมื่อใด เนื่องจากจำนวนผลิตทั่วโลกที่จำกัดในปัจจุบันทำให้ยุทธศาสตร์นี้ใช้ได้เฉพาะกับช่วงก่อนมีการระบาดใหญ่ ยุทธศาสตร์นี้มีความเสี่ยงสูงเนื่องจากวัคซีนที่สำรองไว้อาจจะไม่ตรงกับสายพันธุ์ที่ทำให้เกิดการระบาดใหญ่ ดังนั้นเพื่อเป็นการกระจายความเสี่ยงควรสำรองวัคซีนมากกว่าหนึ่งสายพันธุ์และหรือวัคซีนจากผู้ผลิตมากกว่าหนึ่งราย และพิจารณาจัดซื้อวัคซีนที่มีคุณสมบัติกระตุ้นภูมิคุ้มกันข้ามสายพันธุ์ได้ (cross immunogenicity) ปริมาณการจัดซื้อควรจะมีจำนวนอย่างน้อยให้เพียงพอต่อกลุ่มที่เป็นด่านหน้าซึ่งมีโอกาสในการติดเชื้อสูง เช่น บุคลากรทางการแพทย์ที่ทำงานที่ในการควบคุมโรคทั้งคนและสัตว์ เจ้าหน้าที่ดูแลผู้ติดเชื้อ เป็นต้น ยุทธศาสตร์นี้มีข้อพิจารณาทั้งทางด้านเทคนิคและการบริหารจัดการ ข้อพิจารณาด้านเทคนิคคือ ชนิดและสายพันธุ์ของวัคซีน และด้านการบริหารจัดการนั้นต้องมีการทำความเข้าใจกับหน่วยงานด้านการเงินการคลังให้ตระหนักถึงความสำคัญและประโยชน์ของการซื้อวัคซีนสำรองซึ่งมีลักษณะเหมือนเป็นการซื้อประกัน กล่าวคือต้องมีการลงทุนซื้อวัคซีนที่อาจจะไม่ได้นำมาใช้จริง ลักษณะดังกล่าวอาจจะคล้ายการลงทุนที่สูญเสียเปล่า แต่โดยความเป็นจริงแล้วเป็นการซื้อหลักประกันที่จะต้องใช้เพื่อควบคุมการระบาดใหญ่ให้ได้ตั้งแต่ในระยะเริ่มต้นหรือเพื่อซื้อเวลาในการชะลอการแพร่ระบาดของโรค นอกจากนี้การเจรจาต่อรองกับผู้ผลิตวัคซีนถึงเงื่อนไขการซื้อวัคซีนจะมีลักษณะที่แตกต่างจากการซื้อวัคซีนที่ใช้กันในสถานการณ์ปกติ ประเมินว่าต้องใช้งบประมาณระหว่าง 174 - 1,160 ล้านบาทในการสำรองวัคซีนสำเร็จรูปจำนวน 60,000 - 400,000 โดสในระยะเวลา 5 ปี และต้องใช้ทรัพยากรเป็นเงินสูงกว่านี้มากถ้าจะซื้อวัคซีนให้เพียงพอสำหรับประชากรไทยทุกคน

##### ยุทธศาสตร์ที่ 2 ยุทธศาสตร์การแบ่งบรรจุวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในประเทศ

ยุทธศาสตร์นี้เป็นการสำรองวัคซีนในรูปก่อนแบ่งบรรจุ เมื่อใกล้มีการระบาดใหญ่จึงนำวัคซีนออกมาแบ่งบรรจุในขนาดที่เหมาะสมก่อนนำไปใช้ การสำรองวัคซีนในลักษณะก่อนบรรจุจะช่วยให้การยืดอายุของวัคซีนได้นานกว่าวัคซีนที่บรรจุเสร็จตามยุทธศาสตร์ที่ 1 ในขณะเดียวกันจะลดต้นทุนวัคซีนได้ประมาณ 10-20% ทั้งนี้ประเทศไทยมีโรงงานผลิตวัคซีนและยาหลายแห่งที่สามารถดำเนินการแบ่งบรรจุนี้ได้ ยุทธศาสตร์นี้จึงเป็นการใช้ประโยชน์จากโครงสร้างพื้นฐานที่มีอยู่ให้มากที่สุด โดยทั่วไปการนำวัคซีนเข้ามาบรรจุเป็นจุดเริ่มต้นก่อนมีการถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตวัคซีน ดังนั้นยุทธศาสตร์นี้อาจถือว่าเป็นการวางรากฐานก่อนที่ทำการผลิตวัคซีนในประเทศอย่างเต็มรูปแบบ อย่างไรก็ตามยุทธศาสตร์ที่ 2 มีลักษณะเช่นเดียวกับยุทธศาสตร์ที่ 1 คือใช้ได้ตีในกรณีก่อนการระบาดใหญ่และมีความเสี่ยงที่วัคซีนที่ซื้อไว้เพื่อนำมาแบ่งบรรจุจะมีสายพันธุ์ที่ไม่ตรงกับสายพันธุ์ที่มีการระบาด

มาตรการลดความเสี่ยงจึงทำได้เช่นเดียวกับการยุทธศาสตร์ที่หนึ่ง เมื่อมีการระบาดใหญ่คาดว่าจะการจัดหาวัคซีนทั้งแบบสำเร็จรูปและก่อนแบ่งบรรจุ รวมทั้งการขนส่งวัคซีนจะทำได้ยากมาก ยุทธศาสตร์นี้มีข้อต้องพิจารณาทั้งทางเทคนิคและด้านการบริหารจัดการ เช่นเดียวกับยุทธศาสตร์ที่ 1 การดำเนินการสำรองวัคซีนบางส่วนในรูปวัคซีนก่อนแบ่งบรรจุตามยุทธศาสตร์นี้จะช่วยลดความต้องการงบประมาณตามยุทธศาสตร์ที่หนึ่งได้ประมาณ 16% หรือประมาณ 28-186 ล้านบาทในระยะ 5 ปี ยุทธศาสตร์นี้เป็นยุทธศาสตร์ซื้อเวลาในช่วงสั้นเช่นเดียวกับยุทธศาสตร์ที่หนึ่ง ไม่สามารถใช้เป็นยุทธศาสตร์หลักสำหรับการจัดให้มีวัคซีนสำหรับคุ้มครองประชาชนทุกคนในระยะยาวได้

### **ยุทธศาสตร์ที่ 3 ยุทธศาสตร์การปรับโรงงานผลิตวัคซีนสัตว์เพื่อผลิตวัคซีนคนในภาวะฉุกเฉิน**

ยุทธศาสตร์นี้เป็นการปรับโรงงานผลิตวัคซีนไวรัสสำหรับสัตว์ปีกของสำนักเทคโนโลยีชีวภัณฑ์สัตว์ของกรมปศุสัตว์ เพื่อเป็นโรงงานสำรองในการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่สำหรับคนในภาวะฉุกเฉิน ยุทธศาสตร์นี้มีศักยภาพในการให้มีการผลิตวัคซีนทั้งกระบวนการในประเทศไทยในระยะเวลาที่สั้นที่สุด และใช้งบประมาณไม่มากเมื่อเทียบกับการสร้างโรงงานใหม่ เนื่องจากโรงงานดังกล่าวเป็นโรงงานที่ได้รับการออกแบบและก่อสร้างด้วยมาตรฐานเยอรมันด้วยระบบ modular system ทำให้สามารถปรับปรุงแก้ไขได้ไม่ยาก ข้อเด่นของยุทธศาสตร์นี้คือใช้เวลาที่สั้นที่สุดประมาณ 1-2 ปีใช้งบประมาณประมาณ 100 ล้านบาทในการให้มีการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่แบบเชื้อเป็นในขนาด 7.2 ล้านโดสต่อสปีด้าในประเทศไทย นอกจากนี้บุคลากรของกรมปศุสัตว์มีความเชี่ยวชาญในการผลิตวัคซีนด้วยเทคโนโลยีการผลิตไขไก่ฟักซึ่งเป็นเทคโนโลยีที่นิยมใช้ในการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่สำหรับคนในปัจจุบัน ยุทธศาสตร์นี้จะมีผลทางอ้อมในการพัฒนาบุคลากรและยกระดับมาตรฐานการผลิตวัคซีนสัตว์ในประเทศให้มีมาตรฐานเดียวกับวัคซีนสำหรับคน ข้อด้อยของยุทธศาสตร์นี้คือการยอมรับทั้งจากผู้บริหารและประชาชน เงื่อนไขของความสำเร็จของยุทธศาสตร์นี้คือการสนับสนุนจากผู้บริหารระดับสูง ความร่วมมือจากผู้บริหารและผู้ปฏิบัติงานของกระทรวงเกษตรและสหกรณ์ การประสานงานระหว่างกระทรวงสาธารณสุขและกระทรวงเกษตรและสหกรณ์ การควบคุมมาตรฐานการผลิตและคุณภาพของวัคซีนให้เป็นไปตามมาตรฐานสากลของวัคซีนสำหรับคน และการประชาสัมพันธ์เพื่อให้ประชาชนเข้าใจและยอมรับวัคซีนดังกล่าว จุดเน้นที่สำคัญคือบทบาทของยุทธศาสตร์นี้ในการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่สำหรับคนในภาวะฉุกเฉินมิได้มุ่งหวังเพื่อการผลิตวัคซีนสำหรับคนอย่างถาวร หน่วยงานที่อาจจะทำหน้าที่เป็นหน่วยงานหลักเพื่อดำเนินการตามยุทธศาสตร์นี้ได้แก่ กระทรวงเกษตรและสหกรณ์ กระทรวงสาธารณสุข กระทรวงวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี เป็นต้น

### **ยุทธศาสตร์ที่ 4 ยุทธศาสตร์การสร้างโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่เพื่อรองรับการระบาดใหญ่**

ยุทธศาสตร์นี้เป็นการสร้างโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดอุตสาหกรรมเพื่อทำการผลิตทั้งวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลและวัคซีนไข้หวัดใหญ่กรณีระบาดใหญ่ จากข้อมูลที่มีอยู่หากต้องมีการตัดสินใจเพื่อสร้างโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ทันที เทคโนโลยีผลิตจากไขไก่ฟักน่าจะเป็นเทคโนโลยีที่ประเทศมีโอกาสดำเนินการได้ แต่ต้องยอมรับความเสี่ยงของโอกาสที่อาจจะเกิดการขาดแคลนไขไก่ฟักที่สะอาดหรือปลอดภัยซึ่งเป็นวัตถุดิบที่ใช้ในการผลิตวัคซีนในกรณีที่มีการระบาดใหญ่ในไก่ โดยที่ในระหว่างที่ยังไม่มีการระบาดใหญ่โรงงานนี้จะดำเนินการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่แบบเชื้อตาย (IIV) เมื่อมีการระบาดใหญ่จะเปลี่ยนไปผลิตวัคซีนแบบเชื้อเป็น (LAIV) เนื่องจากสามารถผลิตได้ปริมาณมากอย่างรวดเร็วกว่าการผลิตวัคซีนแบบเชื้อตาย (high scaling up capacity) เป็นที่ตระหนักดีว่าในปัจจุบันยังมีข้อมูลจำกัดในการใช้วัคซีนเชื้อเป็นกับประชากรบางกลุ่มอายุ ซึ่งประเด็นนี้ต้องการการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมต่อไป จากการวิเคราะห์พบว่าโรงงานที่จะจัดตั้งขึ้นนี้ต้องมีขนาดกำลังการผลิตสูงสุดในการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลเชื้อตายอย่างน้อย 8.6 ล้านโดสต่อปีจึงจะสามารถปรับมาผลิตวัคซีนเชื้อเป็นในภาวะฉุกเฉินในจำนวนที่เพียงพอสำหรับประชาชนไทยทุกคนภายในระยะเวลา 3 เดือน ถ้าเป้าหมายคือผลิตวัคซีนเชื้อตายกรณีระบาดใหญ่โรงงานดังกล่าวต้องมีกำลังการผลิตวัคซีนเชื้อตายสูงสุดอย่างน้อย 21-43 ล้านโดสต่อปี งบประมาณการลงทุนสร้างโรงงานขึ้นกับสภาพโครงสร้างพื้นฐานที่มีอยู่ ถ้าเป็นการตั้งโรงงานในสถานที่ซึ่งไม่มีโครงสร้างพื้นฐานเช่น ระบบน้ำ ระบบไฟฟ้า ระบบการบำบัดของเสีย จะต้องลงทุนสูง ประมาณว่าถ้าจะจัดตั้งโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลจากไขไก่ฟักแบบเชื้อตายขนาด 10 ล้านโดสจะต้องใช้เงินลงทุนประมาณ 1,800 ล้านบาท การดำเนินการจัดสร้างโรงงานต้องใช้ระยะเวลา 5 ปีขึ้นไป เงื่อนไขที่ยุทธศาสตร์นี้จะประสบความสำเร็จในการเป็นหลักประกันด้านวัคซีนไข้หวัดใหญ่สำหรับประเทศได้นั้นขึ้นอยู่กับการจัดการด้านวัตถุดิบในการผลิต การวิจัยและพัฒนา การพัฒนาบุคลากร และการเตรียมการด้านการถ่ายทอดเทคโนโลยี นอกจากนี้รัฐและสำนักประกันสุขภาพทั้งหลายต้องทำหน้าที่กระตุ้นและสนับสนุนให้มีการใช้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลที่โรงงานแห่งนี้ผลิตขึ้นมาอย่างมีประสิทธิภาพ

ต่อสังคมสูงสุด เพื่อให้โรงงานสามารถดำเนินการผลิตวัคซีนได้อย่างต่อเนื่อง เมื่อโรงงานสามารถผลิตอย่างเต็มที่แล้วยุทธศาสตร์นี้จะเป็นยุทธศาสตร์ถาวรในการประกันความมั่นคงของประเทศต่อการระบาดใหญ่ของไข้หวัดใหญ่ได้ราบเท่าที่มีการจัดการตามปัจจัยความสำเร็จข้างต้น นอกจากนี้ยุทธศาสตร์นี้จะมีผลดี (spillover effect) ต่อการพัฒนาการผลิตวัคซีนอื่นๆของประเทศอีกด้วย ปัจจุบันองค์การเภสัชกรรมได้รับมอบหมายให้เป็นผู้ดูแลยุทธศาสตร์นี้

## 8.2 บทบาทของยุทธศาสตร์ทั้งสี่ต่อความพร้อมด้านวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในกรณีเกิดการระบาดใหญ่

เนื่องจากเป้าหมายของการเตรียมความพร้อมด้านวัคซีนนี้ เพื่อใช้ในการป้องกัน ควบคุมการระบาดใหญ่ของไข้หวัดใหญ่ ดังนั้นเราต้องการวัคซีนที่มีสายพันธุ์ที่ใกล้เคียงกับสายพันธุ์ที่ทำให้เกิดการระบาดใหญ่มากที่สุด และในเวลาที่สุดเร็วที่สุด ในปริมาณที่เพียงพอสำหรับประชาชนไทยทุกคนหรืออย่างน้อยต้องเพียงพอสำหรับบุคลากรแนวหน้าที่ทำหน้าที่ในการรักษาผู้ป่วย และควบคุมโรคในระยะแรก ทั้งนี้ด้วยการใช้ทรัพยากรที่อย่างคุ้มค่าที่สุด ในขณะที่ยุทธศาสตร์แต่ละข้อสามารถลดความเสี่ยงจากการที่สายพันธุ์ที่ระบาดไม่ตรงกับสายพันธุ์ของวัคซีนที่มีอยู่ได้ต่างกัน สามารถดำเนินการได้เร็วต่างกัน ใช้ทรัพยากรในระยะสั้นและยาวต่างกัน ดังนั้นยุทธศาสตร์ทั้งสี่จึงมีบทบาทต่อการเตรียมความพร้อมด้านวัคซีนของประเทศในระยะสั้น ระยะกลาง และระยะยาวแตกต่างกัน กล่าวคือ

**ในระยะสั้น** ภายใน 1-2 ปี ยุทธศาสตร์ที่ 1 การซื้อวัคซีนไข้หวัดใหญ่ก่อนการระบาดใหญ่ (pre-pandemic vaccine) เพื่อการสำรอง หรือยุทธศาสตร์ที่ 2 การนำเข้าวัคซีนไข้หวัดใหญ่ก่อนการระบาดใหญ่เพื่อบรรจุในประเทศ จะเป็นยุทธศาสตร์ที่เหมาะสมเนื่องจากสามารถดำเนินการได้อย่างรวดเร็ว โดยอาจพิจารณายุทธศาสตร์ข้อใดข้อหนึ่งเป็นยุทธศาสตร์หลักและอีกยุทธศาสตร์หนึ่งเป็นยุทธศาสตร์รอง ถึงแม้ว่าทั้งสองยุทธศาสตร์นี้จะมีความเสี่ยงของสายพันธุ์ที่ไม่ตรงกันอยู่แต่เป็นยุทธศาสตร์เท่าที่ทำได้ในขณะนี้

**ในระยะกลาง** ภายในปีที่ 3-5 ยุทธศาสตร์ที่ 3 จะเป็นยุทธศาสตร์หลัก โดยที่ยุทธศาสตร์ที่ 1 และหรือยุทธศาสตร์ที่ 2 เป็นยุทธศาสตร์รอง ทั้งนี้ต้องมีกาตัดสินใจและดำเนินการเตรียมการตามยุทธศาสตร์ที่ 3 การปรับโรงงานผลิตวัคซีนสัตว์เพื่อผลิตวัคซีนคนในภาวะฉุกเฉินในทันทีโดยทำควบคู่ไปกับการดำเนินการตามยุทธศาสตร์ที่ 1 หรือ 2 ไม่ใช่เป็นการตัดสินใจเมื่อสิ้นปีที่ 2 ยุทธศาสตร์ที่ 3 จะเป็นยุทธศาสตร์หลักจนกว่าการจัดสร้างโรงงานผลิตวัคซีนแห่งใหม่ตามยุทธศาสตร์ที่ 4 สามารถเริ่มการผลิตวัคซีนได้ซึ่งคาดว่าจะใช้เวลาประมาณ 5 ปี

**ในระยะยาว** คือในปีที่ 6 เป็นต้นไปโรงงานผลิตวัคซีนตามยุทธศาสตร์ที่ 4 จะเป็นยุทธศาสตร์หลัก โดยที่ยุทธศาสตร์อื่นจะเป็นยุทธศาสตร์สำรอง ในลักษณะเดียวกันการตัดสินใจสร้างโรงงานผลิตวัคซีนแห่งใหม่ต้องกระทำตั้งแต่ต้น มิใช่ตัดสินใจเมื่อสิ้นปีที่ 5

ความสัมพันธ์ของบทบาทของยุทธศาสตร์ทั้ง 4 ด้าน แสดงดังตารางที่ 8.1

ตารางที่ 8.1 บทบาทของยุทธศาสตร์ทั้ง 4 ต่อความพร้อมด้านวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในกรณีเกิดการระบาดใหญ่

| ยุทธศาสตร์ที่                    | ระยะสั้น<br>(ปีที่ 1-2) | ระยะกลาง<br>(ปีที่ 3-5) | ระยะยาว<br>(ปีที่ 6 เป็นต้นไป) |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------|
| 1. ซื้อวัคซีนสำรอง               | ยุทธศาสตร์หลัก          | ยุทธศาสตร์สำรอง         | ยุทธศาสตร์สำรอง                |
| 2. แบ่งบรรจุวัคซีนในประเทศ       | ยุทธศาสตร์หลัก          | ยุทธศาสตร์สำรอง         | ยุทธศาสตร์สำรอง                |
| 3. ปรับโรงงานที่มีอยู่           | เตรียมการ               | ยุทธศาสตร์หลัก          | ยุทธศาสตร์สำรอง                |
| 4. สร้างโรงงานผลิตวัคซีนแห่งใหม่ | เตรียมการ               | เตรียมการ               | ยุทธศาสตร์หลัก                 |

ดังนั้นยุทธศาสตร์ทั้ง 4 ด้าน ควรดำเนินการไปด้วยกันไม่ใช่เลือกเพียงยุทธศาสตร์ใดยุทธศาสตร์หนึ่ง เนื่องจากไม่มียุทธศาสตร์ใดที่สามารถบรรลุเป้าหมายการเตรียมพร้อมด้านวัคซีนได้โดยลำพังยุทธศาสตร์เดียว และเนื่องจากสถานการณ์ที่เราเตรียมพร้อมนี้คือการระบาดใหญ่ซึ่งไม่เพียงแต่มีผลต่อสุขภาพของบุคคลใดบุคคลหนึ่งเพียงคนเดียวแต่เป็นลักษณะภัยคุกคามมีศักยภาพสร้างผลกระทบต่อประชาชนทั้งหมด มีผลต่อเนื่องวงกว้างด้านสังคม เศรษฐกิจและความมั่นคงของชาติ ดังนั้นการเตรียมการจึงควรจะต้องเตรียมพร้อมขึ้นสูงซึ่งรวมทั้งยุทธศาสตร์หลักและยุทธศาสตร์สำรอง โดยมุ่งเน้นที่ยุทธศาสตร์ที่สามารถเป็นยุทธศาสตร์หลักในระยะยาวได้ ส่วนยุทธศาสตร์สำรองควรมีการปรับบทบาทของแต่ละข้อในแต่ละช่วงเวลาให้มีน้ำหนักตามความเหมาะสม

ประมาณการงบประมาณในการดำเนินงานทั้ง 4 ยุทธศาสตร์ในระยะ 5 ปี (ตารางที่ 8.2) โดยการสำรองวัคซีนตามยุทธศาสตร์ที่หนึ่งและสองเป็นจำนวนวัคซีน 60,000 โดสต่อปี และเริ่มทำการปรับปรุงโรงงานที่มีอยู่ทันที (ประมาณว่าใช้งบประมาณ 100 ล้านบาท) ส่วนในปีถัดไปใช้งบประมาณจำนวน 10 ล้านบาทต่อปีในการทดลองฝึกผลิตวัคซีนใช้หัวใจใหญ่เพื่อรักษาความสามารถในการดำเนินการผลิตจริง การดำเนินการสร้างโรงงานวัคซีนขนาด 10 ล้านโดสประมาณว่าใช้เงินลงทุน 1,800 ล้าน หรือโดยเฉลี่ย 360 ล้านบาทต่อปี (จ่ายจริงอาจจะไม่กระจายเท่ากันทุกปี และไม่ได้คิดเรื่องการคืนทุนค่าลงทุนภายหลังที่โรงงานได้เริ่มผลิตวัคซีนได้แล้ว) ดังนั้นการดำเนินงานตามยุทธศาสตร์ที่ 1 ถึง 4 เพื่อเตรียมความพร้อมด้านวัคซีนใช้หัวใจใหญ่ประมาณว่าจะใช้เงินรวม 5 ปีประมาณ 2,085 ล้านบาท ทั้งนี้ไม่รวมค่าใช้จ่ายในการทำการทดสอบวัคซีนทั้งในคน (phase 1 และ 2) อีกประมาณ 20-25 ล้านบาทต่อหนึ่งวัคซีน ภายหลังปีที่ห้าเป็นต้นไปคาดว่าจะใช้เงินน้อยลงมากเพราะเป็นค่าใช้จ่ายดำเนินการเพื่อการรักษาศักยภาพของแต่ละยุทธศาสตร์เท่านั้น ไม่ต้องการการลงทุนสำหรับโครงสร้างพื้นฐานอีก

