

# การเตรียมข้อมูลด้านคุณภาพของวัคซีนไรฝุ่น เพื่อการขึ้นทะเบียนตำรับยาในประเทศไทย

## Preparation of Document on Quality Part of House Dust Mite Vaccine for Drug Registration in Thailand

ไพศาล พังจันท์ วิชชุดา จริยะพันธุ์

สถาบันชีววัตถุ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

### บทนำ

ภูมิแพ้ (allergy) คือ การตอบสนองที่มากกว่าปกติ ต่อสารแปลกปลอมที่เข้าสู่ร่างกายอย่างรวดเร็ว Gell and Coombs เป็นคนแรกที่อธิบายกลไกนี้ว่าในบุคคลบางกลุ่ม มีการตอบสนองที่มากเกินไป (type I hypersensitivity) ของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันชนิด mast cell และ basophil ต่อสารกระตุ้น (allergen) ทำให้เกิดการหลั่งฮิสตามีน โกลบูลิน ชนิดอี (IgE) เป็นจำนวนมาก เหนี่ยวนำให้ร่างกายตอบสนอง เกิดปฏิกิริยาการอักเสบที่เกินปกติสภาวะเช่นนี้แบ่งเป็น 2 ประเภทใหญ่ๆ คือ อาการแพ้เฉพาะที่ (local allergy) และอาการแพ้ทั่วร่างกาย (systemic allergy)<sup>(1)</sup>

อาการแพ้เฉพาะที่ได้แก่ จมูกบวม น้ำมูกไหล โพรงจมูกอักเสบ ตาแดง คัน เยื่อตาอักเสบ หายใจไม่สะดวก จากการหดตัวของหลอดลม เจ็บหู ผิวหนังมีผื่นแดง ปวดศีรษะ เนื่องจากการเพิ่มขึ้นของความดันในช่องโพรงจมูก ส่วนอาการแพ้ทั่วร่างกายเป็นอาการที่เกิดขึ้นทั้งระบบ เช่น ระบบย่อยอาหาร ระบบทางเดินหายใจซึ่งเป็นอันตรายถึงชีวิต ระบบหมุนเวียนโลหิต ความดันโลหิตลดลง โคม่า และอาจถึงแก่ความตาย (anaphylaxis) ปฏิกิริยาภูมิแพ้นี้ เกิดจากสารหลายประเภท เช่น ขนแมว ขนสุนัข แมลงสาบ

ไรฝุ่น หรือยาบางชนิด เช่น เพนนิซิลิน หรืออาหาร เช่น ไข่ ผลไม้ อาหารทะเล หรือแมลง เช่น พืชของผึ้ง แมลงป่อง ยุง รวมทั้งอื่นๆ เช่น เชื้อรา พืช ต้นไม้ เกสรดอกไม้ชนิดต่างๆ และโลหะบางชนิด

การรักษาภูมิแพ้มีอยู่ 3 แนวทางคือ หลีกเลียง สารก่อภูมิแพ้ การใช้ยาแอนติฮิสตามีน และการให้วัคซีน เมื่อ ค.ศ. 1911 โดยนายแพทย์ชาวอังกฤษ Leonard Noon ได้ค้นพบวัคซีนนี้โดยการทดลองฉีดเกสรดอกไม้จำนวน น้อยๆ ให้ผู้ป่วยที่เป็นไข้ละอองฟาง (hay fever) แล้วพบว่า ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น<sup>(2)</sup> จึงนำไปสู่การรักษาแบบภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy) โดยการฉีดสารก่อภูมิแพ้ปริมาณน้อย เป็นระยะๆ ให้กับผู้ป่วยจนกว่าจะมีอาการดีขึ้น ซึ่งเป็นการปรับเปลี่ยนระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายให้มีการตอบสนอง ต่อสารก่อภูมิแพ้ในทางที่ลดลง ในต่างประเทศมีการผลิต สารก่อภูมิแพ้หลายชนิดเพื่อใช้ในการบำบัดรักษาโรค เช่น หญ้า เกสรดอกไม้ ขนสุนัข ขนแมว เหล็กในของผึ้ง สารสกัดจากแมลงสาบ เป็นต้น แต่ที่มีการนำเข้ามาและ ผลิตในประเทศไทย คือ สารสกัดจากไรฝุ่น