ตารางที่ 8.2 ประมาณการงบประมาณที่ใช้สำหรับยุทธศาสตร์ต่างๆในระยะเวลา 5 ปี

| ยุทธศาสตร์ที่                    | ปีที่ |     |     |     |     |
|----------------------------------|-------|-----|-----|-----|-----|
|                                  | 1     | 2   | 3   | 4   | 5   |
| 1. และ 2. สำรองวัคซีน            | 35    | 35  | 35  | 25  | 15  |
| 3. ปรับปรุงโรงงานที่มีอยู่       | 100   | 10  | 10  | 10  | 10  |
| 4. สร้างโรงงานผลิตวัคซีนแห่งใหม่ | 360   | 360 | 360 | 360 | 360 |
| รวม                              | 495   | 405 | 405 | 395 | 385 |

แม้ว่าจะมีการสร้างโรงงานผลิตวัคซีนแห่งใหม่เสร็จและพร้อมผลิตวัคซีนแล้วก็ตาม ยุทธศาสตร์ที่ 3 การปรับปรุงโรงงานของกรมปศุสัตว์มาผลิตวัคซีนคนในภาวะฉุกเฉินยังมีประโยชน์อยู่มาก จากการคำนวณอย่างคร่าวๆ ดังนี้<sup>13</sup> (ตารางที่ 8.3)

โรงงานของกรมปศุสัตว์ที่อำเภอปากช่อง (BVB) ถ้าปรับปรุงให้มีตู้อบไข่ไก่ฟักซึ่งฉีดเชื้อแล้วฟักไข่ได้ 120,000 ฟอง ในช่วงฉุกเฉินทำการผลิต 2 รอบ (cycles) ต่อสัปดาห์ โดยที่ไข่หนึ่งฟองสามารถผลิตวัคซีนเชื้อเป็น (LAIV) ได้ 30 โดส ดังนั้นโรงงานของกรมปศุสัตว์นี้สามารถผลิตวัคซีน LAIV ได้สัปดาห์ละ 7.2 ล้านโดส

ถ้าโรงงานผลิตวัคซีนแห่งใหม่ซึ่งผลิตวัคซีนเชื้อตายของไข้หวัดใหญ่ (IIV – Inactivated Influenza Vaccine) ตามฤดูกาลที่มีกำลังการผลิตปกติที่ 2 ล้านโดส ในระยะเวลา 6 เดือน ประมาณว่าโรงงานดังกล่าวจะมีตู้อบไข่ขนาด 83,333 ฟอง ถ้าใช้ตู้อบเดิมที่ทำโดยทำการผลิต 2 รอบต่อสัปดาห์ และสามารถผลิต LAIV ได้ 30 โดสต่อไข่ 1 ฟอง หรือผลิตเป็น IIV ได้ 3 โดสต่อไข่ 1 ฟอง (ในกรณีที่ไม่สามารถเข้าถึง adjuvant ที่มีประสิทธิภาพสูงได้) ดังนั้นโรงงานแห่งนี้จะสามารถผลิตวัคซีนเชื้อตายได้เท่ากับ 0.5 ล้านโดสต่อสัปดาห์ หรือถ้าผลิตวัคซีนแบบเชื้อเป็นจะได้ 5 ล้านโดสต่อสัปดาห์

<sup>13</sup> คำนวณจากข้อมูลพื้นฐานจาก Dr. Erik D'Hondt

<sup>14</sup> องค์การเภสัชกรรมมีแผนในการจัดสร้างโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ซึ่งมีกำลังการผลิตช่วงแรกอยู่ที่ 2 ล้านโดสต่อปี เนื่องจากการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลมักมีช่วงที่ทำการผลิตจริงเพียง 6 เดือน ดังนั้นในการวิเคราะห์นี้จึงคิดว่า โรงงานแห่งใหม่มีกำลังการผลิต 2 ล้านโดสในระยะเวลา 6 เดือน

ทั้งนี้ได้วิเคราะห์ปริมาณวัคซีนที่คาดว่าจะผลิตได้จากโรงงานทั้ง 2 แห่งใน 5 ฉากทัศน์ คือ

**ฉากทัศน์ที่ 1** โรงงานกรมปศุสัตว์ (BVB) ผลิตวัคซีนเชื้อเป็น (LAIV)

**ฉากทัศน์ที่ 2** โรงงานใหม่ผลิตวัคซีนเชื้อเป็น (LAIV)

**ฉากทัศน์ที่ 3** โรงงานใหม่ผลิตวัคซีนเชื้อเป็น (LAIV) จนได้จำนวนมากพอครอบคลุมประชากรส่วนใหญ่ แล้วทำความสะอาดโรงงานเพื่อเปลี่ยนไปผลิตวัคซีนเชื้อตาย (IIV) สำหรับประชากรที่ไม่สามารถใช้วัคซีนเชื้อเป็นได้

**ฉากทัศน์ที่ 4** โรงงานกรมปศุสัตว์ (BVB) ผลิตวัคซีนเชื้อเป็น (LAIV) ในขณะที่โรงงานใหม่ผลิตวัคซีนเชื้อตาย (IIV) สำหรับกลุ่มที่ไม่สามารถใช้วัคซีนเชื้อเป็นได้

**ฉากทัศน์ที่ 5** โรงงานกรมปศุสัตว์ (BVB) ผลิตวัคซีนเชื้อเป็น (LAIV) พร้อมกับโรงงานใหม่ผลิตวัคซีนเชื้อเป็น (LAIV) จนได้จำนวนมากพอครอบคลุมประชากรส่วนใหญ่ แล้วทำความสะอาดโรงงานเพื่อเปลี่ยนไปผลิตวัคซีนเชื้อตาย (IIV) สำหรับประชากรที่ไม่สามารถใช้วัคซีนเชื้อเป็นได้

ตารางที่ 8.3 แสดงการประมาณการปริมาณวัคซีนที่ผลิตได้จากฉากทัศน์ต่างๆตั้งแต่สัปดาห์ที่ 5-6 เป็นต้นไปถึงสัปดาห์ที่ 23-24 ทั้งในช่วง 4 สัปดาห์แรกนั้นได้ใช้ไปเพื่อการจัดหาไวรัสต้นแบบ Vaccine Seed virus จากหน่วยงานเครือข่ายขององค์การอนามัยโลก หรือจากนักวิทยาศาสตร์ภายในประเทศ และนำไวรัสต้นแบบนี้ไปผลิตเป็นไวรัสต้นแบบของการผลิตวัคซีน (working seed) ตารางที่ 8.3 เป็นการประมาณการจำนวนวัคซีนที่ผลิตได้ ณ สิ้นสัปดาห์ต่างๆตามฉากทัศน์ต่างๆ เช่น ฉากทัศน์ที่ 1 ณ สิ้นสัปดาห์ที่ 6 สามารถผลิตวัคซีนเชื้อเป็นได้รวมทั้งสิ้น 14.4 ล้านโดส เป็นต้น

ฉากทัศน์ที่ 1 โรงงานกรมปศุสัตว์ (BVB) ผลิตวัคซีนเชื้อเป็น (LAIV) เพียงแห่งเดียว ซึ่งเป็นสถานการณ์ที่โรงงานผลิตวัคซีนแห่งใหม่ยังไม่สามารถดำเนินการผลิตได้แต่ได้มีการปรับปรุงโรงงานของกรมปศุสัตว์ให้สามารถดำเนินการผลิตได้ ด้วยสมมติฐานอื่นๆดังได้กล่าวแล้วข้างต้น จะต้องใช้ระยะเวลา 9 สัปดาห์ภายหลังเริ่มมีการผลิตวัคซีน หรือ 13 สัปดาห์ภายหลังมีการประกาศการระบาดจึงจะสามารถผลิตวัคซีนเชื้อเป็นให้มีปริมาณเพียงพอให้ประชากรทุกคน คนละหนึ่งโดส ฉากทัศน์นี้ไม่เป็นจริงได้ถ้าไม่มีการลงทุนในการปรับปรุงโรงงานของกรมปศุสัตว์ก่อนที่จะมีการระบาดจริง ฉากทัศน์นี้มีความเสี่ยงสูงในกรณีที่เกิดปัญหาขัดข้องที่ทำให้โรงงานของกรมปศุสัตว์ไม่สามารถดำเนินการผลิตได้ตามเป้าหมาย เนื่องจากเป็นโรงงานผลิตวัคซีนแห่งเดียวที่สามารถผลิตวัคซีนดังกล่าวได้ และไม่มีการผลิตวัคซีนเชื้อตายสำหรับคนไข้บางกลุ่มที่อาจมีข้อจำกัดในการใช้วัคซีนเชื้อเป็น การป้องกันปัญหาดังกล่าวคือต้องเตรียมโรงงานของกรมปศุสัตว์ให้สามารถผลิตทั้งวัคซีนเชื้อเป็นและวัคซีนเชื้อตายได้

ฉากทัศน์ที่ 2 ถึง 5 เป็นฉากทัศน์ที่เกิดขึ้นก็ต่อเมื่อโรงงานผลิตวัคซีนแห่งใหม่ได้สร้างเสร็จและพร้อมดำเนินการได้ ซึ่งประมาณว่าใช้เวลาประมาณ 5 ปีเป็นขั้นต่ำ ถ้ามีการตัดสินใจเริ่มสร้างโรงงานในปี 2550 ประมาณว่าโรงงานจะดำเนินการผลิตวัคซีนได้ในปี 2554 เป็นต้นไป ฉากทัศน์ที่ 2 และ 3 เป็นสถานการณ์ที่ใช้โรงงานใหม่นี้เป็นโรงงานผลิตวัคซีนเพียงแห่งเดียว ซึ่งเท่ากับการดำเนินการตามยุทธศาสตร์ที่ 4 โดยไม่ได้ใช้ยุทธศาสตร์ที่ 3 เป็นยุทธศาสตร์สำรองเพื่อดำเนินการร่วมกัน ในขณะที่ฉากทัศน์ที่ 4 และ 5 เป็นการใช้ทั้งโรงงานใหม่และใช้โรงงานของกรมปศุสัตว์ที่ปรับปรุงแล้วดำเนินการผลิตวัคซีนร่วมกัน ซึ่งคือการดำเนินการตามยุทธศาสตร์ที่ 4 เป็นยุทธศาสตร์หลักควบคู่กับยุทธศาสตร์ที่ 3 เป็นยุทธศาสตร์เสริม

ฉากทัศน์ที่ 2 โรงงานใหม่ผลิตวัคซีนเชื้อเป็น (LAIV) เพียงแห่งเดียว พบว่าต้องใช้เวลา 12 สัปดาห์หลังจากเริ่มมีการผลิตวัคซีนหรือ 16 สัปดาห์ภายหลังการประกาศการระบาดจึงจะสามารถผลิตวัคซีนเชื้อเป็นให้มีปริมาณครอบคลุมประชากรทุกคน คนละหนึ่งโดส ฉากทัศน์นี้มีจุดอ่อนคล้ายฉากทัศน์ที่ 1 ตรงที่มีความเสี่ยงกรณีที่พึ่งพาโรงงานเดียวในการผลิตวัคซีนที่สำคัญ และข้อจำกัดของวัคซีนเชื้อเป็นกับกลุ่มเสี่ยงบางกลุ่ม

ฉากทัศน์ที่ 3 โรงงานใหม่ผลิตวัคซีนเชื้อเป็น (LAIV) จนได้จำนวนมากพอครอบคลุมประชากรส่วนใหญ่ แล้วทำความสะอาดโรงงานเพื่อเปลี่ยนไปผลิตวัคซีนเชื้อตาย (IIV) สำหรับประชากรที่ไม่สามารถใช้วัคซีนเชื้อเป็นได้ ฉากทัศน์นี้เป็นฉากทัศน์ที่ ใกล้เคียงกับฉากทัศน์ที่สอง แต่ได้พยายามแก้ปัญหาของฉากทัศน์ที่ 2 ในเรื่องของจำกัดของวัคซีนเชื้อเป็น แต่การผลิตวัคซีนเชื้อตายนี้จะมีให้กลุ่มเสี่ยงภายหลังจากที่ผลิตวัคซีนเชื้อเป็นสำหรับประชากรส่วนใหญ่แล้ว

ฉากทัศน์ที่ 4 โรงงานกรมปศุสัตว์ (BVB) ผลิตวัคซีนเชื้อเป็น (LAIV) ในขณะที่โรงงานใหม่ผลิตวัคซีนเชื้อตาย (IIV) สำหรับกลุ่มที่ไม่สามารถใช้วัคซีนเชื้อเป็นได้ ฉากทัศน์เป็นการแบ่งแยกหน้าที่ในการผลิตวัคซีนให้กับโรงงานทั้งสองแห่ง ด้วยฉากทัศน์นี้กลุ่มเสี่ยงที่ไม่สามารถใช้วัคซีนเชื้อเป็นได้จะเริ่มมีวัคซีนใช้ตั้งแต่สัปดาห์แรกๆ ที่เริ่มทำการผลิตวัคซีน โดยกำลังการผลิตวัคซีนเชื้อตาย (IIV) จะอยู่ที่ประมาณ 5 แสนโดสต่อสัปดาห์ ในขณะที่เดียวกันก็มีการผลิตวัคซีนเชื้อเป็นให้กับประชากรส่วนใหญ่ดังเช่นฉากทัศน์ที่หนึ่ง โดยสัปดาห์ที่ 8 หลังจากเริ่มมีการผลิตวัคซีนหรือสัปดาห์ที่ 12 หลังจากมีการประกาศการระบาด ประมาณว่าประเทศไทยจะสามารถผลิตวัคซีนเชื้อเป็น (LAIV) 58 ล้านโดสและวัคซีนเชื้อตาย (IIV) 4 ล้านโดสสำหรับกลุ่มเสี่ยงเฉพาะ

ฉากทัศน์ที่ 5 โรงงานกรมปศุสัตว์ (BVB) ผลิตวัคซีนเชื้อเป็น (LAIV) พร้อมกับโรงงานใหม่ผลิตวัคซีนเชื้อเป็น (LAIV) จนได้จำนวนมากพอครอบคลุมประชากรส่วนใหญ่ แล้วทำความสะอาดโรงงานเพื่อเปลี่ยนไปผลิตวัคซีนเชื้อตายสำหรับประชากรที่ไม่สามารถใช้วัคซีนเชื้อเป็นได้ ฉากทัศน์นี้เป็นการระดมกำลังของทั้งสองโรงงานในการผลิตวัคซีนเชื้อเป็นให้ครอบคลุมประชากรส่วนใหญ่ให้เร็วที่สุด คือจะใช้เวลาประมาณ 6 สัปดาห์หลังจากเริ่มมีการผลิตหรือ 10 สัปดาห์ภายหลังการประกาศการระบาดที่ประเทศไทยจะผลิตวัคซีนเชื้อเป็นหนึ่งโดสให้กับประชากรส่วนใหญ่ของประเทศภายหลังจากนั้นจึงค่อยเริ่มการผลิตวัคซีนเชื้อตายสำหรับกลุ่มเฉพาะต่อไป

จะเห็นได้ว่าการใช้โรงงานสองแห่งในการผลิตวัคซีนมีข้อดีที่สามารถย่นระยะเวลาในการผลิตวัคซีนเพื่อให้ครอบคลุมประชากรส่วนใหญ่ได้เร็วที่สุด คือเพียง 6-8 สัปดาห์หลังจากเริ่มมีการผลิต หรือเพียง 10-12 สัปดาห์ภายหลังการประกาศการระบาด นอกจากนี้ยังมีทางเลือกในการผลิตวัคซีนสำหรับกลุ่มเสี่ยงเฉพาะได้พร้อมๆ กับการผลิตวัคซีนสำหรับประชากรทั่วไปได้ ซึ่งจะช่วยลดอัตราการเจ็บป่วยหรือเสียชีวิตในประชากรกลุ่มเสี่ยงนี้ได้อย่างทันท่วงที นอกจากนี้เมื่อเกิดปัญหาในการผลิตกับโรงงานใดโรงงานหนึ่งยังมีโรงงานอีกแห่งหนึ่งเป็นโรงงานสำรองได้

ตารางที่ 8.3 การประมาณจำนวนวัคซีนไข้หวัดใหญ่ที่ผลิตได้ในช่วงระบาดใหญ่ (ล้านโดส)

| Week after<br>Pandemic starts at<br>beginning of 1st week   | 2 | 4 | 6    | 8    | 10     | 12       | 14 | 16 | 18     | 20       | 22 | 24  |
|-------------------------------------------------------------|---|---|------|------|--------|----------|----|----|--------|----------|----|-----|
| Seed virus available from NIBSC                             | X | X |      |      |        |          |    |    |        |          |    |     |
| Seed virus > working seed                                   | X | X |      |      |        |          |    |    |        |          |    |     |
| <b>Scenario 1</b>                                           |   |   |      |      |        |          |    |    |        |          |    |     |
| BVB plant produces LAIV <sup>1</sup>                        |   |   | 14.4 | 28.8 | 43.2   | 57.6     | 72 |    |        |          |    |     |
| <b>Scenario 2</b>                                           |   |   |      |      |        |          |    |    |        |          |    |     |
| New plant produces LAIV <sup>2</sup>                        |   |   | 10   | 20   | 30     | 40       | 50 | 60 | 70     | 80       | 90 | 100 |
| <b>Scenario 3</b>                                           |   |   |      |      |        |          |    |    |        |          |    |     |
| New plant produces LAIV <sup>2</sup><br>then clean&validate |   |   | 10   | 20   | 30     | 40       | 50 | 60 | na     | na       | na | na  |
| New plant produces IIV <sup>3</sup>                         |   |   | na   | na   | na     | na       | na | na | clean& | validate | 1  | 2   |
| <b>Scenario 4</b>                                           |   |   |      |      |        |          |    |    |        |          |    |     |
| BVB plant produces LAIV <sup>1</sup>                        |   |   | 14.4 | 28.8 | 43.2   | 57.6     | 72 |    |        |          |    |     |
| New plant produces IIV <sup>3</sup>                         |   |   | 1    | 2    | 3      | 4        | 5  | 6  | 7      | 8        | 9  | 10  |
| <b>Scenario 5</b>                                           |   |   |      |      |        |          |    |    |        |          |    |     |
| BVB plant produces LAIV <sup>1</sup>                        |   |   | 14.4 | 28.8 | 43.2   | 57.6     | 72 |    |        |          |    |     |
| New plant produces LAIV <sup>2</sup>                        |   |   | 10   | 20   | na     | na       | na | na | na     | na       | na | na  |
| New plant produces IIV <sup>3</sup>                         |   |   | na   | na   | clean& | validate | 1  | 2  | 3      | 4        | 5  | 6   |

**Note :**

BVB plant: LAIV<sup>1</sup> calculated from incubator 120,000 \*2 cycles/week \*30 doses/egg= 7.2 million dose/week

New plant:

- LAIV<sup>2</sup> calculated from capacity of trivalent 2 m.dose/ 6 months production time > capacity 83,333 egg/cycle-week > In emergency to produce LAIV 2 cycles/week

\* 30 doses/egg = 5 million dose/week

- IIV<sup>3</sup> calculated from 83,333 egg/cycle \*2 cycles/week \* 3 doses/egg = 500,000 doses/week

For scenarios which have switching it is assumed that 4 week period is required for cleaning and validating.

### 8.3 ความก้าวหน้าของบริบทที่เกี่ยวข้อง

เนื่องจากปัญหาการระบาดใหญ่ของไข้หวัดใหญ่มีโอกาสเกิดขึ้นได้ทุกเมื่อเป็นความวิตกกังวลของประเทศต่างๆ ทั่วโลกโดยเฉพาะอย่างยิ่งองค์กรระหว่างประเทศที่ดูแลเรื่องสาธารณสุขโดยตรงอย่างองค์การอนามัยโลก องค์การอนามัยโลกได้เสนอแผนปฏิบัติการระดับโลก ในการเพิ่มอุปทานของวัคซีนไข้หวัดใหญ่กรณีระบาดใหญ่ (Global action plan to increase pandemic influenza supply) เพื่อลดช่องว่างระหว่างอุปสงค์และอุปทานของวัคซีนในช่วงระบาดใหญ่ ซึ่งประกอบด้วยสามยุทธศาสตร์หลักสามข้อ คือ ยุทธศาสตร์ด้านนโยบายวัคซีนเพื่อเพิ่มการใช้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล ยุทธศาสตร์ในการเพิ่มกำลังการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ และยุทธศาสตร์ด้านการวิจัยและพัฒนาเกี่ยวกับวัคซีน กล่าวได้ว่ายุทธศาสตร์สำหรับประเทศไทยทั้งสี่ด้านที่เสนอข้างต้นสอดคล้องกับยุทธศาสตร์และกิจกรรมที่องค์การอนามัยโลกได้เสนอแนะให้ประเทศสมาชิกพิจารณาดำเนินการตามความเหมาะสมของแต่ละประเทศ ทั้งนี้ องค์การอนามัยโลกได้ดำเนินกิจกรรมต่างๆ เพื่อสนับสนุนประเทศสมาชิกทั้งทางด้านเทคนิคและเงินทุนสนับสนุนบางส่วน

บริบทด้านการเตรียมการด้านวัคซีนไข้หวัดใหญ่/ไข้หวัดนกสำหรับประเทศไทยระหว่างกาดำเนินการจัดทำข้อเสนอแนะขึ้นนี้ได้พัฒนาไปมาก ตัวกระตุ้นที่สำคัญคือการกลับมาของไข้หวัดนกในสัตว์ปีกและในคนในช่วงปลายปีพ.ศ. 2549 ถึงต้นปีพ.ศ. 2550 และกระบวนการที่ประเทศไทยได้จัดทำข้อเสนอเพื่อขอรับการสนับสนุนจากองค์การอนามัยโลกในการจัดให้มีกระบวนการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในประเทศไทยภายในระยะเวลาหนึ่งปีภายหลังได้รับทุน ปัจจัยทั้งสองข้อทำให้เกิดผล 3 ด้านคือ

1. การเตรียมพร้อมด้านวัคซีนได้รับความสนใจจากผู้บริหารระดับสูงของกระทรวงสาธารณสุข มีการตัดสินใจเชิงนโยบายที่สำคัญคือ การมอบหมายให้องค์การเภสัชกรรมเป็นหน่วยงานหลักในการรับผิดชอบการผลิตวัคซีนนี้
2. การตัดสินใจเรื่องแหล่งให้การถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่จากประเทศจีน การตัดสินใจที่ชัดเจนนี้เป็นเงื่อนไขหนึ่งในการดำเนินการจัดตั้งโรงงานผลิตวัคซีน และคาดว่าจะทำให้การผลิตวัคซีนสามารถทำได้อย่างรวดเร็ว และ
3. ความรู้เชิงเทคนิคเกี่ยวกับการผลิต และข้อมูลเกี่ยวกับวัคซีนเชื้อเป็น (LAIV) ซึ่งเดิมไม่เป็นที่รู้จักแพร่หลายนักเนื่องจากกระบวนการจัดทำข้อเสนอดังกล่าวเปิดโอกาสให้มีการนำผู้เชี่ยวชาญโดยตรงด้านการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่จากต่างประเทศเข้ามาแลกเปลี่ยนกับนักวิชาการในประเทศ ทั้งนี้ข้อมูลส่วนหนึ่งของรายงานฉบับนี้ได้รับการประชุมกับผู้เชี่ยวชาญดังกล่าว ด้วยปัจจัยทั้งจากในและนอกประเทศเป็นที่ชัดเจนว่าประเทศไทยกำลังอยู่ระหว่างการจัดตั้งโรงงานผลิตวัคซีนแห่งใหม่ซึ่งสอดคล้องกับยุทธศาสตร์ที่ 4 ของรายงานฉบับนี้ อย่างไรก็ตามยังมียุทธศาสตร์อื่นที่สามารถใช้ร่วมกับยุทธศาสตร์นี้เพื่อเพิ่มความพร้อมของประเทศไทยในการรองรับการระบาดใหญ่ให้มีประสิทธิภาพและประสิทธิผลมากขึ้น

### 8.4 ข้อเสนอแนะอื่นๆ

#### 8.4.1 ปัจจัยแห่งความสำเร็จ

แม้ว่าจะเป็นที่น่ายินดีที่จะมีการตัดสินใจดำเนินการเพื่อจัดตั้งโรงงานผลิตวัคซีนแห่งใหม่เพื่อเป็นการเตรียมการด้านวัคซีนไข้หวัดใหญ่ แต่อย่างไรก็ตามการที่จะให้โรงงานนี้สามารถดำเนินการเป็นหลักประกันหนึ่งให้กับประชาชนได้นั้น โรงงานที่จัดสร้างขึ้นใหม่นี้ต้องอาศัยการบริหารจัดการที่มีประสิทธิภาพในการผลิตวัคซีนที่มีคุณภาพและต้องการการประสานงานกับหน่วยงานอื่นเพื่อให้เกิดกระบวนการผลิตที่ครบวงจรอย่างรวดเร็ว เช่นต้องมีการประสานกับกระทรวงวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีและมหาวิทยาลัยซึ่งมีผู้เชี่ยวชาญด้านไวรัสวิทยาซึ่งสามารถดำเนินการในส่วนการพัฒนาไวรัสต้นแบบ (seed virus) ที่เหมาะสมกับการผลิตวัคซีน ต้องประสานกับกระทรวงเกษตรและสหกรณ์และภาคเอกชนในการผลิตไข่ไก่ฟักซึ่งเป็นวัตถุดิบที่สำคัญในการผลิต เป็นต้น

#### 8.4.2 การเตรียมการเรื่องอื่นที่เกี่ยวข้องนอกเหนือการให้ได้มาซึ่งวัคซีน

เนื่องจากรายงานฉบับนี้มุ่งเน้นที่การเตรียมความพร้อมเรื่องการให้ได้มาซึ่งวัคซีนเป็นหลัก นอกเหนือจากนี้แล้วควรมีการเตรียมการด้านอื่นที่เกี่ยวข้องกัน ได้แก่ การควบคุมให้วัคซีนที่ได้มาให้มีมาตรฐานที่เหมาะสม ควรมีการเตรียมการเรื่องการศึกษความปลอดภัยและประสิทธิผลของวัคซีนโดยการทดลองในสัตว์และในคน (pre-clinical and clinical trial) ของวัคซีนที่ผลิตได้

ในรายงานฉบับนี้ได้ให้รายละเอียดในด้านมาตรฐานการผลิตและการขึ้นทะเบียน วัคซีนที่ผลิตได้หรือจัดหาเพื่อการสำรองควมมี การนำมาขึ้นทะเบียนอย่างรวดเร็วที่สุด มีการตรวจสอบเรื่องคุณสมบัติและคุณภาพของวัคซีนเพื่อสร้างความมั่นใจให้ประชาชน แม้ว่า จะมีความต้องการวัคซีนอย่างมากและเร่งด่วนเพียงไร คุณภาพของวัคซีนเป็นสิ่งที่ต้องคำนึงถึงเป็นอันดับแรกเสมอ

นอกจากนี้แล้วเพื่อให้วัคซีนไปถึงประชาชนอย่างถ้วนหน้าและทันทั่วถึง ก่อนภาวะระบาดใหญ่กระทรวงสาธารณสุข ต้องมีการจัดทำรายละเอียดของการแจกจ่ายวัคซีนกับกลุ่มต่างๆตามลำดับความสำคัญ การเตรียมการในกรณีที่ต้องขอการ สนับสนุนจากหน่วยงานที่เกี่ยวข้องเช่นกระทรวงกลาโหม การชักจูงความร่วมมือจากใจระหว่างหน่วยงานที่ร่วมดำเนินการแจกจ่าย วัคซีนให้กับประชาชนทั่วประเทศอย่างรวดเร็วและมีประสิทธิภาพที่สุด ทั้งยังต้องประสานกับหน่วยงานประชาสัมพันธ์เพื่อแจ้งข่าว และทำความเข้าใจกับประชาชนเกี่ยวกับวัคซีน

ในช่วงที่ไม่มีการระบาดเกิดขึ้นโรงงานผลิตวัคซีนที่สร้างขึ้นใหม่จะทำการผลิตวัคซีนใช้หวัตใหญ่ตามฤดูกาล เพื่อ เป็นการเตรียมการให้โรงงานนี้สามารถเลี้ยงตัวอยู่ได้ จะต้องมีการกระตุ้นอุปสงค์ของวัคซีนใช้หวัตใหญ่ตามฤดูกาล กระทรวง สาธารณสุขต้องทำหน้าที่ส่งเสริมให้มีการใช้วัคซีนใช้หวัตใหญ่ตามฤดูกาลให้มีประสิทธิภาพสูงสุดกับสังคม เช่นการออกข้อแนะนำ ลำดับความสำคัญของประชาชนกลุ่มต่างๆที่ควรได้รับวัคซีน ต้องมีการประสานงานเจรจากับหน่วยงานหลักประกันที่สำคัญเช่น สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สำนักงานประกันสังคม กรมบัญชีกลาง กระทรวงการคลัง ให้รวมวัคซีนใช้หวัตใหญ่ตาม ฤดูกาลนี้เข้าเป็นส่วนหนึ่งในชุดสิทธิประโยชน์ ทั้งนี้พิจารณาประโยชน์สูงสุดกับสังคมเป็นหลัก

เงื่อนไขสำคัญที่สุดของการเตรียมพร้อมด้านวัคซีนใช้หวัตใหญ่กรณีระบาดใหญ่เพื่อให้สามารถลดความเสียหายให้ได้ มากที่สุด คือการที่จะต้องสามารถระบุสายพันธุ์ของไวรัสที่ทำให้เกิดการระบาดอย่างรวดเร็วที่สุด และทำการปรับปรุงไวรัสดังกล่าว ให้เป็นไวรัสต้นแบบสำหรับผลิตวัคซีน ดังนั้นความพร้อมด้านการเฝ้าระวังการติดเชื้อและการระบาดของโรคจึงเป็นตัวกำหนด ความสำเร็จของความพร้อมด้านวัคซีนตั้งแต่ต้นทาง การเฝ้าระวังดังกล่าวต้องอาศัยความร่วมมือจากทุกระดับ และถือเป็น มาตรการหลักในการเตือนภัยและการป้องกันการแพร่กระจายโรคในเบื้องต้น

#### 8.4.3 ความมั่นคงของภูมิภาคเพื่อการอยู่รอดของประเทศ

เนื่องจากการระบาดของใช้หวัตนกที่ผ่านมามีผลกระทบต่อความสำคัญการแพร่กระจายของโรคติดต่ออย่างไว้ พรมแดน การป้องกันหรือควบคุมโรคโดยประเทศใดประเทศหนึ่งเพียงลำพังประเทศเดียวท่ามกลางประเทศแวดล้อมที่ไม่มีการ ป้องกันคงทำได้ยาก ดังนั้นในการคำนวณเรื่องความต้องการวัคซีนอาจจะต้องคำนวณส่วนหนึ่งสำหรับประเทศเพื่อนบ้านที่ไม่มี กำลังในการผลิตวัคซีนด้วยตนเอง ทั้งนี้ถ้าสามารถควบคุมหรือชะลอการแพร่กระจายของโรคในประเทศเพื่อนบ้านก็จะมีผลดี ต่อประเทศไทยของเราทั้งในทางตรงและทางอ้อม

အနုပညာ

# Appendix

## ภาคผนวก 1

### 1 ก. การผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่โดยใช้ระบบ Baculovirus Expression Insect Cell System

#### หลักการ

การผลิตวัคซีนในระบบนี้ เป็นการผลิตโปรตีนชิ้นส่วนของไวรัส influenza เช่น hemagglutinin หรือ neuraminidase โดยการทำให้พันธุวิศวกรรมนำยีนของไวรัส influenza มาตัดต่อเข้ากับพันธุกรรมของแบคทีเรียไวรัส และนำแบคทีเรียไวรัสที่ได้ไป infect เข้าสู่เซลล์แมลงซึ่งเป็นเซลล์เจ้าบ้าน (host) โดยธรรมชาติ ของแบคทีเรียไวรัส ทำให้เซลล์แมลงมีการผลิตโปรตีนของไวรัส influenza ตามชนิดของยีนที่นำมาทำพันธุวิศวกรรม ได้ผลผลิตเป็น recombinant protein ของไวรัส influenza

#### การผลิตโปรตีนโดยใช้ Baculovirus Expression Insect Cell System

ในระบบนี้ใช้ 2 องค์ประกอบหลัก คือ

##### เซลล์เจ้าบ้าน

ได้แก่ เซลล์ไลน์ ซึ่งเป็นเซลล์แมลงที่แยกได้จากส่วนต่างๆ ของแมลง เช่น ด้วง และสามารถเจริญได้ในอาหารสังเคราะห์ทั้งที่ผสมซีรัม (serum containing medium) หรือไม่ผสมซีรัม (serum free medium) โดยเซลล์แมลงสามารถเจริญได้ไม่สิ้นสุด (continuous culture) เซลล์ไลน์ที่ใช้ผลิต recombinant protein นั้นมีทั้งที่เจริญแบบเซลล์เดี่ยวแบบแขวนลอย (suspension cell) และเจริญโดยเกาะกับพื้น (attached cell) อุณหภูมิที่เหมาะสมในการเจริญ คือ 27°C

##### แบคทีเรียไวรัส

แบคทีเรียไวรัส เป็นไวรัสที่มีความจำเพาะสูงต่อแมลง ไม่มีอันตรายต่อพืชและสัตว์มีกระดูกสันหลัง แบคทีเรียไวรัสที่นิยมใช้ในการผลิต recombinant protein คือ Autographa californica MNPV (AcMNPV) เนื่องจากปัจจุบันมีข้อมูลทางด้านพันธุกรรมของไวรัสสายพันธุ์นี้อย่างสมบูรณ์ และที่สำคัญคือสามารถ infect เข้าสู่เซลล์แมลงได้มากชนิด (มากกว่า 30 สปีชีส์) ทำให้สะดวกในการเลือกใช้เซลล์เจ้าบ้านชนิดต่างๆ

แบคทีเรียไวรัสมี strong promoter ที่สำคัญ คือ polyhedrin promoter สามารถควบคุมให้เซลล์แมลงสังเคราะห์โปรตีน ที่อยู่ภายใต้การควบคุมของโปรโมเตอร์ทั้งสองในปริมาณมากถึง 50% ของโปรตีนทั้งหมดที่เซลล์แมลงสังเคราะห์ขึ้น ทำให้โปรตีนที่ถูกผลิตในระบบนี้มีปริมาณสูง จึงทำให้ถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลาย

#### การผลิตวัคซีน influenza โดย Baculovirus Expression Insect Cell System

ในปี ค.ศ. 1999 Smith และคณะ ในนามของบริษัท Protein Sciences Corporation (Meriden, CT) ได้ยื่นขอจดสิทธิบัตรการผลิตวัคซีนสำหรับไวรัส influenza โดยใช้ระบบการผลิต Baculovirus Expression Insect Cell System ซึ่งทำการผลิต โปรตีนส่วนประกอบของไวรัส influenza 2 ส่วน คือ recombinant hemagglutinin protein และ recombinant neuraminidase protein โดยนำยีนมาทำการตัดต่อพันธุกรรมเข้ากับพันธุกรรมของแบคทีเรียไวรัส และนำแบคทีเรียไวรัสที่มียีนของไวรัส influenza มา infect เข้าสู่เซลล์แมลง ทำให้เซลล์แมลงมีการผลิตโปรตีนแต่ละชนิด จากนั้นได้นำเซลล์แมลงที่มีการผลิตโปรตีนที่ต้องการ มาทำการสกัดแยกโปรตีนที่เป็น recombinant hemagglutinin protein หรือ recombinant neuraminidase protein ออกจากโปรตีนของเซลล์แมลง และนำโปรตีนผลิตภัณฑ์ที่ได้ (ชื่อทางการค้า คือ “FluBlok”) ไปทดสอบคุณสมบัติการเป็นวัคซีนทั้งในผู้ใหญ่ที่สุขภาพดี และผู้สูงอายุ โดยได้ผลดีใน clinical trial phase I และ phase II/III โดยการใช้ dose ที่ 45 g ของแต่ละ HA antigen ของ trivalent vaccine นั้นให้ประสิทธิภาพ 100% (จากการตรวจสอบ โดยใช้ วิธี culture-positive influenza) โดยในปี 2005 ได้รับการยอมรับจาก FDA ให้เป็นผลิตภัณฑ์ที่อยู่ในเงื่อนไข “accelerated approval” และคาดว่าจะนำออกจำหน่ายภายในปี 2006 หรือไม่เกินช่วงการระบาดของ influenza สำหรับปี 2007/2008<sup>(1)</sup>

คณะผู้วิจัยกลุ่มนี้ยังได้ทำการนำเทคโนโลยีนี้มาทำการผลิตวัคซีน H5N1 และได้นำมาทดสอบกับไก่ พบว่าให้ผลการป้องกันโรค 100% เมื่อใช้ที่ dose สูง โดยที่ไม่มีไก่ที่ป่วยหรือตาย และที่สำคัญวัคซีนในรูปแบบนี้ไม่ทำให้ไก่มีการผลิตไวรัส (shed) ซึ่งเป็นข้อได้เปรียบในการผลิตวัคซีนสำหรับ pandemic

นอกจากการใช้ระบบแบคทีเรียไวรัสในการผลิตวัคซีนในรูปแบบของ recombinant protein แล้ว Galarza และคณะ<sup>(2)</sup> ยังได้ใช้ระบบนี้ในการผลิตวัคซีนในรูปแบบ “Influenza virus like particle” หรือ VLPS โดยการใช้แบคทีเรียไวรัสที่มีการทำพันธุวิศวกรรม ให้มีเยื่อของไวรัส influenza เยื่อ คือ HA, NA, M1 และ M2 โดยให้มีการสร้าง recombinant protein ทั้ง 4 ชนิด บนผิวของเซลล์แมลง และได้ทดลองนำ VLP (ที่ประกอบด้วย M1 และ HA) ไปทดสอบกับหนูพบว่าให้ผลป้องกันการ infection จากไวรัส H3N2 ได้ผลดี สำหรับการผลิตวัคซีนในรูปแบบนี้มีบริษัท NOvavax, Inc เป็นผู้ที่จะพัฒนากระบวนการผลิตวัคซีนในรูปแบบนี้

#### ข้อดีของการใช้ระบบ Baculovirus Expression Insect Cell System

1. ไม่มีปัญหาในด้านการแพ้โปรตีนจากไข่ไก่ เนื่องจาก recombinant vaccine ที่ผลิตได้มีความบริสุทธิ์ค่อนข้างสูง
2. แบคทีเรียไวรัสและเซลล์แมลงเองมีความปลอดภัยต่อมนุษย์
3. การผลิตทำได้ง่ายกว่าการผลิต whole virus particle เนื่องจากเป็น subunit vaccine จึงไม่ต้องกังวลในด้านระบบความปลอดภัยในขณะผลิต และไม่ต้องใช้ระบบ BSL3 และการขยายขนาดระดับอุตสาหกรรมมีความเป็นไปได้สูงเนื่องจากระบบนี้มีการใช้ในการผลิต recombinant vaccine ชนิดอื่นๆ อยู่แล้ว
4. เทคโนโลยีที่พัฒนาในระบบนี้สามารถนำมาใช้ผลิต recombinant vaccine จาก strain ที่กำลังระบาดได้ทันที และใช้ line ในการผลิต strain ต่างๆแบบเดียวกัน
5. ไม่ต้องกังวลในด้าน genetic heterogeneity ซึ่งหากทำในไข่ต้องมีการตรวจสอบอย่างเข้มงวด เนื่องจากต้องมีการ passage ไวรัสในไข่ไก่อย่างต่อเนื่อง
6. วัคซีนที่ได้ไม่ต้องผ่านกระบวนการ inactivate ดังเช่น การผลิต whole virus particle ดังนั้น จึงไม่ปนเปื้อนสารเคมีที่ใช้ในการ inactivate ไวรัส

#### ข้อจำกัดของการใช้ระบบ Baculovirus Expression Insect Cell System

1. อาหารเลี้ยงเซลล์แมลงมีราคาค่อนข้างแพง โดยแพงกว่าอาหารเลี้ยงเซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม
2. เซลล์แมลงมีกระบวนการ post translation modification ที่ต่างจากสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม จึงต้องมีการตรวจสอบคุณสมบัติของ recombinant vaccine อย่างเข้มงวด อย่างไรก็ตามผลการศึกษา recombinant influenza vaccine ใน clinical trial ที่ผ่านมาให้ผลดีมาก แสดงว่า recombinant vaccine จากระบบนี้ใช้ได้ดี ไม่มีปัญหาจากความแตกต่างของกระบวนการ post translation modification ในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน

#### ศักยภาพของการใช้ Baculovirus Expression Insect Cell System ในการผลิตวัคซีนสำหรับ influenza

ได้มีการรายงานการผลิต recombinant HA protein เพื่อใช้เป็นวัคซีนสำหรับไวรัส influenza ดังนี้

1. Wang K. และคณะ<sup>(3)</sup> ผลิตและสกัด recombinant HA protein จากเซลล์แมลง ได้บริสุทธิ์ถึง 99% ในปริมาณ 6.4 mg HA protein จากการเพาะเลี้ยงเซลล์แมลงในถังหมัก 15 ลิตร ซึ่งหากคำนวณจาก dose ของปริมาณ recombinant HA protein ที่สูงสุดคือ 135 mg/dose จะพบว่าจะสามารถผลิตวัคซีนได้ประมาณ 1,500 dose ต่อการผลิตโดยการเลี้ยงเซลล์แมลงในถังหมักขนาด 500 ลิตร อย่างไรก็ตามข้อมูลนี้เป็นการประเมินคร่าวๆ จากรายงานที่ตีพิมพ์ในวารสาร คณะผู้วิจัยกลุ่มนี้ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของบริษัท Protein Sciences ที่เป็นเจ้าของลิขสิทธิ์ในการผลิตนี้จะสามารถเพิ่มประสิทธิภาพการผลิตได้ดีกว่านี้
2. New N และคณะ<sup>(4)</sup> รายงานว่าสามารถผลิต recombinant HA protein จาก H5N1 ได้จากเซลล์แมลง โดยผลิตได้ 68 mg จากเซลล์แมลงที่เพาะเลี้ยงปริมาณ 1 ลิตร ซึ่งปริมาณนี้ยังไม่ได้ผ่านการสกัดให้บริสุทธิ์

**สรุป** การใช้ Baculovirus Expression Insect Cell System ในการผลิตวัคซีน influenza ในระดับ scale ใหญ่มีความเป็นไปได้สูง โดยเทคโนโลยีในระดับอุตสาหกรรมได้รับการพัฒนาให้อยู่แล้ว และมีข้อดีดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งการที่วัคซีนเองไม่เป็นอันตรายต่อมนุษย์ เนื่องจากเป็นเพียงโปรตีนชิ้นส่วนของไวรัส จึงลดความเสี่ยงในการผลิตและในการใช้วัคซีนกับมนุษย์

เอกสารอ้างอิงภาคผนวก 1 ก

- (1) <http://www.proteinsciences.com/vaccines.htm>
- (2) Galarza JM., Latham T. and Cupo A. (2005) Virus-like particle vaccine conferred complete protection against a lethal influenza virus challenge. *Viral Immunol.*, 18(2): 365-372.
- (3) Wang K., Holtz KM., Anderson K., Chubet R., Mahmoud W. and Cox MJ. (2006) Expression and purification of an influenza hemagglutination-one step closer to a recombinant protein-based influenza vaccine. *Vaccine*, 24, 2176-2185.
- (4) New N., Qigai H., Damrongwatanapokin S., Du Q., Manopo I., Limlamthong Y., Fenner BJ., Spencer L., and Kwang J. (2006) *BMC Microb.*, 6 :16.

## 1 ๗. Purification of influenza recombinant proteins from Baculovirus Expression Insect Cell System

Recovery and purification of the products produced are most critical in biotechnology and biopharmaceutical industries since not only purities of the products are of significant concern but also their biological functions are equally important. Further, the Food and Drug Administration (FDA) mandates manufacturers of recombinant proteins intended for human use to demonstrate virus clearance of their purification train since raw materials involved such as mammalian cells, fetal bovine serum and engineered vector poses risk of virus contamination in the final products (FDA (1993, 1997), ICH (2001)). Since, for industrial production of therapeutic recombinant proteins, productivity is of highest priority, therefore, maximization of product produced as a function of time must be closely monitored. For instance, with baculovirus expression system, progress of viral infection could be monitored by performing hemadsorption (hemagglutination) of chicken red blood cells due to the presence of sialic acid residues (Barrett and Inglis (1991)). Nevertheless, Wang et al. (2006) studied possibility of producing HA of A/New Caledonia/20/99 (H1N1) influenza using Autographa California Nuclear Polyhedrolysis Virus (AcMNPV) and found that harvesting of the products at 57 – 65 hour post infection led to highest protein yield while Smith et al. (1999) found that to attain maximal HA productivity of influenza A/Beijing/353/89 using *Spodoptera frugiperda* cell line, harvest should be performed at 72 hour post infection.

Owing to the fact that HA and NA produced are embedded on the plasma membrane of the host cells, therefore, insect cells were then first harvested by centrifugation. Subsequently, solubilization of HA and NA subunits from surface glycoprotein must be achieved by extracting with buffer containing detergents such as Triton X-100 (Gerentes et al. (1996)) and Tergitol NP-9 (Wang et al. (2006)) for a specified time period. Subsequently, the mixture was ultracentrifuged at 150,000g for 30 minutes at 4 °C. The pellet was discarded while the presence of target proteins in supernatant was verified by polyacrylamide gel electrophoresis (PAGE). Prior to further purification step, supernatant was dialyzed against phosphate saline buffer (PBA) to recover isotonicity. Gerentes et al. (1996) proposed that, in order to recover HA particles, mixture was loaded to the HiTrap™ NH-S activated Sepharose column (Pharmacia) previously bound with specific type of monoclonal antibodies (MAb) depending on strains of viruses used at the flow rate of 2 ml/minutes. In case where target protein was HA, the HiTrap™ NH-S activated Sepharose column was then equilibrated with 6L2H10 monoclonal antibody (IgA isotype, H3 subtype specific) designated as IaH-chromatography. While contaminant proteins including NA passed through the column, HA proteins were bound to the MAb resulting in the anti-HA MAb/HA complex and could be recovered by eluting the column with citrate-phosphate buffer with pH ranging from 3.4 to 7.0. It was found that HA with actively biological function could be efficiently eluted at pH 6. The author further found that 99% and 75% of purity and recovery could be attained, respectively.

After extracting cell pellet with Buffer A (20 mM sodium phosphate, 1.0 mM EDTA, 0.01% Tergitol-NP9, 5% glycerol, pH 5.89) supplemented with 1% Tergitol NP-9 for 30 minutes at 4 °C and centrifuged at 10,000g for 25 minutes, Wang et al. (2006) found that cation and anionic exchange column could also be employed to recover HA proteins. Insoluble pellet was discarded while supernatant was loaded onto the UNOsphere-Q (anion exchange) column and then the SP-Sepharose Fast Flow (cation exchange) column consecutively. Impurities bearing negative charges were trapped by the Q column while HA monomer whose pI is approximately 6.3 bound tightly to the SP column. Consequently, HA captured in the SP column could be eluted with Buffer B (20 mM sodium phosphate, 0.03% Tergitol-NP9, 5% glycerol, pH 7.02) and Buffer C (20 mM sodium phosphate, 150 mM NaCl, 0.03% Tergitol-NP9, 5% glycerol, pH 7.02). To further purify, the eluted Buffer B fraction was then loaded onto the hydroxypatite type I (HX-I) previously equilibrated with Buffer B at the flow rate of 2 ml/min. HA protein was eluted with Buffer D (40 mM sodium phosphate, 0.05% Tween-20, 5% glycerol, pH 7.02), E (100 mM sodium phosphate, 0.05% Tween-20, 5% glycerol, pH 7.02) and F (500 mM sodium phosphate, 0.05% Tween-20, 5% glycerol, pH 7.02), respectively. The fraction

containing HA monomers (Buffer D) was then subjected to ultrafiltration to remove impurity and at the same time concentrate using regenerated cellulose membrane with 100 molecular weight cut-off (MWCO) in Buffer G (10 mM sodium phosphate, 150 mM NaCl, 0.01% Tween-20, pH 7.22). Wang et al. (2006) found that more than 95% purity and approximately 57% overall yield could be accomplished within 6 hours.

Smith et al. (1999) have proposed the following method to recover the HA protein produced using baculovirus expression system. The infected Sf9 cells were harvested by centrifugation at 3200g for 15 minutes, then washed with serum free TNMFH media and centrifuged at 10,400g for 30 minutes with the fact that supernatant was discarded whereas pellet was resuspended and disrupted in ice cold Buffer (30 mM Tris-HC pH 8.4, 25 mM LiCl, 1% Tween 20, 1 mg/ml leupeptin) with homogenizer. The homogenate was then centrifuged at 9,200g for 30 minutes. Supernatant was discarded while insoluble pellet was subjected to further homogenization, to extract the HA protein from the plasma membrane, for 2 minutes in Buffer (30 mM Tris, 10 mM Methanolamine, pH11, 25 mM LiCl, 2% Tween-20), and incubated for 60 minutes on ice. At the end of incubation, pH of the mixture was adjusted to 8.4 and insoluble materials was removed by centrifugation at 9,200g for 30 minutes. Supernatant was then applied to the Pharmacia DEAE Sepharose Fast Flow column with the outlet connected to the inlet of the Pharmacia Lentil Lectin Sepharose 4B column. The columns were then washed with Buffer (30 mM Tris-HC pH 8.4, 25 mM LiCl, 0.5% Tween 20) until the OD280 of effluent of the lentil lectin column returned to baseline. Most impurities bound to DEAE while the glycosylated HA protein passed through and finally bound the Lentil Lectin affinity matrix. Both columns were disconnected and the lentil lectin column was again washed with Buffer (30 mM Tris-HC pH 8.4, 25 mM LiCl, 0.4% sodium deoxycholate). HA particles were subsequently eluted from the column with Buffer (30 mM Tris-HC pH 8.4, 25 mM LiCl, 0.4% sodium deoxycholate) containing 0.3 M  $\alpha$ -D-methyl mannoside. To remove other impurities including buffer components, eluate was dialyzed against pH 7.5 PBS leading to HA protein with at least 95 % purity.

Even though both HA and NA are components of the glycoprotein on the surface of the influenza virions, after administered, the only HA subunit has been illustrated to possess immunogenicity. However, a number of studies have demonstrated that incorporation of NA subunit into the vaccines could significantly enhance prophylactic properties (Kilbourne et al. (1995), Johansson (1999), Johansson et al. (1998)). Laver (1978) developed procedure to purify NA molecules using pronase digestion together with gradient centrifugation while Gallagher et al. (1984) found that solubilization with octylglucoside followed by DEAE chromatography could also be as effective. Gerentes et al. (1996) found that the NA subunit could be recovered by loading the mixture previously treated as described above to the the HiTrap™ NH-S activated Sepharose column was then equilibrated with 6T7E3 monoclonal antibody (IgG1 isotype, N2 subtype specific) which is designated as IaN-chromatography. In a similar fashion as that of IaH-chromatography, NA proteins were bound to the MAb resulting in the anti-NA MAb/NA complex whereas impurities including HA passed through the column. NA proteins could be recovered by eluting the column with citrate-phosphate buffer with pH ranging from 3.4 to 7.0. It was found that NA could be efficiently eluted at pH less than 5. The author found that approximately 99% purity could easily be accomplished, however, only 25% recovery could also be attained due to the fact that the NA proteins recovered were partially degraded when exposing to low pH during elution. It was anticipated that sensitivity of NA proteins to the acidic pH may be derived from the fact that there are an unusually large number of charged residues in close proximity to the active site of NA molecules (Colman et al. (1983)). Additionally, the NA molecules eluted at low pH were irreversibly modified and could not be recovered during dialysis against neutral pH buffer.

## เอกสารภาคผนวก 1 ข

- Barrett, T and Inglis, SC (1991) Growth, Purification and Titration of Influenza Viruses. In: Mahy, BWJ, editor. Virology: A Practical Approach. Washington DC: IRL Press, p. 119 – 150
- Colman, PM, Varghese, NJ, and Laver, MG (1983) Structure of the Catalytic and Antigenic Sites in Influenza Virus Neuraminidase, Nature, 41 – 44
- Food and Drug Administration (1993) Points to Consider in the Characterization of Cell Lines Used to Produce Biologicals, U.S. Department of Health and Human Services, Rockviller, MD, USA
- Food and Drug Administration (1997), Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use, U.S. Department of Health and Human Services, Rockviller, MD, USA
- Gallagher M, Bucher, DJ, Dourmashkin, R, Davis, JF, Rosenn G and Kilbourne, ED (1984) Isolation of Immunogenic Neuraminidase of Human Influenza Viruses by a Combination Genetic and Biochemical Procedures J. Clin. Microbiol., 20: 89 – 93
- Gerentes, L, Kessler, N, Thomas, G and Aymard, M (1996) Simultaneous Purification of Influenza Haemagglutinin and Neuraminidase Proteins by Immunochromatography, J. Virol. Method, 58: 155 – 165
- International Conference of Harmonisation (ICH) (2001) Therapeutic Products Programme Guidance: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin
- Johansson, BE (1999) Immunization with Influenza A Hemagglutinin and Neuraminidase Produced in Recombinant Baculovirus Results in A Balanced and Broadened Immune Response Superior to Conventional Vaccine, Vaccine, 17; 2073 – 2080
- Johansson, BE, Matthews, JT and Kilbourne, ED , (1998) Supplementation of Conventional Influenza A Vaccine with Purified Viral Neuraminidase Results in A Balanced and Broadened Immune Response, Vaccine, 16, 1009 – 1015
- Kilbourne, ED, Couch, RB, Kasel, JA, Keitel, WA, Cate, TR and Quarles, JH (1995) Purified Influenza A Virus N2 Neuraminidase Vaccine Is Immunogenec and Non-toxic in Humans, Vaccine, 13: 1799 – 1803
- Laver, WG (1978) Crystallization and Peptide Maps of Neuraminidase ‘Heads’ from H2N2 Influenza Virus Strains, Virology, 86: 78 – 87
- Smith, GE, Volvovitz, F, Wilkinson, BE, Voznesensky, AI abd Hackett, CS (1999) Vaccine Comprising A Baculovirus Produced Influenza Hemagglutinin Protein Fused to A Second Protein, US Patent, 5,858, 368
- Wang, K, Holtz, KM, Anderson, K, Chubet, R, Mahmoud, W and Cox, MMJ (2006) Expression and Purification of Hemagglutinin-One Step Closer to a Recombinant Protein-Based Influenza Vaccine, Vaccine, 24: 2176 – 2185

## ภาคผนวก 2

### นโยบายการใช้วัคซีนไขหวัดใหญ่ในกรณีปกติ และกรณีเกิดการระบาดใหญ่ในมนุษย์

#### เหตุผลความจำเป็น

ในสถานการณ์ปัจจุบันที่มีการระบาดของไขหวัดนก ซึ่งเป็นเชื้อไวรัสไขหวัดใหญ่สายพันธุ์ H5N1 ในสัตว์ปีก และมีการติดต่อจากสัตว์ปีกมาสู่คนมาตั้งแต่ปี พ.ศ.2547 ทำให้มีการเจ็บป่วยและเสียชีวิตด้วยโรคไขหวัดนกต่อเนื่องเรื่อยมา ทั้งในประเทศไทยและประเทศต่างๆ ในภูมิภาคเอเชีย ยุโรปและแอฟริกา และเป็นที่ห่วงเกรงว่าเชื้อไวรัสไขหวัดนกสายพันธุ์ H5N1 นี้ จะมีการแลกเปลี่ยนสารพันธุกรรมกับเชื้อไวรัสไขหวัดใหญ่ในมนุษย์ ทำให้เกิดเชื้อไวรัสไขหวัดใหญ่สายพันธุ์ใหม่ ที่ทำให้เกิดการระบาดใหญ่ในมนุษย์อย่างรุนแรง

ความรุนแรงและผลกระทบของการระบาดใหญ่ ขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการ เช่น ความสามารถในการติดต่อและก่อโรคของเชื้อ ความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันของคนที่ติดเชื้อ นอกจากนี้ยังขึ้นกับความสามารถของประเทศในการป้องกันโรคโดยวัคซีนและยาต้านไวรัส จากประสบการณ์การระบาดใหญ่ที่รุนแรงในปี 1918 พบว่าประชาชนป่วยมากถึงหนึ่งในสามของทั้งหมด หรือประมาณ 500 ล้านคน และมีผู้เสียชีวิตประมาณ 50 – 100 ล้านคน<sup>1</sup> จึงคาดได้ว่าในการระบาดใหญ่ที่อาจเกิดขึ้นใหม่นี้ประเทศไทยอาจมีผู้ป่วยสูงถึง 22 ล้านคน และมีผู้เสียชีวิตถึง 2 - 4 ล้านคน นอกจากจะเป็นปัญหาต่อระบบบริการสาธารณสุขของประเทศแล้ว ยังจะก่อให้เกิดความตื่นตระหนกในสาธารณะ และจะส่งผลกระทบอย่างรุนแรงทางเศรษฐกิจและสังคม

การให้วัคซีนป้องกันโรค สามารถช่วยให้ประชาชนสร้างภูมิคุ้มกันต่อโรค ลดการป่วยและเสียชีวิต ยุติการระบาดของโรคได้โดยเร็ว ลดความสูญเสียทางเศรษฐกิจและสังคม ทั้งนี้วัคซีนที่ใช้จะต้องเป็นวัคซีนที่ผลิตจากเชื้อไขหวัดใหญ่สายพันธุ์ที่ก่อให้เกิดการระบาดในขณะนั้น ซึ่งกระบวนการพัฒนาและผลิตวัคซีนต้นแบบต้องใช้เวลาหลายเดือน และจะผลิตได้เฉพาะจากโรงงานที่ผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่อยู่ในปัจจุบัน คาดว่าเมื่อมีการระบาดใหญ่ในมนุษย์ ประเทศผู้ผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นประเทศอุตสาหกรรมในตะวันตก จะไม่อนุญาตการจำหน่ายวัคซีนนี้ออกนอกประเทศ จนกว่าจะมีวัคซีนใช้เพียงพอในประเทศผู้ผลิตแล้ว ดังนั้นหากประเทศไทยไม่เริ่มพัฒนาการผลิตขึ้นในประเทศตั้งแต่ปัจจุบัน ประเทศไทยก็จะมีวัคซีนป้องกันไขหวัดใหญ่สายพันธุ์นี้ใช้เมื่อเกิดการระบาด

นอกจากเงินลงทุนในการสร้างโรงงานผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่ และความสามารถของบุคลากรในการจัดการกระบวนการผลิตแล้ว ปัจจัยสำคัญอีกประการหนึ่งที่จะทำให้โรงงานพร้อมที่จะผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่สายพันธุ์ที่ก่อให้เกิดการระบาดใหญ่ในมนุษย์เมื่อเกิดการระบาดจริงคือ ต้องมีปริมาณการใช้วัคซีนไขหวัดใหญ่สายพันธุ์ปกติในประเทศมากพอ ที่จะทำให้โรงงานสามารถดำเนินการผลิตวัคซีนได้อย่างต่อเนื่อง ทั้งนี้เป็นที่ทราบกันดีทั่วโลก ว่าวัคซีนไขหวัดใหญ่สายพันธุ์ปกติ นั้น เป็นวัคซีนที่มีประสิทธิภาพสูง และมีความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจเมื่อนำมาใช้ป้องกันโรค ดังนั้นรัฐบาลจึงควรมีนโยบายและข้อแนะนำการใช้วัคซีนไขหวัดใหญ่ทั้งในกรณีปกติและกรณีเกิดการระบาดใหญ่ในมนุษย์ขึ้น เพื่อเป็นแนวทางให้การให้วัคซีนมีความสอดคล้องและส่งเสริมการดำเนินงานตามแผนยุทธศาสตร์แก้ไขปัญหาโรคไขหวัดนก และแผนยุทธศาสตร์เตรียมความพร้อมในการป้องกันและแก้ไขปัญหาการระบาดใหญ่ของไขหวัดใหญ่ (พ.ศ.2548-2550)<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Taubenberger JK, Morens DM, 1918 Influenza; the mother of all pandemics, Emerg Infect Dis, 2006; 12: 15-22.

<sup>2</sup> แผนยุทธศาสตร์แก้ไขปัญหาโรคไขหวัดนก และแผนยุทธศาสตร์เตรียมความพร้อมในการป้องกันและแก้ไขปัญหาการระบาดใหญ่ของไขหวัดใหญ่ (พ.ศ.2548-2550) โดยคณะกรรมการพิจารณาแก้ไขสถานการณ์โรคไขหวัดนก และคณะทำงานแผนยุทธศาสตร์เตรียมความพร้อมในการป้องกันและแก้ไขปัญหาการระบาดของไขหวัดใหญ่ ได้รับอนุมัติจากคณะรัฐมนตรี เมื่อวันที่ 25 มกราคม พ.ศ. 2548

### วัตถุประสงค์ของนโยบาย

เพื่อให้ประเทศไทยมีหลักเกณฑ์ เป้าหมาย สามารถจัดหาวัคซีนไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ที่เหมาะสมสำหรับ

1. ให้บริการแก่ประชากรกลุ่มเสี่ยงอย่างครอบคลุม สมเหตุผล ในกรณีปกติที่มีการระบาดตามฤดูกาลในแต่ละปี
2. ให้บริการแก่ประชาชนไทย เมื่อเกิดการระบาดใหญ่ในมนุษย์

### นโยบาย

1. ในภาวะปกติ รัฐบาลจะส่งเสริมการใช้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ ทั้งในภาครัฐและเอกชน เพื่อป้องกันการป่วย การตาย และผลกระทบทางเศรษฐกิจจากโรคไข้หวัดใหญ่ในแต่ละปี
2. เมื่อมีการผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในประเทศ รัฐบาลจะสนับสนุนการใช้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ในแต่ละปี ให้มีปริมาณเพียงพอในการรักษาระดับการผลิต ให้ถึงระดับที่โรงงานจะสามารถปรับเพิ่มกำลังการผลิต ให้ผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ที่ก่อให้เกิดการระบาดได้มากพอ เมื่อเกิดการระบาดใหญ่ในมนุษย์
3. เมื่อเกิดการระบาดใหญ่ของไข้หวัดใหญ่ในมนุษย์ รัฐบาลจะจัดหาวัคซีนเพื่อบริการแก่ประชาชนไทยได้เพียงพอและทันเวลา
4. การกำหนดกลุ่มเป้าหมายการใช้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ในกรณีปกติ ให้เป็นไปตามคำแนะนำของอนุกรรมการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค ในคณะกรรมการวัคซีนแห่งชาติ ส่วนการกำหนดกลุ่มเป้าหมายการใช้วัคซีนในการระบาดใหญ่ ให้เป็นไปตามคำแนะนำของคณะกรรมการซึ่งมีหน้าที่กำหนดการใช้วัคซีนเพื่อวัตถุประสงค์ในการป้องกันควบคุมการระบาดในขณะนั้น

## คำแนะนำการใช้วัคซีนไขหวัดใหญ่ในกรณีปกติ และกรณีเกิดการระบาดใหญ่ในมนุษย์

### คำแนะนำการใช้วัคซีนไขหวัดใหญ่ในกรณีปกติ

#### ชนิดของวัคซีน

1. เลือกใช้วัคซีนที่ผลิตจากเชื้อไวรัสสายพันธุ์ที่น่าจะเป็นเหตุของการระบาดในแต่ละฤดูกาล ซึ่งแนะนำโดยองค์การอนามัยโลก และตรวจสอบกับผลการเฝ้าระวังทางไวรัสวิทยาในประเทศไทย
2. อาจเลือกใช้วัคซีนประเภท sub-unit หรือ split ซึ่งได้จากการเพาะเลี้ยงเชื้อในไข่ไก่ฟัก หรือในเซลล์ ที่ผลิตจากโรงงานที่ได้มาตรฐานหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิต และขึ้นทะเบียนในประเทศ
3. หากมีการผลิตวัคซีนในประเทศ ให้เลือกใช้วัคซีนที่ผลิตในประเทศเป็นอันดับต้น

#### ประชากรเป้าหมาย

ให้เป็นไปตามแนวทางของอนุกรรมการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค ในคณะกรรมการวัคซีนแห่งชาติ พ.ศ. 2548 และข้อเสนอแนะทางการใช้วัคซีนไขหวัดใหญ่ ของมูลนิธิส่งเสริมการศึกษาไข้หวัดใหญ่ (ประเทศไทย)<sup>3</sup> พ.ศ. 2548 ตามลำดับความสำคัญดังนี้

1. บุคลากรที่มีความเสี่ยงต่อการสัมผัสโรค ทั้งโรคไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล และไข้หวัดนก (H5N1) ซึ่งบุคลากรกลุ่มนี้อาจเป็นผู้แพร่โรคต่อไปถึงกลุ่มผู้มีความเสี่ยงต่อโรคสูง และ/หรือ เป็นผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลและไข้หวัดนกพร้อมๆ กัน เป็นแหล่งให้เกิดการกลายพันธุ์ของเชื้อไข้หวัดนกได้ ได้แก่

- 1.1 แพทย์ พยาบาล และบุคลากรอื่นๆ ในโรงพยาบาลทั้งที่ทำงานในหอผู้ป่วยและตึกผู้ป่วยนอก
- 1.2 เจ้าหน้าที่ในสถานพยาบาลพักฟื้น และสถานที่บำบัดสำหรับผู้ป่วยเรื้อรัง
- 1.3 เจ้าหน้าที่สาธารณสุขที่ทำหน้าที่ในการสอบสวนควบคุมโรค
- 1.4 เจ้าหน้าที่และอาสาสมัครทำลายซากสัตว์ปีก และสัตว์อื่นที่สงสัยติดเชื้อไข้หวัดนก (H5N1)
- 1.5 เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการตรวจวินิจฉัยเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่

2. กลุ่มประชาชนที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดอาการแทรกซ้อน หลังจากป่วยเป็นไข้หวัดใหญ่ และบุคคลผู้ดูแลผู้ที่มีความเสี่ยงสูง

- 2.1 บุคคลทุกกลุ่มอายุที่มีโรคปอดเรื้อรัง โรคหอบหืด ผู้ที่มีระบบหายใจไม่ปกติหรือเสี่ยงต่อการสำลัก ผู้ที่มีโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง ผู้ที่ใส่สายลมหายใจช่วยชีวิต ผู้ป่วยความจำเสื่อม ผู้ที่มีความผิดปกติของระบบประสาทกล้ามเนื้อ ผู้ป่วยโรคระบบหัวใจที่มีไข้โรคความดันโลหิตสูง
- 2.2 บุคคลทุกกลุ่มอายุที่ต้องเข้ารับการรักษา เป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาลอยู่เป็นประจำในปีก่อน ด้วยโรคเรื้อรังต่างๆ ได้แก่ โรคเบาหวาน โรคไต โรคเลือด ผู้มีภูมิคุ้มกันเสื่อมหรือบกพร่อง ผู้ติดเชื้อเอชไอวี ผู้ที่ได้รับยากดระบบภูมิคุ้มกัน
- 2.3 บุคคลทุกกลุ่มอายุที่เข้ารับการดูแลบริบาลอยู่ในสถานพักฟื้น และสถานที่รับดูแลโรคเรื้อรังต่างๆ
- 2.4 บุคคลอายุ 6 เดือนถึง 18 ปี ที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยแอสไพริน เป็นประจำเป็นเวลานาน และมีความเสี่ยงสูงต่อการป่วยกลุ่มอาการราย หากป่วยเป็นไข้หวัดใหญ่
- 2.5 บุคคลที่อายุ 65 ปีขึ้นไป
- 2.6 เด็กอายุ 6 เดือน ถึง 23 เดือน
- 2.7 บุคคลผู้ดูแลผู้ที่มีความเสี่ยงสูง ข้อ 2.1 - 2.4

3. กลุ่มอื่นๆ ได้แก่ บุคคลที่ทำหน้าที่สาธารณะ หญิงตั้งครรภ์ ผู้เดินทาง และประชาชนทั่วไป

<sup>3</sup> แนวทางการใช้วัคซีนไขหวัดใหญ่ ของมูลนิธิส่งเสริมการศึกษาไข้หวัดใหญ่ (ประเทศไทย) พ.ศ. 2548 รวบรวมจากข้อคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญจาก แพทย์สภา สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย สมาคมโรคติดเชื้อในเด็กแห่งประเทศไทย สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย สมาคมไวรัสวิทยา (ประเทศไทย) สมาคมเวชศาสตร์ป้องกัน สมาคมกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย โครงการโรคติดเชื้ออุบัติใหม่ ศูนย์ความร่วมมือไทย-สหรัฐด้านสาธารณสุข และ กระทรวงสาธารณสุข

## ระบบบริการและแหล่งงบประมาณ

### ประชากรเป้าหมายกลุ่มที่ 1

การบริการและการจัดหางบประมาณให้รัฐบาลกำหนด เป็นหน้าที่รับผิดชอบของนายจ้าง กล่าวคือ ในภาครัฐเป็นความรับผิดชอบของกระทรวงสาธารณสุข ในภาคเอกชนเป็นความรับผิดชอบของเจ้าของกิจการ ทั้งนี้ในส่วนภาคเอกชน ให้กระทรวงสาธารณสุขประสานงานกับกระทรวงแรงงานและสวัสดิการสังคม เพื่อหาแนวทางดำเนินการ

### ประชากรเป้าหมายกลุ่มที่ 2

การบริการและการจัดหางบประมาณในส่วนนี้ ให้รัฐบาลกำหนดอยู่ในลักษณะเดียวกับการบริการและจัดหางบประมาณสำหรับงานสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค โดยเป็นความร่วมมือระหว่างสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข กรมควบคุมโรค สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ และหน่วยงานอื่นที่เกี่ยวข้องกับการจัดสรรงบประมาณประกันสุขภาพในประชากรกลุ่มต่างๆ (เช่น สำนักงานประกันสังคม เป็นต้น) โดยเพิ่มความครอบคลุมกลุ่มประชากรที่กำหนด ตามหลักฐานการศึกษาประสิทธิภาพในการลดอัตราป่วย อัตราตายจากการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ และความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจเป็นสำคัญ ต่อเมื่อมีการผลิตวัคซีน ในประเทศ รัฐบาลอาจต้องคำนึงถึงการเพิ่มปริมาณการใช้วัคซีน เพื่อให้โรงงานผลิตวัคซีนสามารถรักษากำลังการผลิต ในระดับที่จะสามารถเพิ่มปริมาณการผลิตได้เพียงพอเมื่อมีการระบาดใหญ่ของไข้หวัดใหญ่ในมนุษย์

### ประชากรเป้าหมายกลุ่มที่ 3

การบริการและการจัดหางบประมาณ ให้เป็นการดำเนินการในภาคเอกชน ตามความต้องการส่วนบุคคล

#### ตารางที่ 1 จำนวนประชากรเป้าหมายในกลุ่ม 2 ในปี พ.ศ.2548

|     |                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                  |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 2.1 | บุคคลทุกกลุ่มอายุที่มีโรคปอดเรื้อรัง โรคหอบหืด ผู้ที่มีระบบหายใจไม่ปกติหรือเสี่ยงต่อการสำลัก ผู้ที่มีโรคลมชัก ผู้ที่ไขสันหลังได้รับอันตราย ผู้ป่วยความจำเลอะเลือน ผู้ที่มีความผิดปกติของระบบประสาทกล้ามเนื้อ ผู้ป่วยโรคระบบหัวใจที่มีไข้โรคความดันโลหิตสูง | 356,805 <sup>1</sup>                                             |
| 2.2 | บุคคลทุกกลุ่มอายุที่ต้องเข้ารับการรักษาก่อน เป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาลอยู่เป็นประจำในปีก่อนด้วยโรคเรื้อรังต่างๆ ได้แก่ โรคเบาหวาน โรคไต โรคเลือด ผู้มีภูมิคุ้มกันเสื่อมหรือบกพร่อง ผู้ติดเชื้อเอชไอวี ผู้ที่รับประทานยากระดบภูมิคุ้มกัน                        | 284,190 <sup>2</sup>                                             |
| 2.3 | บุคคลทุกกลุ่มอายุที่เข้ารับการดูแลรักษาอยู่ในสถานพักฟื้น และสถานที่รับดูแลโรคเรื้อรังต่างๆ                                                                                                                                                                 | 1,117 <sup>3</sup>                                               |
| 2.4 | บุคคลอายุ 6 เดือนถึง 18 ปี ที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยแอสไพริน เป็นประจำเป็นเวลานาน และมีความเสี่ยงสูงต่อการป่วยกลุ่มอาการไรย์ หากป่วยเป็นไข้หวัดใหญ่                                                                                                  | ไม่ทราบจำนวน                                                     |
| 2.5 | บุคคลที่อายุ 65 ปีขึ้นไป                                                                                                                                                                                                                                   | 8,194,192 <sup>1</sup>                                           |
| 2.6 | เด็กอายุ 6 เดือน ถึง 23 เดือน                                                                                                                                                                                                                              | 1,125,000 <sup>2</sup>                                           |
| 2.7 | บุคคลผู้ดูแลผู้ที่มีความเสี่ยงสูง ข้อ 2.1 - 2.4                                                                                                                                                                                                            | คาดว่าจะเท่ากับจำนวนผู้มีความเสี่ยงสูง ข้อ 2.1-2.4 ทั้งหมดรวมกัน |

หมายเหตุ: <sup>1</sup> ข้อมูลจากสำนักนโยบายและแผน กระทรวงสาธารณสุข

<sup>2</sup> ข้อมูลประมาณการจากจำนวนเด็กเกิดรายปี

<sup>3</sup> ข้อมูลจากกรมพัฒนาสังคมและสวัสดิการ กระทรวงมหาดไทย

## คำแนะนำการใช้วัคซีนไขหวัดใหญ่ในกรณีเกิดการระบาดใหญ่ในมนุษย์

### ชนิดของวัคซีน

1. เลือกใช้วัคซีนที่ผลิตจากเชื้อไวรัสสายพันธุ์ที่เป็นสาเหตุของการระบาดครั้งนั้น ตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก
2. เลือกใช้วัคซีนที่ให้ผลการทดลองทางคลินิกเบื้องต้นว่ามีประสิทธิภาพป้องกันโรค

### ประชากรเป้าหมาย

ประชาชนไทยทุกคน และให้เรียงลำดับความสำคัญ แก่กลุ่มบุคคลต่อไปนี้ก่อน (ตามร่างแผนเตรียมความพร้อมรับการระบาดใหญ่ของโรคไขหวัดใหญ่ ฉบับปรับปรุง วันที่ 27 มกราคม 2549)

1. บุคลากรทางการแพทย์ที่ให้การดูแลรักษาผู้ป่วยไขหวัดใหญ่
2. บุคลากรทางการแพทย์ที่ดำเนินงานด้านควบคุมโรคไขหวัดใหญ่ในชุมชน
3. บุคลากรทางการแพทย์ที่ให้การดูแลรักษาผู้ป่วยที่ห้องฉุกเฉิน ผู้ป่วยนอก และผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นไขหวัดใหญ่
4. บุคลากรที่เกี่ยวข้องกับการรักษาความสงบ เช่น ฝ่ายปกครอง ตำรวจ ทหาร เป็นต้น
5. บุคลากรที่เกี่ยวข้องกับการบริการสาธารณะ เช่น พนักงานขนส่งสาธารณะ พนักงานไฟฟ้า พนักงานประปา พนักงานโทรศัพท์ เป็นต้น
6. ผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป และมีปัจจัยเสี่ยงที่จะมีผลแทรกซ้อนเมื่อป่วยเป็นไขหวัดใหญ่
7. ผู้ที่อายุ 6 เดือน ถึง 64 ปี และมีปัจจัยเสี่ยงที่จะมีผลแทรกซ้อนเมื่อป่วยเป็นไขหวัดใหญ่ 2 ปัจจัยขึ้นไป
8. หญิงตั้งครรภ์ บุคคลที่มีผู้ป่วยภาวะภูมิคุ้มกันต่ำในครอบครัวเดียวกันซึ่งฉีดวัคซีนไม่ได้

หมายเหตุ: ปัจจัยเสี่ยง หมายถึง

- ผู้ที่อยู่ในสถานพักฟื้น / สถานสงเคราะห์
- ผู้มีโรคเรื้อรังต่อไปนี้: หอบหืด, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Restrictive Pulmonary Disease, coronary heart disease ซึ่งไม่ใช่โรคความดันโลหิตสูง
- ผู้ที่ต้องได้รับการดูแล หรือต้องเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลในรอบปีที่ผ่านมา ด้วยโรคต่อไปนี้: Chronic metabolic disease รวมทั้งเบาหวาน, renal dysfunction, hemoglobinopathy, ภูมิคุ้มกันบกพร่อง รวมทั้งผู้ได้รับยากดระบบภูมิคุ้มกันและผู้ติดเชื้อ HIV
- ผู้มีโรคทางระบบประสาทและกล้ามเนื้อซึ่งจะทำให้เกิด compromised respiratory function ต่อไปนี้: cognitive dysfunction, spinal cord injuries, ลมชัก และโรคของ neuromuscular อื่นๆ
- ผู้ที่มีอายุ 6 เดือน – 18 ปี ซึ่งได้รับการรักษาด้วย aspirin เป็นระยะเวลาต่อเนื่องยาวนาน
- ตั้งครรภ์
- เด็กอายุ 6-23 เดือน

### ระบบบริการและแหล่งงบประมาณ

ในกรณีเกิดการระบาดใหญ่ในมนุษย์ รัฐบาลจะจัดระดมการบริการวัคซีนในทุกสถานบริการทั้งในภาครัฐและเอกชน โดยเป็นผู้จัดหางบประมาณทั้งในการจัดซื้อวัคซีน วัสดุอุปกรณ์ และค่าใช้จ่ายอื่นในการบริการ ทั้งนี้ตั้งเป้าหมายในการรณรงค์ให้วัคซีนเสร็จสิ้นภายในระยะเวลา 3 เดือน การดำเนินการนอกจากจะเรียงลำดับกลุ่มบุคคลข้างต้นแล้ว การบริการให้เป็นไปตามคำแนะนำของคณะกรรมการซึ่งมีหน้าที่ กำหนดการใช้วัคซีนเพื่อวัตถุประสงค์ในการป้องกันควบคุมการระบาดในขณะนั้น

## ภาคผนวก 3

### มาตรฐาน Specific Pathogen Free egg (SPF egg)

#### 3.1 General principle of microbiological monitoring for SPF chicken (Chinese national standard)

1. Salmonella Pullorum
2. Avian Influenza Virus(Type A)
3. Infectious Bronchitis Virus
4. Infectious Bursal Disease Virus
5. Infectious Laryngotracheitis Disease Virus
6. Newcastle Disease Virus
7. Fowl Pox Virus
8. Marek's Disease Virus
9. Haemophilus paragallinarum
10. Pasteurella Multocida
11. Avian Adenovirus Group II
12. Mycoplasma Gallisepticum
13. Mycoplasma Synoviae
14. Avian Encephalomyelitis Virus
15. Lymphoid Leukosis Virus
16. Reticuloendotheliosis Virus
17. Avian Reovirus
18. Avian Adenovirus Group I
19. Chicken Infectious Anaemia Virus

### 3.2 มาตรฐาน Specific Pathogen Free egg (SPF egg) ของ บริษัท Lohmann Tierzucht ประเทศเยอรมัน

1. Avian adenoviruses
2. Avian encephalomyelitis
3. Avian infectious bronchitis virus
4. Avian infectious laryngotracheitis virus
5. Avian leucosis viruses
6. Avian nephritis virus
7. Avian reoviruses
8. Avian reticuloendotheliosis virus
9. Haemagglutinating avian adenovirus
10. Infectious bursal disease virus
11. Influenza A virus
12. Marek's disease virus
13. Newcastle disease virus
14. Turkey rhinotracheitis virus
15. Mycoplasma gallisepticum
16. Mycoplasma synoviae
17. Salmonella pullorum

## ภาคผนวก 4

ตารางแสดงการเปรียบเทียบ ACTD และ ICH CTD ซึ่งเป็นเอกสารประกอบการยื่นขอขึ้นทะเบียนยา

| Common Technical Documents/Dossiers (CTD) | ICH Tripartite                                                                                                                                                                                                                               | ASEAN 10 Member Countries                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Number of Modules / Parts:                | 5 Modules                                                                                                                                                                                                                                    | 4 Parts                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Module / Part 1:                          | Module 1: Specific Information for Each Region (Non CTD)                                                                                                                                                                                     | Part 1: Table of Contents Administrative Data and Product Information<br>Section A: Introduction<br>Section B: Table of Contents<br>1. Application Form<br>2. Letter of Authorization (Where applicable)<br>3. Certificates<br>4. Labelling<br>5. Product Information                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Module / Part 2:                          | Module 2: Summaries<br>-Quality<br>-Safety<br>-Efficacy<br>2.2 Introduction<br>2.3 Quality overall summary<br>2.4 Non-clinical Overview<br>2.5 Clinical Overview<br>2.6 Non-clinical Written and Tabulated Summaries<br>2.7 Clinical summary | Part 2: Quality<br>Section A: Quality Overall Summary<br><b>S: Drug Substance</b><br>S1: General Information<br>Nomenclature<br>Structural Formula<br>General Properties<br>S2: Manufacture<br>S 2.1 Manufacturer(s)<br>S 2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls<br>S 2.3 Control Materials<br>S 2.4 Control of Critical Steps and Intermediates<br>S 2.5 Process Validation and/or Evaluation<br>S 2.6 Manufacturing Development<br>S3: Characterization<br>S 3.1 Elucidation of Structure and other Characteristics<br>S 3.2 Impurities<br>S4: Control of Drug Substance<br>S 4.1 Specification<br>S 4.2 Analytical Procedures<br>S 4.3 Validation of Analytical Procedures |

ตารางแสดงการเปรียบเทียบ ACTD และ ICH CTD ซึ่งเป็นเอกสารประกอบการยื่นขอขึ้นทะเบียนยา (ต่อ)

| Common Technical Documents/Dossiers (CTD) | ICH Tripartite | ASEAN 10 Member Countries                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           |                | <div>S 4.4 Batch Analyses</div> <div>S 4.5 Justification of Specification</div> <div>S5: Reference Standards or Materials</div> <div>S6: Container Closure System</div> <div>S7: Stability</div> <div>Stability Summary and Conclusion</div> <div>Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment</div> <div>Stability Data</div> <div><b>P: Drug Product</b></div> <div>P1: Description and Composition</div> <div>P2: Pharmaceutical Development</div> <div>P2.1 Information on Development Studies</div> <div>P2.2 Components of the Drug Product</div> <div>P2.3 Finished Product</div> <div>P2.4 Manufacturing Process</div> <div>Development</div> <div>P2.5 Container Closure System</div> <div>P2.6 Microbiological Attributes</div> <div>P2.7 Compatibility</div> <div>P3: Manufacture</div> <div>P3.1 Batch Formula</div> <div>P3.2 Manufacturing Process and Process Control</div> <div>P3.3 Control of Critical Steps and Intermediates</div> <div>3.4 Process Validation and/or Evaluation</div> <div>P4: Control of Excipients</div> <div>P4.1 Specification</div> <div>P4.2 Analytical Procedures</div> <div>P4.3 Validation of Analytical Procedures</div> <div>P4.4 Justification of Specification</div> <div>P4.5 Excipient of Human or Animal Origin</div> <div>P4.6 Novel Excipients</div> <div>P5: Control of Finished Product</div> <div>P 5.1 Specification</div> <div>P 5.2 Analytical Procedures</div> |

ตารางแสดงการเปรียบเทียบ ACTD และ ICH CTD ซึ่งเป็นเอกสารประกอบการยื่นขอขึ้นทะเบียนยา (ต่อ)

| Common Technical Documents/Dossiers (CTD) | ICH Tripartite | ASEAN 10 Member Countries                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           |                | <p>P 5.3 Validation of Analytical Procedures</p> <p>P 5.4 Batch Analyses</p> <p>P 5.5 Characterization of Impurities</p> <p>P 5.6 Justification of Specification</p> <p>P6: Reference Standards or Materials</p> <p>P7: Container Closure System</p> <p>P8: Stability</p> <p>-Stability Summary and Conclusion</p> <p>-Post-approval Stability protocol and Stability Commitment</p> <p>P9: Product Interchangeability Equivalence Evidence</p> <p><b>Section B: Table of Contents</b></p> <p><b>Section C: Body of Data</b></p> <p><b><i>S: Drug Substance</i></b></p> <p>S1: General Information</p> <p>S1.1 Nomenclature</p> <p>S1.2 Structural formula</p> <p>S1.3 General Properties</p> <p>S2: Manufacture</p> <p>S2.1 Manufacturer(s)</p> <p>S2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls</p> <p>S2.3 Control Materials</p> <p>S2.4 Control of Critical Steps and Intermediates</p> <p>S2.5 Process Validation and/or Evaluation</p> <p>S2.6 Manufacturing Development</p> <p>S3: Characterization</p> <p>S3.1 Elucidation of Structure and other Characteristics</p> <p>S3.2 Impurities</p> <p>S4: Control of Drug Substance</p> <p>S4.1 Specification</p> <p>S4.2 Analytical Procedures</p> <p>S4.3 Validation of Analytical Procedures</p> |

ตารางแสดงการเปรียบเทียบ ACTD และ ICH CTD ซึ่งเป็นเอกสารประกอบการยื่นขอขึ้นทะเบียนยา (ต่อ)

| Common Technical Documents/Dossiers (CTD) | ICH Tripartite | ASEAN 10 Member Countries                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           |                | <div>S4.4 Batch Analyses</div> <div>S4.5 Justification of Specification</div> <div>S5: Reference Standards or Materials</div> <div>S6: Container Closure System</div> <div>S7: Stability</div> <div>Stability Summary and Conclusion</div> <div>Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment</div> <div>Stability Data</div> <div><b>P: Drug Product</b></div> <div>P1: Description and Composition</div> <div>P2: Pharmaceutical Development</div> <div>P2.1 Information on Development Studies</div> <div>P2.2 Components of the Drug Product</div> <div>P2.3 Finished Product</div> <div>P2.4 Manufacturing Process Development</div> <div>P2.5 Container Closure System</div> <div>P2.6 Microbiological Attributes</div> <div>P 2.7 Compatibility</div> <div>P3: Manufacture</div> <div>P3.1 Batch Formula</div> <div>P3.2 Manufacturing Process and Process Control</div> <div>P3.3 Control of Critical Steps and Intermediates</div> <div>P3.4 Process Validation and/or Evaluation</div> <div>P4: Control of Excipients</div> <div>P4.1 Specification</div> <div>P4.2 Analytical Procedures</div> <div>P 4.3 Validation of Analytical Procedures</div> <div>P 4.4 Justification of Specification</div> <div>P 4.5 Excipient of Human or Animal Origin</div> <div>P 4.6 Novel Excipients</div> <div>P5: Control of Finished Product</div> <div>P 5.1 Specification</div> <div>P 5.2 Analytical Procedures</div> <div>P 5.3 Validation of Analytical Procedures</div> |

ตารางแสดงการเปรียบเทียบ ACTD และ ICH CTD ซึ่งเป็นเอกสารประกอบการยื่นขอขึ้นทะเบียนยา (ต่อ)

| Common Technical Documents/Dossiers (CTD) | ICH Tripartite                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | ASEAN 10 Member Countries                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>P 5.4 Batch Analyses</p> <p>P 5.5 Characterization of Impurities</p> <p>P 5.6 Justification of Specification</p> <p>P6: Reference Standards or Materials</p> <p>P7: Container Closure System</p> <p>P8: Stability</p> <p>-Stability Summary and Conclusion</p> <p>-Post-approval Stability protocol and Stability Commitment</p> <p>P9: Product Interchangeability Equivalence Evidence</p> <p><b>Section D: Key Literature References</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Module / Part 3:                          | <p><b>Module 3: Quality Documents</b></p> <p>3.2 Body of Data</p> <p><b>3.2.S Drug Substance</b></p> <p>3.2.S.1 General Information</p> <p>3.2.S.2 Manufacture</p> <p>3.2.S.3 Characterization</p> <p>3.2.S.4 Control of Drug Substance</p> <p>3.2.S.4.1 Specification</p> <p>3.2.S.4.2 Analytical Procedures</p> <p>3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures</p> <p>3.2.S.4.4 Batch Analyses</p> <p>3.2.S.4.5 Justification of Specification</p> <p>3.2.S.5 Reference Standards or Materials</p> <p>3.2.S.6 Container Closure System</p> <p>3.2.S.7 Stability</p> <p><b>3.2.P Drug Product</b></p> <p>3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product</p> | <p><b>Part 3: Non-Clinical Document</b></p> <p><b>Section A: Table of Contents</b></p> <p><b>Section B: Non-clinical Overview</b></p> <p>1. General Aspects</p> <p>2. Content and Structural Format</p> <p><b>Non-Clinical Overview</b></p> <p>1. Overview of the Non-Clinical Testing Strategy</p> <p>2. Pharmacology</p> <p>3. Pharmacokinetics</p> <p>4. Toxicology</p> <p>5. Integrated Overview and Conclusions</p> <p>6. List of Literature Citations</p> <p><b>Section C: Non-Clinical Written and Tabulated Summaries</b></p> <p>1. Non-Clinical Written Summaries</p> <p>1.1 Introduction</p> <p>1.2 General Presentation Issues</p> <p>2. Content of Non-Clinical Written and Tabulated Summaries</p> |

ตารางแสดงการเปรียบเทียบ ACTD และ ICH CTD ซึ่งเป็นเอกสารประกอบการยื่นขอขึ้นทะเบียนยา (ต่อ)

| Common Technical Documents/Dossiers (CTD) | ICH Tripartite                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | ASEAN 10 Member Countries                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           | 3.2.P.2 Pharmaceutical Development<br>3.2.P.3 Manufacture<br>3.2.P.4 Control of Excipients<br>3.2.P.5 Control of Drug Product<br>3.2.P.5.1 Specification(s)<br>3.2.P.5.2 Analytical Procedures<br>3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures<br>3.2.P.5.4 Batch Analyses<br>3.2.P.5.5 Characterization of Impurities<br>3.2.P.5.6 Justification of Specification<br>3.2.P.6 Reference Standards or Materials<br>3.2.P.7 Container Closure System<br>3.2.P.8 Stability<br>3.2.A Appendices<br>3.2.A.1 Facilities and Equipments<br>3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation<br>3.2.A.3 Excipients<br>3.2.R Regional Information<br>3.3 Literature References | 2.1 Pharmacology<br>2.1.1 Written Summary<br>– Brief Summary<br>2.1.1.1 Primary Pharmacodynamics<br>2.1.1.2 Secondary Pharmacodynamics<br>2.1.1.3 Safety Pharmacology<br>2.1.1.4 Pharmacodynamic Drug Interactions<br>– Discussion and Conclusions<br>– Tables and Figures<br>2.1.2 Pharmacology Tabulated Summary<br>2.2 Pharmacokinetics<br>2.2.1 Written Summary<br>- Brief Summary<br>- Method of Analysis<br>2.2.1.1 Absorption<br>2.2.1.2 Distribution<br>2.2.1.3 Metabolism(inter-species comparison)<br>2.2.1.4 Excretion<br>2.2.1.5 Pharmacokinetic Drug Interaction<br>2.2.1.6 Other Pharmacokinetic Studies<br>- Discussion and Conclusions<br>- Tables and Figures<br>2.2.2 Pharmacokinetics Tabulated Summary<br>2.3 Toxicology<br>2.3.1 Written Summary<br>-Brief Summary<br>-Toxicology Program<br>2.3.1.1 Single-Dose Toxicity<br>2.3.1.2 Repeated-Dose Toxicity<br>2.3.1.3 Genotoxicity<br>2.3.1.4 Carcinogenicity<br>2.3.1.5 Reproductive and Developmental Toxicity<br>2.3.1.5.1 Fertility and Early Embryonic Development Toxicity<br>2.3.1.6 Local Tolerance |

ตารางแสดงการเปรียบเทียบ ACTD และ ICH CTD ซึ่งเป็นเอกสารประกอบการยื่นขอขึ้นทะเบียนยา (ต่อ)

| Common Technical Documents/Dossiers (CTD) | ICH Tripartite | ASEAN 10 Member Countries                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           |                | <p>2.3.1.7 Other Toxicity Studies (if available)</p> <p>-Discussion and Conclusions</p> <p>-Tables and Figures</p> <p>2.3.2 Toxicology Tabulated Summary</p> <p>3. Non-Clinical Tabulated Summaries</p> <p><b>Section D: Non-Clinical Study Reports</b></p> <p>1. Table of Contents</p> <p>2. Pharmacology</p> <p>2.1 Written Study Reports</p> <p>2.1.1 Primary Pharmacodynamics</p> <p>2.1.2 Secondary Pharmacodynamics</p> <p>2.1.3 Safety Pharmacology</p> <p>2.1.4 Pharmacodynamic Drug Interactions</p> <p>3. Pharmacokinetics</p> <p>3.1 Written Study Reports</p> <p>3.1.1 Analytical Methods and Validation Reports</p> <p>3.1.2 Absorption</p> <p>3.1.3 Distribution</p> <p>3.1.4 Metabolism</p> <p>3.1.5 Excretion</p> <p>3.1.6 Pharmacokinetics Drug Interaction</p> <p>3.1.7 Other Pharmacokinetic Studies</p> <p>4. Toxicology</p> <p>4.1 Written Study Reports</p> <p>4.1.1 Single-Dose Toxicity</p> <p>4.1.2 Repeated-Dose Toxicity</p> <p>4.1.3 Genotoxicity</p> <p>4.1.3.1 In-vitro Reports</p> <p>4.1.3.2 In-vivo reports</p> <p>4.1.4 Carcinogenicity</p> <p>4.1.4.1 Long Term Studies</p> <p>4.1.4.2 short or Medium Term Studies</p> <p>4.1.4.3 Other Studies</p> <p>4.1.5 Reproductive and Developmental Toxicity</p> <p>4.1.5.1 Fertility and Early</p> |

ตารางแสดงการเปรียบเทียบ ACTD และ ICH CTD ซึ่งเป็นเอกสารประกอบการยื่นขอขึ้นทะเบียนยา (ต่อ)

| Common Technical Documents/Dossiers (CTD) | ICH Tripartite                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | ASEAN 10 Member Countries                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Embryonic Development<br>4.1.5.2 embryo-Fetal development<br>4.1.5.3 Prenatal and Post natal Development<br>4.1.5.4 Studies in which the Offspring are Dosed and/or Further Evaluated<br>4.1.6 Local Tolerance<br>4.1.7 Other Toxicity Studies (if available)<br>4.1.7.1 Antigenicity<br>4.1.7.2 Immunotoxicity<br>4.1.7.3 Mechanistic Studies<br>4.1.7.4 Dependence<br>4.1.7.5 Metabolites<br>4.1.7.6 Impurities<br>4.1.7.7 Other<br><b>Section E: list of Key Literature References</b><br>- Appendix A: Non-Clinical Tabulated Summaries                               |
| Module / Part 4:                          | Module 4:Nonclinical Documents<br>4.2 Study Reports<br>4.2.1 Pharmacology<br>4.2.1.1 Primary Pharmacodynamics<br>4.2.1.2 Secondary Pharmacodynamics<br>4.2.1.3 Safety Pharmacology<br>4.2.1.4 Pharmacodynamic Drug Interactions<br>4.2.2 Pharmacokinetics<br>4.2.2.1 Analytical Methods and Validation Reports (if separate reports are available)<br>4.2.2.2 Absorption<br>4.2.2.3 Distribution | Part 4: Clinical Document<br><b>Section A: Table of Contents</b><br><b>Section B: Clinical Overview</b><br>1. Product Development Rationale<br>2. Overview of Biopharmaceutiics<br>3. Overview of Clinical Pharmacology<br>4. Overview of Efficacy<br>5. Overview of Safety<br>6. Benefits and Risks Conclusions<br><b>Section C: Clinical Summary</b><br>1. Summary of Biopharmaceutic Studies and Associated Analytical Methods<br>1.1 Background and Overview<br>1.2 Summary of Results of Individual Studies<br>1.3 Comparison and Analyses of Results Across Studies |

ตารางแสดงการเปรียบเทียบ ACTD และ ICH CTD ซึ่งเป็นเอกสารประกอบการยื่นขอขึ้นทะเบียนยา (ต่อ)

| Common Technical Documents/Dossiers (CTD) | ICH Tripartite                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | ASEAN 10 Member Countries                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           | <p>4.2.2.4 Metabolism</p> <p>4.2.2.5 Excretion</p> <p>4.2.2.6 Pharmacokinetic Drug Interactions (non-clinical)</p> <p>4.2.2.7 Other Pharmacokinetic Studies</p> <p>4.2.3 Toxicology</p> <p>4.2.3.1 Single-Dose Toxicity (in order by species, by route)</p> <p>4.2.3.2 Repeat-Dose Toxicity (in order by species, by route, by duration, including supportive toxicokinetics evaluations)</p> <p>4.2.3.3 Genotoxicity</p> <p>4.2.3.3.1 In vitro</p> <p>4.2.3.3.2 In vivo (including supportive toxicokinetics evaluations)</p> <p>4.2.3.4 Carcinogenicity (including supportive toxicokinetics evaluations)</p> <p>4.2.3.4.1 Long-term studies (in order by species, including range-finding studies that cannot be appropriately included under repeat-dose toxicity or pharmacokinetics)</p> <p>4.2.3.4.2 Short-or medium-term studies (including range-finding studies that cannot be appropriately included under repeat-dose toxicity or pharmacokinetics)</p> <p>4.2.3.4.3 Other studies</p> <p>4.2.3.5 Reproductive and Developmental Toxicity (including range-finding studies and supportive toxicokinetics evaluations) (If modified study designs are used, the following</p> | <p>- Appendix 1</p> <p>2. Summary of Clinical Pharmacology Studies</p> <p>2.1 Background and Overview</p> <p>2.2 Summary of Results of Individual Studies</p> <p>2.3 Comparison and Analyses of Results Across Studies</p> <p>2.4 Special Studies</p> <p>- Appendix 2</p> <p>3. Summary of Clinical Efficacy</p> <p>3.1 Background and Overview</p> <p>3.2 Summary of Results of Individual Studies</p> <p>3.3 Comparison and Analyses of Results Across Studies</p> <p>3.4 Analysis of Clinical Information Relevant to Dosing Recommendations</p> <p>3.5 Persistence of Efficacy and/or Tolerance Effects</p> <p>- Appendix 3</p> <p>4. Summary of Clinical Safety</p> <p>4.1 Exposure to Drug</p> <p>4.2 Adverse Events</p> <p>4.3 Clinical Laboratory Evaluations</p> <p>4.4 Vital Signs, Physical Findings and Other Observations Related to Safety</p> <p>4.5 Safety in Special Groups and Situations</p> <p>4.6 Post-marketing Data</p> <p>- Appendix 4</p> <p>5. Synopses of Individual Studies</p> <p><b>Section D: Tabular Listing of All Clinical Studies</b></p> <p><b>Section E: Clinical Study Reports (if applicable)</b></p> <p>1. Reports of Biopharmaceutic Studies</p> <p>1.1 BA Study Reports</p> <p>1.2 Comparative BA or BE Study Reports</p> |

ตารางแสดงการเปรียบเทียบ ACTD และ ICH CTD ซึ่งเป็นเอกสารประกอบการยื่นขอขึ้นทะเบียนยา (ต่อ)

| Common Technical Documents/Dossiers (CTD) | ICH Tripartite                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | ASEAN 10 Member Countries                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           | <p>subheadings should be modified accordingly)</p> <p>4.2.3.5.1 Fertility and early embryonic development</p> <p>4.2.3.5.2 Embryo-fetal development</p> <p>4.2.3.5.3 Prenatal and postnatal development, including maternal function</p> <p>4.2.3.5.4 Studies in which the offspring (juvenile animals) are dosed and/or further evaluated</p> <p>4.2.3.6 Local Tolerance</p> <p>4.2.3.7 Other Toxicity Studies (if available)</p> <p>4.2.3.7.1 Antigenicity</p> <p>4.2.3.7.2 Immunotoxicity</p> <p>4.2.3.7.3 Mechanistic studies (if not included elsewhere)</p> <p>4.2.3.7.4 Dependence</p> <p>4.2.3.7.5 Metabolites</p> <p>4.2.3.7.6 Impurities</p> <p>4.2.3.7.7 Other</p> <p>4.3 Literature References</p> | <p>1.3 In-vitro, in-vivo Correlation Study Reports</p> <p>1.4 Reports of Bioanalytical and Analytical Methods for Human Studies</p> <p>2. Reports of Studies Pertinent to Pharmacokinetics Using Human Biomaterials</p> <p>2.1 Plasma Protein Binding Reports</p> <p>2.2 Reports of Hepatic Metabolism and Drug Interaction Studies Human Biomaterials</p> <p>2.3 Reports of Studies Using Other Human Biomaterials</p> <p>3. Reports of Human Pharmacokinetic (PK) Studies</p> <p>3.1 Healthy Subjects PK and Initial Tolerability Study Reports</p> <p>3.2 Patient PK and Initial Tolerability Study Reports</p> <p>3.3 Population PK Study Reports</p> <p>4. Reports of Human Pharmacodynamic (PD) Studies</p> <p>4.1 Healthy Subject PD and PK/PD Study Reports</p> <p>4.2 Patient PD and PK/PD Study Reports</p> <p>5. Reports of Efficacy and Safety Studies</p> <p>5.1 Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication</p> <p>5.2 Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies</p> <p>5.3 Reports of Analyses of Data from More than One Study, including any Formal Integrated Analyses, Meta-analyses, and Bridging Analyses</p> <p>5.4 Other Clinical Study Reports</p> <p>6. Reports of Post-marketing Experience</p> <p>7. Case report Forms and Individual Patient Listing</p> <p><b>Section F: List of Key Literature References</b></p> |

ตารางแสดงการเปรียบเทียบ ACTD และ ICH CTD ซึ่งเป็นเอกสารประกอบการยื่นขอขึ้นทะเบียนยา (ต่อ)

| Common Technical Documents/Dossiers (CTD) | ICH Tripartite                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | ASEAN 10 Member Countries |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                           | <p><b>Module/Part: 5</b></p> <p><b>Module 5: Clinical Documents</b></p> <p>5.3 Clinical Study Reports</p> <p>5.3.1 Reports of Biopharmaceutic Studies</p> <p>5.3.1.1 Bioavailability (BA) Study Reports</p> <p>“Study Report 1”</p> <p>“Study Report 2”</p> <p>“Study Report 3”</p> <p>5.3.1.2 Comparative BA and Bioequivalence (BE) Study Reports</p> <p>“Study Report 1”</p> <p>“Study Report 2”</p> <p>“Study Report 3”</p> <p>5.3.1.3 In vitro – In vivo Correlation Study Reports</p> <p>“Study Report 1”</p> <p>“Study Report 2”</p> <p>“Study Report 3”</p> <p>5.3.1.4 Reports of Bioanalytical and Analytical Methods for Human Studies</p> <p>“Study Report 1”</p> <p>“Study Report 2”</p> <p>“Study Report 3”</p> <p>5.3.2 Reports of Studies Pertinent to Pharmacokinetics using Human Biomaterials</p> <p>5.3.2.1 Plasma Protein Binding Study Reports</p> <p>“Study Report 1”</p> <p>“Study Report 2”</p> | -                         |

ตารางแสดงการเปรียบเทียบ ACTD และ ICH CTD ซึ่งเป็นเอกสารประกอบการยื่นขอขึ้นทะเบียนยา (ต่อ)

| Common Technical Documents/Dossiers (CTD) | ICH Tripartite                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | ASEAN 10 Member Countries |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                           | <div>“Study Report 3”</div> <div>5.3.2.2 Reports of Hepatic Metabolism and Drug Interaction Studies</div> <div>“Study Report 1”</div> <div>“Study Report 2”</div> <div>“Study Report 3”</div> <div>5.3.2.3 Reports of Studies Using Other Human Biomaterials</div> <div>“Study Report 1”</div> <div>“Study Report 2”</div> <div>“Study Report 3”</div> <div>5.3.3 Reports of Human Pharmacokinetic (PK) Studies</div> <div>5.3.3.1 Healthy Subject PK and Initial Tolerability Study Reports</div> <div>“Study Report 1”</div> <div>“Study Report 2”</div> <div>“Study Report 3”</div> <div>5.3.3.2 Patient PK and Initial Tolerability Study Reports</div> <div>“Study Report 1”</div> <div>“Study Report 2”</div> <div>“Study Report 3”</div> <div>5.3.3.3 Intrinsic Factor PK Study Reports</div> <div>“Study Report 1”</div> <div>“Study Report 2”</div> <div>“Study Report 3”</div> <div>5.3.3.4 Extrinsic Factor PK Study Reports</div> <div>“Study Report 1”</div> <div>“Study Report 2”</div> |                           |

ตารางแสดงการเปรียบเทียบ ACTD และ ICH CTD ซึ่งเป็นเอกสารประกอบการยื่นขอขึ้นทะเบียนยา (ต่อ)

| Common Technical Documents/Dossiers (CTD) | ICH Tripartite                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | ASEAN 10 Member Countries |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                           | <p>“Study Report 3”</p> <p>5.3.3.5 Population PK Study Reports</p> <p>“Study Report 1”</p> <p>“Study Report 2”</p> <p>“Study Report 3”</p> <p>5.3.4 Reports of Human Pharmacodynamic (PD) Studies</p> <p>5.3.4.1 Healthy Subject PD and PK/ PD Study Reports</p> <p>“Study Report 1”</p> <p>“Study Report 2”</p> <p>“Study Report 3”</p> <p>5.3.4.2 Patient PD and PK/PD Study Reports</p> <p>“Study Report 1”</p> <p>“Study Report 2”</p> <p>“Study Report 3”</p> <p>5.3.5 Reports of Efficacy and Safety Studies</p> <p>5.3.5.1 Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication</p> <p>“Study Report 1”</p> <p>“Study Report 2”</p> <p>“Study Report 3”</p> <p>5.3.5.2 Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies</p> <p>“Study Report 1”</p> <p>“Study Report 2”</p> <p>“Study Report 3”</p> <p>5.3.5.3 Reports of Analyses of Data from More than One Study</p> <p>“Study Report 1”</p> <p>“Study Report 2”</p> |                           |

ตารางแสดงการเปรียบเทียบ ACTD และ ICH CTD ซึ่งเป็นเอกสารประกอบการยื่นขอขึ้นทะเบียนยา (ต่อ)

| Common Technical Documents/Dossiers (CTD) | ICH Tripartite                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | ASEAN 10 Member Countries |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                           | <div>“Study Report 3”</div> <div>5.3.5.4 Other Study Reports</div> <div>“Study Report 1”</div> <div>Study Report 2”</div> <div>“Study Report 3”</div> <div>5.3.6 Reports of Post-marketing Experience</div> <div>5.3.7 Case Report Forms and Individual Patient Listings</div> <div>“Study Report 1”</div> <div>“Study Report 2”</div> <div>“Study Report 3”</div> <div>5.4 Literature References</div> |                           |

## ภาคผนวก 5

ตารางรายชื่อโรงงานผลิตวัคซีนไข้หวัดใหญ่ (องค์การอนามัยโลก)

| Country                   | Producer                                                                         | Web site                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Australia              | CSL                                                                              | <a href="http://www.csl.com.au">http://www.csl.com.au</a>                                                                                                                                                               |
| 2. Austria Czech Republic | Baxter– Immuno AG                                                                | <a href="http://www.baxtervaccines.com">http://www.baxtervaccines.com</a>                                                                                                                                               |
| 3. Belgium                | GSK                                                                              | <a href="http://www.gsk.com">http://www.gsk.com</a>                                                                                                                                                                     |
| 4. Brazil                 | Butantan                                                                         | <a href="http://www.butantan.gov.br">http://www.butantan.gov.br</a>                                                                                                                                                     |
| 5. Canada                 | GSK- ID Biomedical                                                               | <a href="http://www.gsk.com">http://www.gsk.com</a>                                                                                                                                                                     |
| 6. China                  | Zhejiang Tianyuan - BioPharmaceutical Co. Ltd                                    | <a href="http://www.ty-pharm.com">http://www.ty-pharm.com</a>                                                                                                                                                           |
| 7. China                  | Sinovac Kexing Biological Product Co., Ltd                                       | <a href="http://www.sinovac.com">http://www.sinovac.com</a>                                                                                                                                                             |
| 8. China                  | Beijing Institute of Biological Products (BIBP)                                  | <a href="http://www.ccibp.com">http://www.ccibp.com</a>                                                                                                                                                                 |
| 9. China                  | Shanghai Institute of Biological Products (SIBP)                                 | <a href="http://www.siobp.com">http://www.siobp.com</a>                                                                                                                                                                 |
| 10. China                 | Changchun Institute of Biological Products (CCIBP)                               | <a href="http://www.ccibp.com">http://www.ccibp.com</a>                                                                                                                                                                 |
| 11. China                 | Changchun Changsheng Life Sciences Ltd                                           | e-mail : <a href="mailto:cssy@public.cc.j1.cn">cssy@public.cc.j1.cn</a>                                                                                                                                                 |
| 12. China                 | Lanzhou Institute of Biological Products (LIBP)                                  | <a href="http://www.vacmic.com">http://www.vacmic.com</a>                                                                                                                                                               |
| 13. China                 | Shenzhen-Sanofi Pasteur (Filler)                                                 | <a href="http://sanofipasteur.com">http://sanofipasteur.com</a>                                                                                                                                                         |
| 14. China                 | Changzhou Yanshen Biotechnology Co., Ltd                                         | Not available                                                                                                                                                                                                           |
| 15. China                 | Liaoning Tiancheng Bio-pharmacy Institute Co. Ltd                                | Not available                                                                                                                                                                                                           |
| 16. France                | Sanofi Pasteur                                                                   | <a href="http://www.sanofipasteur.com">http://www.sanofipasteur.com</a>                                                                                                                                                 |
| 17. Germany               | Chiron                                                                           | <a href="http://www.chiron-behring.de">http://www.chiron-behring.de</a>                                                                                                                                                 |
| 18. Hungary               | Omninvest Ltd.                                                                   | <a href="http://www.omninvest.hu">http://www.omninvest.hu</a>                                                                                                                                                           |
| 19. Italy                 | Chiron                                                                           | <a href="http://www.chiron-behring.de">http://www.chiron-behring.de</a>                                                                                                                                                 |
| 20. Japan                 | Denka Seiken Co, Ltd                                                             | <a href="http://www.denka-seiken.co.jp">http://www.denka-seiken.co.jp</a>                                                                                                                                               |
| 21. Japan                 | Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute                                        | <a href="http://www.kaketsuken.or.jp">http://www.kaketsuken.or.jp</a>                                                                                                                                                   |
| 22. Japan                 | Kitasato Institute                                                               | <a href="http://www.kitasato.or.jp">http://www.kitasato.or.jp</a>                                                                                                                                                       |
| 23. Japan                 | Biken                                                                            | <a href="http://www.biken.osaka-u.ac.jp">http://www.biken.osaka-u.ac.jp</a>                                                                                                                                             |
| 24. Korea                 | Dong Shin Pharmaceuticals                                                        | <a href="http://www.dong-shin.com">http://www.dong-shin.com</a>                                                                                                                                                         |
| 25. Korea                 | Korea Vaccine Co. Ltd                                                            | <a href="http://www.kovax-v.co.kr">http://www.kovax-v.co.kr</a>                                                                                                                                                         |
| 26. Korea                 | Korea Green Cross                                                                | <a href="http://www.kuraish.com">http://www.kuraish.com</a><br><a href="http://www.rheinbiotech.com">http://www.rheinbiotech.com</a><br><a href="http://www.bernabiotech-asia.com">http://www.bernabiotech-asia.com</a> |
| 27. Netherlands           | Solvay Healthcare                                                                | <a href="http://www.solvaypharmaceuticals.nl">http://www.solvaypharmaceuticals.nl</a>                                                                                                                                   |
| 28. Romania               | Cantacuzino Institute<br>Immunopreparat Research productive<br>association, Ufa, | <a href="http://www.cantacuzino.ro">http://www.cantacuzino.ro</a>                                                                                                                                                       |
| 29. Russia                | Products Immunologicals and Drugs. Irkutsk,<br>RIVS, Saint Petersburg            | <a href="http://www.microgen.ru">http://www.microgen.ru</a>                                                                                                                                                             |

ภาคผนวก 5

ตารางรายชื่อโรงงานผลิตวัคซีนไขหวัดใหญ่ (องค์การอนามัยโลก) (ต่อ)

| Country         | Producer          | Web site                                                                  |
|-----------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 30. Serbia      | Torlak Institute  | <a href="http://www.torlakinstitut.com">http://www.torlakinstitut.com</a> |
| 31. Switzerland | Berna Biotech     | <a href="http://www.bernabiotech.com">http://www.bernabiotech.com</a>     |
| 32. UK          | Chiron            | <a href="http://www.chiron-behring.de">http://www.chiron-behring.de</a>   |
| 33. USA         | Medimmune-Avirion | <a href="http://www.aviron.com">http://www.aviron.com</a>                 |
| 34. USA         | Sanofi Pasteur    | <a href="http://www.sanofipasteur.com">http://www.sanofipasteur.com</a>   |
| 35. USA         | Wyeth Lederle     | <a href="http://www.wyeth.com">http://www.wyeth.com</a>                   |

## ภาคผนวก 6

### ตารางศักยภาพและสถานภาพในการผลิตวัคซีนในประเทศไทย

| 1. หน่วยงานที่สามารถผลิตวัคซีนสัตว์ |                                                        |                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                    |                                                              |                  |                                     | GAP ANALYSIS                                                                                                            |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     | หน่วยงาน                                               | ชื่อ<br>ผลิตภัณฑ์                                                  | เครื่องมือที่สำคัญ/ขนาดใหญ่                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Technology<br>Platform ที่มี                                       | ระดับการผลิต<br>(จำนวน/ปี)                                   | GMP<br>Certified | ระยะเวลา<br>ที่ต้องใช้<br>ในการผลิต | Possibility of<br>Adaptation (resource<br>ที่ต้องการเพิ่มเติมหากจะ<br>ต้องผลิตในภาวะระบาด)                              |
| ระดับ<br>โรงงาน<br>อุตสาหกรรม       | สำนัก<br>เทคโนโลยี<br>ชีวภัณฑ์<br>สัตว์<br>กรมปศุสัตว์ | วัคซีนโรคปากและเท้า<br>เปื่อยสำหรับโคกระบือ<br>(F1, โรงงานญี่ปุ่น) | 1. Fermenter ขนาด 5000 ลิตร 2 ถัง (ในปี<br>2008 จะเพิ่ม 2 ถัง คือ 2500 ลิตร=1 ถัง,<br>2000 ลิตร=1 ถัง)<br>2. Ultrafiltration MW 100,000 D/cutoff อัตรา<br>350-400 ลิตร/ชม. 2 ชุด (ในปี 2008 จะเพิ่ม 2<br>ชุด)<br>3. Continuous centrifuge 6,000 rpm อัตรา<br>480 ลิตร/ชม.=2 เครื่อง (ในปี 2008 จะเพิ่ม 2<br>ชุด)<br>4. High speed centrifuge 4 เครื่อง (ขนาด<br>1Lx6=2 เครื่อง, 0.4 Lx6=2เครื่อง)(ในปี 2008<br>จะเพิ่ม 2 เครื่อง ขนาด 0.4Lx6) | เครื่องบรรจุวัคซีน<br>ความเร็ว<br>4,000 ขวด/ชม.<br>จำนวน 1 เครื่อง | 17 ล้านโดส<br>trivalent/ปี<br>(virus type=O,<br>A, Asia one) | ไม่ได้<br>GMP    | 1 ปี                                | 1. BSL-3<br>2. Cell<br>3. Medium and medium<br>change equipment<br>4. Seed virus<br>5. Purification equipment<br>6. WFI |

ตารางศักยภาพและสถานภาพในการผลิตวัคซีนในประเทศไทย (ต่อ)

| 1. หน่วยงานที่สามารถผลิตวัคซีนสัตว์ |                                                        |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                    |                                                                 |                  |                                     | GAP ANALYSIS                                                                                                            |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     | หน่วยงาน                                               | ชื่อ<br>ผลิตภัณฑ์                                               | เครื่องมือที่สำคัญ/ขนาดใหญ่                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Technology<br>Platform ที่มี                                       | ระดับการผลิต<br>(จำนวน/ปี)                                      | GMP<br>Certified | ระยะเวลา<br>ที่ต้องใช้<br>ในการผลิต | Possibility of<br>Adaptation (resource<br>ที่ต้องการเพิ่มเติมหากจะ<br>ต้องผลิตในภาวะระบาด)                              |
| ระดับ<br>โรงงาน<br>อุตสาหกรรม       | สำนัก<br>เทคโนโลยี<br>ชีวภัณฑ์<br>สัตว์<br>กรมปศุสัตว์ | วัคซีนโรคปากและเท้า<br>เปื่อยสำหรับสุกร<br>(F2, โรงงานฝรั่งเศส) | 1. Fermenter ขนาด 3200 ลิตร 3 ถัง,<br>1400 L 1 ถัง<br>2. Ultrafiltration MW 100,000 D/cutoff<br>อัตรา 350-400 ลิตร/ชม. 2 ชุด<br>3. Continuous centrifuge 6,000 rpm<br>อัตรา 480 ลิตร/ชม.=2 เครื่อง<br>4. High speed centrifuge 2 เครื่อง<br>(ขนาด 1Lx6)<br>5. Ultracentrifuge สำหรับหาปริมาณไวรัส<br>โดย sucrose gradient จำนวน 1 เครื่อง | เครื่องบรรจุวัคซีน<br>ความเร็ว 3,000<br>ขวด/ชม.<br>จำนวน 1 เครื่อง | 20 ล้านโดส<br>trivalent/ปี<br>(virus<br>type=O, A,<br>Asia one) | ไม่ได้<br>GMP    | 1 ปี                                | 1. BSL-3<br>2. Cell<br>3. Medium and medium<br>change equipment<br>4. Seed virus<br>5. Purification equipment<br>6. WFI |
|                                     |                                                        | วัคซีน<br>นิวคาสเซิล                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Egg-based large<br>scale production                                | 200-250<br>ล้านโดส/ปี                                           |                  |                                     |                                                                                                                         |

ตารางศักยภาพและสถานภาพในการผลิตวัคซีนในประเทศไทย (ต่อ)

| 2. หน่วยงานที่สามารถผลิตวัคซีนและโปรตีนมนุษย์ |                                   |                                |                                                                                                     |                                                                                                                     |                         |                            |                             | GAP ANALYSIS                                                                     |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
|                                               | หน่วยงาน                          | ชื่อผลิตภัณฑ์                  | เครื่องมือที่สำคัญ/ขนาดใหญ่                                                                         | Technology Platform ที่มี                                                                                           | ระดับการผลิต (จำนวน/ปี) | GMP Certified              | ระยะเวลาที่ต้องใช้ในการผลิต | Possibility of Adaptation (resource ที่ต้องการเพิ่มเติมหากจะต้องผลิตในภาวะระบาด) |
| ระดับโรงงานอุตสาหกรรม                         | สถานเสาวภา สภากาชาด-ไทย           | finish product                 |                                                                                                     | Production                                                                                                          |                         |                            |                             |                                                                                  |
|                                               |                                   | BCG vaccine                    | 1. Distillation unit for WFI<br>2. Sterilizers<br>3. Incubator<br>4. Lyophilizer<br>5. Cold storage | 1. Seed Development and Production under biosafety level 2 (BSL2)<br>2. Filling<br>3. Freeze drying<br>4. Packaging | 5 ล้านโดส/ปี            | GMP Certified by local FDA | 2 เดือน                     | /                                                                                |
|                                               |                                   | rabies vaccine                 |                                                                                                     |                                                                                                                     |                         | ได้แล้ว                    |                             |                                                                                  |
|                                               | บ.เมอริแอนด์ชีวส์<br>จ.ฉะเชิงเทรา | Rabies Vaccine และ MMR vaccine |                                                                                                     | Local formulation                                                                                                   | 20 ล้านโดส              |                            |                             |                                                                                  |
|                                               |                                   | HBV และ Vaccine                |                                                                                                     | Bulk filling platform                                                                                               |                         |                            |                             |                                                                                  |
|                                               |                                   | OPV                            |                                                                                                     | Packaging platform                                                                                                  |                         |                            |                             |                                                                                  |
|                                               |                                   |                                |                                                                                                     |                                                                                                                     |                         |                            |                             |                                                                                  |

ตารางศักยภาพและสถานภาพในการผลิตวัคซีนในประเทศไทย (ต่อ)

| 2. หน่วยงานที่สามารถผลิตวัคซีนและโปรตีนมนุษย์ |                                     |                     |                               |                                                                                                          |                                       |                                 |                                     | GAP ANALYSIS                                                                         |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|                                               | หน่วยงาน                            | ชื่อ<br>ผลิตภัณฑ์   | เครื่องมือที่สำคัญ/ขนาดใหญ่   | Technology<br>Platform ที่มี                                                                             | ระดับการผลิต<br>(จำนวน/ปี)            | GMP<br>Certified                | ระยะเวลา<br>ที่ต้องใช้<br>ในการผลิต | Possibility of<br>Adaptation (resource<br>ที่ต้องการเพิ่มเติมหากจะ<br>ต้องผลิตในภาวะ |
| ระดับ<br>โรงงาน<br>อุตสาหกรรม                 | องค์การ<br>เภสัชกรรม                | วัคซีนจากสมองหนู    |                               | Production                                                                                               |                                       | ยังไม่ได้<br>กำลังดำ<br>เนินการ |                                     |                                                                                      |
| ระดับ<br>pilot<br>scale                       | กรม<br>วิทยาศาสตร์<br>การแพทย์      |                     |                               | กำลังประกาศ<br>จัดจ้างก่อสร้าง<br>โรงงาน คาดว่าจะ<br>ผลิตได้ในอีก 5 ปี                                   | 100,000<br>200,000                    |                                 |                                     |                                                                                      |
|                                               | สถาน-<br>เสาวภา<br>สภากาชาด-<br>ไทย | Recombinant vaccine | need all production equipment | 1. Finished plant<br>complies GMP<br>(BSL-2)<br>2. Cold rooms (2<br>units) for quarantine<br>and release | depends on<br>capacity of<br>machines | /                               | /                                   | Compact line for washing,<br>sterilizing, filling and<br>capping of vials            |
| ระดับ<br>ห้อง<br>ปฏิบัติ<br>การ               | กรม<br>วิทยาศาสตร์<br>การแพทย์      | finish product      |                               | Production                                                                                               | ไม่มีข้อมูล                           |                                 |                                     |                                                                                      |

ตารางศักยภาพและสถานภาพในการผลิตวัคซีนในประเทศไทย (ต่อ)

| 2. หน่วยงานที่สามารถผลิตวัคซีนและโปรตีนมนุษย์ |                      |                                                  |                                                                                               |                                  |                            |                                                                    |                                     | GAP ANALYSIS                                                                         |
|-----------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|                                               | หน่วยงาน             | ชื่อ<br>ผลิตภัณฑ์                                | เครื่องมือที่สำคัญ/ขนาดใหญ่                                                                   | Technology<br>Platform ที่มี     | ระดับการผลิต<br>(จำนวน/ปี) | GMP<br>Certified                                                   | ระยะเวลา<br>ที่ต้องใช้<br>ในการผลิต | Possibility of<br>Adaptation (resource<br>ที่ต้องการเพิ่มเติมหากจะ<br>ต้องผลิตในภาวะ |
| ระดับ<br>ห้อง<br>ปฏิบัติ<br>การ               | องค์การ<br>เภสัชกรรม | JE vaccine (tissue                               | culture derived) 1. carbondioxide<br>incubator<br>2. Deep Freezer<br>3. Column chromatography | ระดับงานวิจัย                    | /                          | ไม่ได้                                                             | /                                   | /                                                                                    |
|                                               | ม.จ.อ.               | Human growth<br>hormone (therapeutic<br>protein) | ใช้ fermenter ที่สภากาชาดไทย                                                                  | วางแผนที่จะใช้ที่<br>สภากาชาดไทย | /                          | กำลัง<br>พยายาม<br>ทำที่<br>องค์การ<br>เภสัชกรรม<br>ในระดับ<br>GMP | /                                   | /                                                                                    |
|                                               |                      | purified virus<br>(finished product)             | bioreactor                                                                                    |                                  |                            |                                                                    | 1.5 ปี                              |                                                                                      |

ภาคผนวก 7

ตารางการคำนวณการผลิต SPF egg ของสำนักเทคโนโลยีชีวภัณฑ์สัตว์ กรมปศุสัตว์

| House 1 |            |          |      | House 2 |            |          |      | House 3 |            |          |     | House 4 |            |          |     | Use<br>per<br>Day |
|---------|------------|----------|------|---------|------------|----------|------|---------|------------|----------|-----|---------|------------|----------|-----|-------------------|
| week    | per<br>day | quantity | use  | week    | per<br>day | quantity | use  | week    | per<br>day | quantity | use | week    | per<br>day | quantity | use |                   |
| 0       |            |          |      | 0       |            |          |      |         |            |          |     |         |            |          |     |                   |
| 1       |            |          |      | 1       |            |          |      |         |            |          |     |         |            |          |     |                   |
| 2       |            |          |      | 2       |            |          |      |         |            |          |     |         |            |          |     |                   |
| 3       |            |          |      | 3       |            |          |      |         |            |          |     |         |            |          |     |                   |
| 4       |            |          |      | 4       |            |          |      |         |            |          |     |         |            |          |     |                   |
| 5       |            |          |      | 5       |            |          |      |         |            |          |     |         |            |          |     |                   |
| 6       |            |          |      | 6       |            |          |      |         |            |          |     |         |            |          |     |                   |
| 7       |            |          |      | 7       |            |          |      |         |            |          |     |         |            |          |     |                   |
| 8       |            |          |      | 8       |            |          |      |         |            |          |     |         |            |          |     |                   |
| 9       |            |          |      | 9       |            |          |      |         |            |          |     |         |            |          |     |                   |
| 10      |            |          |      | 10      |            |          |      |         |            |          |     |         |            |          |     |                   |
| 11      |            |          |      | 11      |            |          |      |         |            |          |     |         |            |          |     |                   |
| 12      |            |          |      | 12      |            |          |      |         |            |          |     |         |            |          |     |                   |
| 13      |            |          |      | 13      |            |          |      |         |            |          |     |         |            |          |     |                   |
| 14      |            |          |      | 14      |            |          |      |         |            |          |     |         |            |          |     |                   |
| 15      |            |          |      | 15      |            |          |      |         |            |          |     |         |            |          |     |                   |
| 16      |            |          |      | 16      |            |          |      |         |            |          |     |         |            |          |     |                   |
| 17      |            |          |      | 17      |            |          |      |         |            |          |     |         |            |          |     |                   |
| 18      |            |          |      | 18      |            |          |      |         |            |          |     |         |            |          |     |                   |
| 19      |            |          |      | 19      |            |          |      |         |            |          |     |         |            |          |     |                   |
| 20      |            |          |      | 20      |            |          |      |         |            |          |     |         |            |          |     |                   |
| 21      |            |          |      | 21      |            |          |      |         |            |          |     |         |            |          |     |                   |
| 22      |            |          |      | 22      |            |          |      |         |            |          |     |         |            |          |     |                   |
| 23      | 1040       | 7280     | 5096 | 23      | 1040       | 7280     | 5096 |         |            |          |     |         |            |          |     | 10192             |
| 24      | 1200       | 8400     | 5880 | 24      | 1200       | 8400     | 5880 |         |            |          |     |         |            |          |     | 11760             |
| 25      | 1248       | 8736     | 6115 | 25      | 1248       | 8736     | 6115 |         |            |          |     |         |            |          |     | 12230             |
| 26      | 1280       | 8960     | 6272 | 26      | 1280       | 8960     | 6272 |         |            |          |     |         |            |          |     | 12544             |
| 27      | 1296       | 9072     | 6350 | 27      | 1296       | 9072     | 6350 |         |            |          |     |         |            |          |     | 12701             |
| 28      | 1296       | 9072     | 6350 | 28      | 1296       | 9072     | 6350 |         |            |          |     |         |            |          |     | 12701             |
| 29      | 1296       | 9072     | 6350 | 29      | 1296       | 9072     | 6350 |         |            |          |     |         |            |          |     | 12701             |
| 30      | 1296       | 9072     | 6350 | 30      | 1296       | 9072     | 6350 |         |            |          |     |         |            |          |     | 12701             |
| 31      | 1296       | 9072     | 6350 | 31      | 1296       | 9072     | 6350 |         |            |          |     |         |            |          |     | 12701             |
| 32      | 1296       | 9072     | 6350 | 32      | 1296       | 9072     | 6350 |         |            |          |     |         |            |          |     | 12701             |
| 33      | 1280       | 8960     | 6272 | 33      | 1280       | 8960     | 6272 |         |            |          |     |         |            |          |     | 12544             |
| 34      | 1280       | 8960     | 6272 | 34      | 1280       | 8960     | 6272 |         |            |          |     |         |            |          |     | 12544             |
| 35      | 1264       | 8848     | 6194 | 35      | 1264       | 8848     | 6194 |         |            |          |     |         |            |          |     | 12387             |

ตารางการคำนวณการผลิต SPF egg ของสำนักเทคโนโลยีชีวภัณฑ์สัตว์ กรมปศุสัตว์ (ต่อ)

| House 1 |            |          |      | House 2 |            |          |      | House 3 |            |          |      | House 4 |            |          |      | Use<br>per<br>Day |
|---------|------------|----------|------|---------|------------|----------|------|---------|------------|----------|------|---------|------------|----------|------|-------------------|
| week    | per<br>day | quantity | use  | week    | per<br>day | quantity | use  | week    | per<br>day | quantity | use  | week    | per<br>day | quantity | use  |                   |
| 36      | 1248       | 8736     | 6115 | 36      | 1248       | 8736     | 6115 |         |            |          |      |         |            |          |      | 12230             |
| 37      | 1248       | 8736     | 6115 | 37      | 1248       | 8736     | 6115 |         |            |          |      |         |            |          |      | 12230             |
| 38      | 1232       | 8624     | 6037 | 38      | 1232       | 8624     | 6037 | 0       |            |          |      | 0       |            |          |      | 12074             |
| 39      | 1216       | 8512     | 5958 | 39      | 1216       | 8512     | 5958 | 1       |            |          |      | 1       |            |          |      | 11917             |
| 40      | 1200       | 8400     | 5880 | 40      | 1200       | 8400     | 5880 | 2       |            |          |      | 2       |            |          |      | 11760             |
| 41      | 1184       | 8288     | 5802 | 41      | 1184       | 8288     | 5802 | 3       |            |          |      | 3       |            |          |      | 11603             |
| 42      | 1184       | 8288     | 5802 | 42      | 1184       | 8288     | 5802 | 4       |            |          |      | 4       |            |          |      | 11603             |
| 43      | 1168       | 8176     | 5723 | 43      | 1168       | 8176     | 5723 | 5       |            |          |      | 5       |            |          |      | 11446             |
| 44      | 1152       | 8064     | 5645 | 44      | 1152       | 8064     | 5645 | 6       |            |          |      | 6       |            |          |      | 11290             |
| 45      | 1136       | 7952     | 5566 | 45      | 1136       | 7952     | 5566 | 7       |            |          |      | 7       |            |          |      | 11133             |
| 46      | 1120       | 7840     | 5488 | 46      | 1120       | 7840     | 5488 | 8       |            |          |      | 8       |            |          |      | 10976             |
| 47      | 1104       | 7728     | 5410 | 47      | 1104       | 7728     | 5410 | 9       |            |          |      | 9       |            |          |      | 10819             |
| 48      | 1088       | 7616     | 5331 | 48      | 1088       | 7616     | 5331 | 10      |            |          |      | 10      |            |          |      | 10662             |
| 49      | 1072       | 7504     | 5253 | 49      | 1072       | 7504     | 5253 | 11      |            |          |      | 11      |            |          |      | 10506             |
| 50      | 1056       | 7392     | 5174 | 50      | 1056       | 7392     | 5174 | 12      |            |          |      | 12      |            |          |      | 10349             |
| 51      | 1040       | 7280     | 5096 | 51      | 1040       | 7280     | 5096 | 13      |            |          |      | 13      |            |          |      | 10192             |
| 52      | 1024       | 7168     | 5018 | 52      | 1024       | 7168     | 5018 | 14      |            |          |      | 14      |            |          |      | 10035             |
| 53      | 1008       | 7056     | 4939 | 53      | 1008       | 7056     | 4939 | 15      |            |          |      | 15      |            |          |      | 9878              |
| 54      | 992        | 6944     | 4861 | 54      | 992        | 6944     | 4861 | 16      |            |          |      | 16      |            |          |      | 9722              |
| 55      | 976        | 6832     | 4782 | 55      | 976        | 6832     | 4782 | 17      |            |          |      | 17      |            |          |      | 9565              |
| 56      | 960        | 6720     | 4704 | 56      | 960        | 6720     | 4704 | 18      |            |          |      | 18      |            |          |      | 9408              |
| 57      | 928        | 6496     | 4547 | 57      | 928        | 6496     | 4547 | 19      |            |          |      | 19      |            |          |      | 9094              |
| 58      | 912        | 6384     | 4469 | 58      | 912        | 6384     | 4469 | 20      |            |          |      | 20      |            |          |      | 8938              |
| 59      | 896        | 6272     | 4390 | 59      | 896        | 6272     | 4390 | 21      |            |          |      | 21      |            |          |      | 8781              |
| 60      | 880        | 6160     | 4312 | 60      | 880        | 6160     | 4312 | 22      |            |          |      | 22      |            |          |      | 8624              |
|         |            |          |      |         |            |          |      | 23      | 1040       | 7280     | 5096 | 23      | 1040       | 7280     | 5096 | 10192             |
|         |            |          |      |         |            |          |      | 24      | 1200       | 8400     | 5880 | 24      | 1200       | 8400     | 5880 | 11760             |
|         |            |          |      |         |            |          |      | 25      | 1248       | 8736     | 6115 | 25      | 1248       | 8736     | 6115 | 12230             |
|         |            |          |      |         |            |          |      | 26      | 1280       | 8960     | 6272 | 26      | 1280       | 8960     | 6272 | 12544             |
|         |            |          |      |         |            |          |      | 27      | 1296       | 9072     | 6350 | 27      | 1296       | 9072     | 6350 | 12701             |
|         |            |          |      |         |            |          |      | 28      | 1296       | 9072     | 6350 | 28      | 1296       | 9072     | 6350 | 12701             |
|         |            |          |      |         |            |          |      | 29      | 1296       | 9072     | 6350 | 29      | 1296       | 9072     | 6350 | 12701             |
|         |            |          |      |         |            |          |      | 30      | 1296       | 9072     | 6350 | 30      | 1296       | 9072     | 6350 | 12701             |
|         |            |          |      |         |            |          |      | 31      | 1296       | 9072     | 6350 | 31      | 1296       | 9072     | 6350 | 12701             |
|         |            |          |      |         |            |          |      | 32      | 1296       | 9072     | 6350 | 32      | 1296       | 9072     | 6350 | 12701             |
|         |            |          |      |         |            |          |      | 33      | 1280       | 8960     | 6272 | 33      | 1280       | 8960     | 6272 | 12544             |
|         |            |          |      |         |            |          |      | 34      | 1280       | 8960     | 6272 | 34      | 1280       | 8960     | 6272 | 12544             |
|         |            |          |      |         |            |          |      | 35      | 1264       | 8848     | 6194 | 35      | 1264       | 8848     | 6194 | 12387             |

ตารางการคำนวณการผลิต SPF egg ของสำนักเทคโนโลยีชีวภัณฑ์สัตว์ กรมปศุสัตว์ (ต่อ)

| House 1 |         |          |      | House 2 |         |          |      | House 3 |         |          |      | House 4 |         |          |      | Use     |
|---------|---------|----------|------|---------|---------|----------|------|---------|---------|----------|------|---------|---------|----------|------|---------|
| week    | per day | quantity | use  | week    | per day | quantity | use  | week    | per day | quantity | use  | week    | per day | quantity | use  | per Day |
|         |         |          |      |         |         |          |      | 36      | 1248    | 8736     | 6115 | 36      | 1248    | 8736     | 6115 | 12230   |
|         |         |          |      |         |         |          |      | 37      | 1248    | 8736     | 6115 | 37      | 1248    | 8736     | 6115 | 12230   |
|         |         |          |      |         |         |          |      | 38      | 1232    | 8624     | 6037 | 38      | 1232    | 8624     | 6037 | 12074   |
| 1       |         |          |      | 1       |         |          |      | 39      | 1216    | 8512     | 5958 | 39      | 1216    | 8512     | 5958 | 11917   |
| 2       |         |          |      | 2       |         |          |      | 40      | 1200    | 8400     | 5880 | 40      | 1200    | 8400     | 5880 | 11760   |
| 3       |         |          |      | 3       |         |          |      | 41      | 1184    | 8288     | 5802 | 41      | 1184    | 8288     | 5802 | 11603   |
| 4       |         |          |      | 4       |         |          |      | 42      | 1184    | 8288     | 5802 | 42      | 1184    | 8288     | 5802 | 11603   |
| 5       |         |          |      | 5       |         |          |      | 43      | 1168    | 8176     | 5723 | 43      | 1168    | 8176     | 5723 | 11446   |
| 6       |         |          |      | 6       |         |          |      | 44      | 1152    | 8064     | 5645 | 44      | 1152    | 8064     | 5645 | 11290   |
| 7       |         |          |      | 7       |         |          |      | 45      | 1136    | 7952     | 5566 | 45      | 1136    | 7952     | 5566 | 11133   |
| 8       |         |          |      | 8       |         |          |      | 46      | 1120    | 7840     | 5488 | 46      | 1120    | 7840     | 5488 | 10976   |
| 9       |         |          |      | 9       |         |          |      | 47      | 1104    | 7728     | 5410 | 47      | 1104    | 7728     | 5410 | 10819   |
| 10      |         |          |      | 10      |         |          |      | 48      | 1088    | 7616     | 5331 | 48      | 1088    | 7616     | 5331 | 10662   |
| 11      |         |          |      | 11      |         |          |      | 49      | 1072    | 7504     | 5253 | 49      | 1072    | 7504     | 5253 | 10506   |
| 12      |         |          |      | 12      |         |          |      | 50      | 1056    | 7392     | 5174 | 50      | 1056    | 7392     | 5174 | 10349   |
| 13      |         |          |      | 13      |         |          |      | 51      | 1040    | 7280     | 5096 | 51      | 1040    | 7280     | 5096 | 10192   |
| 14      |         |          |      | 14      |         |          |      | 52      | 1024    | 7168     | 5018 | 52      | 1024    | 7168     | 5018 | 10035   |
| 15      |         |          |      | 15      |         |          |      | 53      | 1008    | 7056     | 4939 | 53      | 1008    | 7056     | 4939 | 9878    |
| 16      |         |          |      | 16      |         |          |      | 54      | 992     | 6944     | 4861 | 54      | 992     | 6944     | 4861 | 9722    |
| 17      |         |          |      | 17      |         |          |      | 55      | 976     | 6832     | 4782 | 55      | 976     | 6832     | 4782 | 9565    |
| 18      |         |          |      | 18      |         |          |      | 56      | 960     | 6720     | 4704 | 56      | 960     | 6720     | 4704 | 9408    |
| 19      |         |          |      | 19      |         |          |      | 57      | 928     | 6496     | 4547 | 57      | 928     | 6496     | 4547 | 9094    |
| 20      |         |          |      | 20      |         |          |      | 58      | 912     | 6384     | 4469 | 58      | 912     | 6384     | 4469 | 8938    |
| 21      |         |          |      | 21      |         |          |      | 59      | 896     | 6272     | 4390 | 59      | 896     | 6272     | 4390 | 8781    |
| 22      |         |          |      | 22      |         |          |      | 60      | 880     | 6160     | 4312 | 60      | 880     | 6160     | 4312 | 8624    |
| 23      | 1040    | 7280     | 5096 | 23      | 1040    | 7280     | 5096 |         |         |          |      |         |         |          |      | 10192   |
| 24      | 1200    | 8400     | 5880 | 24      | 1200    | 8400     | 5880 |         |         |          |      |         |         |          |      | 11760   |
| 25      | 1248    | 8736     | 6115 | 25      | 1248    | 8736     | 6115 |         |         |          |      |         |         |          |      | 12230   |
| 26      | 1280    | 8960     | 6272 | 26      | 1280    | 8960     | 6272 |         |         |          |      |         |         |          |      | 12544   |
| 27      | 1296    | 9072     | 6350 | 27      | 1296    | 9072     | 6350 |         |         |          |      |         |         |          |      | 12701   |
| 28      | 1296    | 9072     | 6350 | 28      | 1296    | 9072     | 6350 |         |         |          |      |         |         |          |      | 12701   |
| 29      | 1296    | 9072     | 6350 | 29      | 1296    | 9072     | 6350 |         |         |          |      |         |         |          |      | 12701   |

## ภาคผนวก 8

สรุปรายงานการเข้าเยี่ยมชมโรงงานวัคซีนไข้วัดใหญ่/ไข้วัดนก  
วันที่ 5-10 พฤศจิกายน 2549 ณ ประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีน

### 1. หน่วยงาน/โรงงานผลิตวัคซีนที่เดินทางเข้าเยี่ยมชม

| หน่วยงาน/โรงงานผลิตวัคซีน                                    | ที่ตั้ง (เมือง)                                                                                                                 | เหตุผลในการไปประเมินเทคโนโลยี                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.Shenzhen Neptunus Interlong Bio- Tech Holdings Co., Ltd.   | Haiwang Yingtelong Base,Eastern Changxing Industrial Zone, Gongming Changzhen illage, Songbai highway, BaoAn District, Shenzhen | เป็นโรงงานเดียวในจีนที่สามารถ supply bulk vaccine ให้ได้ทันที                                                                                                        |
| 2.Shanghai Institute of Biological Products (SIBP)           | 1262 Yan An Road (W), Shanghai                                                                                                  | เป็นโรงงานในเครือ CNBC ซึ่งผลิต flu vaccine ที่ผลิตด้วย egg-based technology                                                                                         |
| 3.The China National Biotec corporation (CNBC) (Headquarter) | Jingrun Building No. 28A Fuchengmen Street, Xicheng District , Beijing                                                          | เป็นสำนักงานใหญ่ของหน่วยงานที่มีเครือข่ายโรงงานผลิตวัคซีนมากถึง 7 โรงงานทั่วประเทศจีน และมีโรงงานผลิต flu vaccine อยู่ที่ Shanghai                                   |
| 4.Sinovac Biotech Co., Ltd                                   | No. 39 Shangdai Xi Rd., Haidian District , Beijing                                                                              | เป็นโรงงานที่ผลิตได้ทั้ง seasonal flu และ H5N1 vaccine มีทั้ง egg-based และ cell-based technology ซึ่งเป็นโรงงานที่มีแนวโน้มว่าจะมีการถ่ายทอดเทคโนโลยีมายังประเทศไทย |
| 5.Hualan Biological Engineering Inc.                         | Jia No.1, Hualan Ave., Xinxiang, Henan                                                                                          | เป็นโรงงานใหม่ล่าสุดที่จะมีขนาดการผลิต flu vaccine ได้ถึง 20 ล้านโดสต่อปี (ขนาดใหญ่ที่สุดในประเทศจีนในปัจจุบัน)                                                      |

## 2. รายชื่อผู้ร่วมเดินทาง

| ชื่อ                             | สังกัด                                          | ความรับผิดชอบในการเดินทางครั้งนี้                                                                                                               |
|----------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. นพ. ประสิทธิ์ ผลิตผลการพิมพ์  | BIOTEC                                          | ประธานคณะเดินทาง                                                                                                                                |
| 2. นพ. สมศักดิ์ ชุณหรัศมิ์       | BIOTEC                                          | ที่ปรึกษา                                                                                                                                       |
| 3. ดร.พญ. จงกมล เลิศเกียรติ์ดำรง | IHPP                                            | PI -ของรายงาน: วิเคราะห์ข้อมูลตัวเลขการลงทุนและวิเคราะห์และภาพรวมแนวโน้มความร่วมมือของแต่ละโรงงานกับประเทศไทย                                   |
| 4. คุณทิพย์วรรณ ธนไพศาล          | BIOTEC                                          | วิเคราะห์ยุทธศาสตร์การจัดตั้งโรงงานและวิเคราะห์ศักยภาพการผลิตวัคซีนเทคโนโลยี egg-based และ cell-based ของแต่ละโรงงาน                            |
| 5. ศ. ภาณุ. สุมานา ขมวิลัย       | สถานเสาวภา<br>สภากาชาดไทย                       | วิเคราะห์เทคโนโลยีการผลิต bulk vaccine และวิเคราะห์ logistics management ของการส่ง bulk มายังประเทศไทย รวมทั้งวิเคราะห์สถานการณ์ภาพรวมของโรงงาน |
| 6. ดร. สมชาย เชื้อวัชรินทร์      | ภาควิชาเทคโนโลยี<br>ชีวภาพ มหาวิทยาลัย<br>มหิดล | วิเคราะห์และประเมินเทคโนโลยีด้าน bioprocess engineer และประเมินศักยภาพเทคโนโลยีภาพรวมของโรงงานทั้งหมด                                           |
| 7. ผศ. ดร. กนกวรรณ พุ่มพุดรา     | มหาวิทยาลัย<br>เทคโนโลยีพระจอมเกล้า<br>ธนบุรี   | วิเคราะห์และประเมินเทคโนโลยีด้าน cell-based technology และ downstream process                                                                   |
| 8. ภก. ประพนธ์ อางตระกูล         | สำนักงาน<br>คณะกรรมการ<br>อาหารและยา            | ประเมินระดับ GMP / WHO prequalification ของทุกโรงงาน                                                                                            |
| 9. ภาณุ. พรพิศ ศิลขุฑุฑ          | สวรส.                                           | รวบรวมข้อมูลจากโรงงานทุกแห่งและบริหารจัดการเดินทางในพื้นที่ประเทศจีน                                                                            |
| 10. ผศ. ดร. อนันต์ ทองทา         | มหาวิทยาลัย<br>เทคโนโลยีพระจอมเกล้า<br>ธนบุรี   | วิเคราะห์และประเมินเทคโนโลยีด้านวิศวกรรมโรงงาน                                                                                                  |

### 3. สรุปรายงานการเดินทาง

#### 1. Shenzhen Neptunus Interlong Bio-technique Company Limited (SNI)

Influenza Vaccine : ผลิต Influenza vaccine ชนิด Influenza subunit vaccine เป็นรายแรกของจีน โดยใช้ egg-base

ปริมาณไข่ที่ใช้ สำหรับ subunit vaccine = 4 eggs/dose

สำหรับ split vaccine = 2 eggs/dose

Production capacity: ปัจจุบันผลิตได้ 1 ล้านโดส แต่โรงงานใหม่จะผลิตได้ถึง 10 ล้านโดส ต้องใช้ไข่ จำนวน 40 ล้านฟอง สำหรับ subunit vaccine และจำนวน 20 ล้านฟอง สำหรับ split vaccine

Virus Strain : จาก Hong Kong จาก Prof. Malik โดยผลิตแต่ Northern Strain (แต่สามารถเปลี่ยนมาผลิต Southern strain ได้)

Vaccine quality :

Split vaccine: protein content < 300 ug และ DNA content ตามมาตรฐาน EU

Subunit vaccine: protein content < 100 ug และ DNA content ตามมาตรฐาน EU

Pilot Plant โรงงานใหม่ จะมี automatic Equipments จากอเมริกาและยุโรป เช่น เครื่อง injecting จาก Embrex, USA เครื่อง harvest virus ของ TKA, Italy เป็นต้น การดำเนินการผลิตเป็นไปตาม Chinese GMP และจะขอรับการตรวจเพื่อรับรองในปี 2007 และเพื่อให้ได้มาตรฐาน EU ในปี 2008

การเยี่ยมชมโรงงาน โรงงานเป็นโรงงานใหม่ยังไม่ได้ทำการผลิตแต่ได้มีการติดตั้งเครื่องมือหลักแล้ว ระบบห้อง P3 (exhaust 100%) คาดว่าจะใช้งานได้ในปี 2007

กระบวนการผลิต บ่มไข่ฟัก อายุ 10 วัน ที่ 34°C RH 60% (มีห้องฟักแยกออกไปอีกตึก จำนวน 15 ห้อง ความจุห้องละ 80,000 ฟอง ผลิตจากประเทศญี่ปุ่น) จากนั้นส่งไปยัง Cold room 2-8°C overnight นำมาทำการฉีดไวรัสและเก็บเกี่ยวไวรัส ด้วยเครื่อง automatic โดยเก็บลงถังและ inactivate ด้วย formaldehyde จากนั้นปั่นแยกแล้วนำไปแยกด้วย ultrafiltration (Pall, USA) ก่อนทำการ split และแยกขั้นตอนสุดท้ายด้วย Chromatography (gel filtration, GE) แล้วนำไปทำให้ปลอดเชื้อ (filter sterile) ก่อน filling (2 ml.) และ capping โดยกระบวนการผลิตทั้งหมดมีที่ปรึกษาจาก Chiron และ Sanofi Pasteur ให้คำแนะนำ

Avian Influenza Vaccine: โดยการเปลี่ยนการผลิตจากไข้หวัดใหญ่มาทำการผลิตไข้หวัดนก ด้วย Egg base โดยอยู่ในระหว่างการศึกษา ยังไม่ได้ทำ clinical trial ส่วน cell base เริ่มศึกษาโดยเลือกใช้ MDCK cell line

Technology transfer: ไม่มีนโยบายในการทำ Technology transfer

#### 2. Shanghai Institute of Biological Product (SIBP)

Influenza Vaccine: ใช้ egg base เทคโนโลยีของ BIKEN, Japan ผลิต Split Influenza virus vaccine

โรงงาน ออกแบบโดยบริษัท Holland DHV Engineering Firm ตามมาตรฐาน EU GMP โดยมีเครื่องมือหลัก เช่น เครื่อง egg inoculation เครื่อง Harvest virus, ultrafiltration, ultracentrifugation (zonal centrifugation ใช้ sucrose gradient), filling machine (Bosch), ฯลฯ

Production Capacity: 8-10 ล้านโดสต่อปี โดยใช้ clean egg สายพันธุ์ Highland white จาก contract farms (ประมาณการใช้ 50,000-70,000 ฟอง/batch)

Virus Strain: จาก NIBSC

Avian Influenza Vaccine: cell base ใช้ MDCK cell line

Technology transfer: มีนโยบายในการดำเนินการและสามารถทำได้ โดยไม่ติดข้อผูกพันกับ BIKEN

### 3. Hualan Biological Engineering Inc.

Influenza Vaccine: ใช้ egg base เทคโนโลยี ผลิต Split Influenza virus vaccine และได้ลงนามกับรัฐบาลปักกิ่งเพื่อผลิต avian flu vaccine สำหรับช่วง Olympic 2008

ปริมาณไข่ ที่ใช้ สำหรับ Seasonal flu = 3 eggs/dose

สำหรับ Avian flu = 1 eggs/dose

โดยใช้ Clean egg สายพันธุ์ Highland white จาก contract farms และมีแผนการในการเตรียมไข่เองในบริเวณหุบเขาเพื่อให้แน่ใจว่าปลอดภัยจากการระบาด

Virus Strain: จาก CDC, USA

โรงงาน เป็นโรงงานใหม่ซึ่งคาดว่าจะเป็โรงงานผลิต Influenza vaccine ที่ใหญ่ที่สุดในจีน ออกแบบโดยบริษัท Holland ตามมาตรฐาน WHO GMP โดยแบ่งเป็น 5 อาคาร ได้แก่ อาคารสำหรับ 1) production 2) QA และ QC 3) filling 4) storage และ 5) animal house

ในโรงงานมีเครื่องมือหลัก เช่น เครื่อง egg inoculation เครื่อง Harvest virus, ultra filtration, ultracentrifugation (zonal centrifugation ใช้ sucrose gradient), filling machine (Bosch) 3 lines, ฯลฯ

Production Capacity: 20 ล้านโดสต่อปี (seasonal flu)

Avian Influenza Vaccine: วัคซีนที่ผลิตจาก egg base ได้ผ่านการทำ preclinical trial ในสัตว์ทดลอง ปัจจุบันได้รับการอนุมัติให้ทำ clinical trial โดย Chinese FDA ส่วนใน cell base นั้นอยู่ในระหว่างการศึกษาโดยมีความร่วมมือกับบริษัท Baxter

Technology transfer: ไม่มีนโยบาย แต่สามารถส่ง bulk ได้ทั้งแบบ seasonal flu และ avian flu

### 4. Sinovac

Influenza Vaccine: ใช้ egg base เทคโนโลยี ผลิต Split Influenza virus vaccine (Anflu)

ใช้ clean egg จาก contract farms

Virus Strain: จาก NIBSC

Production Capacity: 2 ล้านโดสต่อ 6 เดือน (seasonal flu) กำลังการผลิตเต็มที่ คือ 4 ล้านโดสต่อปี

Avian Influenza Vaccine: ผลิต whole inactivated virus ผสม adjuvant โดยใช้ egg base ผ่าน phase I clinical trial อยู่ในระหว่างการศึกษาเพื่อทดลอง phase II ส่วน cell base อยู่ในระหว่างการศึกษาในระดับ pilot scale

Technology transfer: มีนโยบาย ในการ transfer technology

ตารางที่ 1 สรุปการเข้าเยี่ยมชมโรงงานวัคซีนใช้หวัดใหญ่/ใช้หวัดนก วันที่ 5-10 พฤศจิกายน 2549 ณ ประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีน

| หน่วยงาน/โรงงาน<br>ผลิตวัคซีน                                                                                              | ชนิด vaccine                                                                                       | มูลค่าการลงทุน                                                                                                                                                                                                                                               | กำลังการผลิต                                                                                                                                                                                                                                                | ระดับ GMP                                                                                            | ราคา<br>vaccine<br>(finished<br>product) | Technology Transfer                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Shenzhen Neptunus<br>Interlong Bio-Tech Holdings<br>Co., Ltd. (1999 est)<br>private company stock market<br>in Hongkong | Seasonal flu<br>vaccine<br><br>(Sub-unit<br>influenza<br>vaccine: and<br>split Northern<br>strain) | 200 ล้านหยวน 60,000 m2<br>(land 9 , construction 60,<br>equipment 130, operation cost<br>20 mY/yr),<br>SPF 20 Y/egg,<br>Clean egg 1 Y/egg,<br>Staff 150- production 100,<br>engineer 30, pilot plant 50 ,<br>Add 100 m Y expand to 30<br>m dose/yr           | - ปัจจุบัน 1 ล้าน<br>doses/year<br>- จะเพิ่มเป็น 10 ล้าน<br>doses/year, operate<br>200,000 dose/batch, 60-<br>100 batch /yr, 2 months<br>per batch, filling capacity<br>80,000 dose/batch,<br>switching product 2<br>months but production<br>is overlapped | - ตั้งเป้าจะให้ได้ EU GMP<br>ในปี 2008<br>- expert จาก Chiron และ<br>Sanofi Pasteur มา set up<br>ให้ | 40-50<br>หยวน                            | ยังไม่มีแผนทำ TT ให้ต่างประเทศ<br>AI Vaccine (split) is in lab phase.                           |
| 2. Shanghai Institute of<br>Biological Products (SIBP),<br>state owned                                                     | Seasonal flu<br>vaccine<br>construction 6 yr                                                       | Construction 400 ล้านหยวน<br>(50mUSD), batch 50,000-<br>70,000 egg/batch, total<br>construction area of 21,280<br>m2, clean room 5400 m2<br>(1600 m2 for influenza),<br>staff 1400 , maintenance<br>cost without production 6-8<br>mY, operation cost 20 mY, | Existing capacity 8-10<br>ล้าน doses/year,<br>maximum capacity in<br>current situation                                                                                                                                                                      | กำลัง apply for EU GMP                                                                               | 50-80<br>หยวน<br>(แพงที่สุด)             | ได้รับ TT มาจาก Biken, willing to<br>export bulk vaccine, AI vaccine(split) is<br>in lab phase. |

ตารางที่ 1 สรุปการเข้าเยี่ยมชมโรงงานวัคซีนใช้หวัดใหญ่/ใช้หวัดนก วันที่ 5-10 พฤศจิกายน 2549 ณ ประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีน (ต่อ)

| หน่วยงาน/โรงงาน<br>ผลิตวัคซีน                                     | ชนิด vaccine                                       | มูลค่าการลงทุน                                                                                                                                                                                                        | กำลังการผลิต                                                                                                          | ระดับ GMP   | ราคา<br>vaccine<br>(finished<br>product) | Technology Transfer                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3 . Hualan Biological Engineering Inc.(1992), military concept,   | Seasonal flu vaccine<br>(Split influenza vaccine), | 400 ล้านหยวน (150 mY for equipments)<br>(จะก่อสร้างเสร็จต้นปี 2007),<br>5 buildings, production, QA-QC, filling, storage, animal house, building 40,000 m2, another reserved place to produce egg 320,000 egg/day, cl | - เป็นโรงงานใหม่ล่าสุดที่จะมีขนาดการผลิตได้ถึง 20 ล้านโดสต่อปี จะเป็นที่ใหญ่ที่สุดของจีน                              | WHO GMP     |                                          | Holland expert ออกแบบโรงงานให้, no policy on TT, willing to sell bulk, strength in plasma production, strength in GMP concept (claribarate system, uniform, limit number of visitors), cellbased in lab working with Braxter, informat |
| 4. Sinovac Biotech Co., Ltd                                       | - seasonal flu vaccine<br>- H5n1 vaccine           | Investment 5-7 m USD (equipment exclude land and building), production area (BSL2) 3,000 m2,                                                                                                                          | 2 ล้าน doses/6 months, full capacity 4 m. dose/yr, now blueprint for expansion to 20 m.doses/yr with many limitations | Chinese GMP |                                          | สามารถให้ TT กับไทยได้, ราคาก่อสร้าง 400 ล้านบาทต่อการผลิต 2 ล้าน doses/year, only place for clinical trial of H5N1 vaccine (Whole virus), prefer to sell finished product                                                             |
| 5. The China National Biotech corporation (CNBC)<br>(Headquarter) |                                                    |                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                       |             |                                          | เป็นสำนักงานใหญ่ของหน่วยงานที่มีเครือข่ายโรงงานผลิตวัคซีนมากถึง 7 โรงงานทั่วประเทศจีน และมีโรงงานผลิต flu vaccine อยู่ที่ Shanghai                                                                                                     |

ตารางที่ 2 สรุปการเข้าเยี่ยมชมโรงงานวัคซีนใช้หวัดใหญ่/ใช้หวัดนก วันที่ 5-10 พฤศจิกายน 2549 ณ ประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีน

|                                                                       | clinical trial                   | GMP                                      | lots release                               | capacity<br>(seasonal)               | Batch<br>capacity                         | network                  | Cell based                                   | R+D                    |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------|------------------------|
| 1. Shenzhen Neptunus Interlong Bio- Tech Holdings Co., Ltd.(1999 est) |                                  | New WHO GMP, expected EU GMP in 2008     | In preparation , will finish in 2-3 months | Now 1 m, 3-5 m. in 2007 10 m in 2008 | 80,000 -200,000 / batch, 2 months         | private                  | MDCK cell reseach based                      | No information         |
| 2. Shanghai Institute of Biological Products (SIBP),                  |                                  | Old version, less concern in containment | Already done                               | Now: 8-10 m                          | 200,000 vial/batch, 45 days (4 eggs/dose) | National network         | MDCK cell reseach based                      | R&D center             |
| 3 . Hualan Biological Engineering Inc.(1992),                         | Clinical trial in children group | New WHO GMP                              | In preparation phase                       | 20 m in 2007                         |                                           | Close link with military | MDCK cell reseach based                      | No information         |
| 4. Sinovac Biotech Co., Ltd                                           | Most advance (6 mo advance)      | Old version                              | Applied in July 06                         | Now 2 m.,                            |                                           | Close link with CDC      | MDCK cell reseach based                      | In Tanshan (old plant) |
| 5. The China National Biotech corporation (CNBC) (Headquarter)        |                                  | N/A                                      | Already done                               | Now: 2 m (BTBP)                      |                                           | National network         | Finnished vero cell product with JE vaccine, | R&D Center             |

## ภาคผนวก 9

### แผนการฝึกอบรมบุคลากรด้าน GMP

#### WHO Basic Training on Good Manufacturing Practices (GMP)

1. Introduction to the training course [1-2 hours]
2. Quality management [4 hours]
3. Sanitation and hygien [3 hours]
4. Qualification and Validation [3 hours]
5. Complaints and recalls [4 hours]
6. Contract production and analysis [3 hours]
7. Self-inspection and Quality Audits [3 hours]
8. Personnel [5 hours]
9. Premises [4 hours]
10. Equipment [5 hours]
11. Materials [3 hours]
12. Documentation (1) (2) [5 hours]
13. Good Practices in Production and Quality Control [7 hours]
14. Sterile production [6 hours]

## ภาคผนวก 10

### รายชื่อบริษัทผู้รับก่อสร้างและจำหน่ายอุปกรณ์และเครื่องจักรที่เกี่ยวข้องกับการผลิตวัคซีน

#### บริษัทผู้ก่อสร้างห้อง CLEAN ROOM

1. บริษัท โกลบอลเทค จำกัด  
โทร. 0-2934-0433 ถึง 4 แฟกซ์ 0-2539-0695
2. บริษัท คลีนแอร์ โปรดักส์ จำกัด  
โทร 0-2319-7035 ถึง 6 แฟกซ์ 0-2718-5859

#### บริษัทผู้จำหน่าย BIOSAFETY CABINET

3. บริษัท ไฮแอนติพิค โปรโมชั่น จำกัด (ตัวแทนผลิตภัณฑ์ Holten)  
โทร 0-2331-8999 แฟกซ์ 0-2331-8809

#### บริษัทผู้จำหน่าย LOW SPEED CENTRIFUGE (SHARPLES)

4. บริษัท อัลฟา-ลาวาล (ไทยแลนด์) จำกัด  
โทร 0-2379-4660 แฟกซ์ 0-2379-4661 ถึง 2

#### บริษัทผู้จำหน่าย ระบบ ULTRAFILTRATION และ STERILE FILTRATION

5. บริษัท รีเนาน์ เทคโนโลยี จำกัด (ตัวแทนผลิตภัณฑ์ Sartorius)  
โทร 0-2712-1800 แฟกซ์ 0-2712-2471 ถึง 3
6. บริษัท ออสคอน (ตัวแทนผลิตภัณฑ์ Millipore)  
โทร 0-2640-2218 ถึง 21, 0-2642-9407 ถึง 8 แฟกซ์ 0-2246-3546
7. บริษัท พอล คอร์ปอเรชั่น ฟิลเทรชัน แอนด์ เซพเพรชันส์ (ประเทศไทย) จำกัด  
โทร 0-2937-1055 แฟกซ์ 0-2937-1066
- 8 บริษัท จีซี เฮลธแคร์ ไบโอไซส์ (ประเทศไทย) จำกัด  
โทร 0-2624-8484 แฟกซ์ 0-2624-8490

#### บริษัทผู้จำหน่าย ULTRACENTRIFUGE พร้อม ZONAL ROTOR

9. บริษัท ไบโอแอกทีฟ จำกัด (ตัวแทนผลิตภัณฑ์ Hitachi Koki)  
โทร 0-2350-3090 แฟกซ์ 0-2350-3091
10. บริษัท พีซีแอล ไฮลด์ิง จำกัด (ตัวแทนผลิตภัณฑ์ Beckman Coulter)  
โทร 0-2881-0650 ถึง 7, 0-2881-1350 ถึง 3 แฟกซ์ 0-2881-0989

#### บริษัทผู้จำหน่าย CHROMATOGRAPHY AND GEL FILTRATION SYSTEM

11. บริษัท จีซี เฮลธแคร์ ไบโอไซส์ (ประเทศไทย) จำกัด  
โทร 0-2624-8484 แฟกซ์ 0-2624-8490

#### บริษัทผู้จำหน่ายตู้ฟักไข่ PETER SIME

12. บริษัท เวิลด์ อะกรี บิซิเนส จำกัด  
โทร 0-2375-3621, 0-2374-2465 ถึง 6 แฟกซ์ 0-2375-6159