ไรฝุ่นเป็นสัตว์ขาข้อมีขนาดแตกต่างกันในแต่ละสายพันธุ์ ตัวมีสีขาคล้ายฝุ่นปะปนในฝุ่นทำให้มองไม่เห็นด้วยตาเปล่า ไรฝุ่นมีชีวิตอยู่ได้โดยกินเศษคราบโคล รังแคหรือสารอินทรีย์ในฝุ่น ชอบอาศัยอยู่ในบริเวณแสงสว่างน้อย อับชื้น จากการศึกษาในผู้ป่วยพบว่าไรฝุ่นเป็นสารก่อภูมิแพ้ที่พบมากที่สุด เกิดจากการสัมผัสมูลและคราบที่หลุดลอกจากตัวไรฝุ่น ไรฝุ่นที่เป็นปัญหากับมนุษย์มากที่สุดคือ *Dermatophagoides pteronyssinus* (*D. pteronyssinus*) และ *Dermatophagoides farinae* (*D. farinae*) จากการสำรวจปริมาณฝุ่นในบ้านเรือนทั่วประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2538 พบไรฝุ่น 88.1% จากฝุ่นที่สำรวจทั้งหมดโดยพบไรฝุ่นชนิด *D. pteronyssinus* มากที่สุด โดยคิดเป็นร้อยละ 27.6 ของตัวอย่างที่พบไรฝุ่นทั้งหมด<sup>(3)</sup>



ภาพที่ 1A ไรฝุ่นชนิด *D. pteronyssinus*

ซ้าย = ตัวผู้ ขวา = ตัวเมีย

ภาพที่ 1B ไรฝุ่นชนิด *D. farinae*

ซ้าย = ตัวผู้ ขวา = ตัวเมีย

### รูปที่ 1 ไรฝุ่นชนิดที่เป็นปัญหาต่อสุขภาพต่อมนุษย์<sup>(4)</sup>

วัคซีนไรฝุ่นจัดเป็นยาแผนปัจจุบันประเภท ยาชีววัตถุ (biological products) เตรียมจากสารสกัดไรฝุ่น (allergen extract) ที่ทำให้เกิดอาการแพ้ เป็นสารประเภท โปรตีนมีทั้งชนิดน้ำ สารแขวนลอย และเป็นผงแห้ง ช่องทางการให้ยามีหลายแบบ เช่น การฉีด การอมใต้ลิ้น การฉีดพ่น ในโพรงจมูก เป็นต้น ขึ้นอยู่กับการออกแบบทางเภสัชกรรมของผู้ผลิต ในตำรายาสากลของสหภาพยุโรป (European Pharmacopoeia)<sup>(5)</sup> จัดวัคซีนไรฝุ่นอยู่ในกลุ่ม allergen products ซึ่งเป็นยาชีววัตถุ สำหรับประเทศไทยการผลิต การนำเข้าวัคซีนไรฝุ่นต้องขึ้นทะเบียนตำรับยาโดยปฏิบัติตามแนวทางที่กำหนดไว้ในประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เกี่ยวกับคู่มือ/หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุสำหรับมนุษย์แบบ Asean harmonization<sup>(6)</sup> สถาบันชีววัตถุในฐานะห้องปฏิบัติการตรวจวิเคราะห์ ยาชีววัตถุของประเทศได้รวบรวมข้อมูลวิธีการจัดเตรียม เอกสารด้านคุณภาพ และวิธีการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ที่จำเป็นต่อการขึ้นทะเบียนตำรับยาเพื่อเป็น ประโยชน์ต่อผู้ผลิตและผู้นำเข้ายาชีววัตถุชนิดนี้ให้มีความรู้ ความเข้าใจและสามารถเตรียมเอกสารได้อย่างถูกต้อง ครบถ้วน ทำให้กระบวนการขึ้นทะเบียนตำรับยาสามารถ ดำเนินการได้อย่างรวดเร็ว รายละเอียดตามที่แสดงในตาราง การแสดงเอกสารข้อมูลด้านคุณภาพ

## ตารางการแสดงเอกสารข้อมูลด้านคุณภาพ

หัวข้อ	รายละเอียดโดยสรุป
1. General information	ชื่อผลิตภัณฑ์ สารออกฤทธิ์หลัก สูตรตำรับยา วัตถุประสงค์ในการใช้ รูปแบบของผลิตภัณฑ์ วิธีการใช้ ข้อควรระวัง ชื่อของผู้ผลิต ชื่อของผู้นำเข้า รายชื่อประเทศที่ได้รับทะเบียนยา เอกสารอนุญาตให้เป็นโรงงานผลิตชีววัตถุและการรับรองคุณภาพตามระบบ GMP
2. Manufacture	แสดงแผนภูมิและการบรรยายโดยละเอียดของขั้นตอนการทำงานในแต่ละส่วนตั้งแต่การนำเข้าวัตถุดิบไปจนถึงการบรรจุได้เป็นผลิตภัณฑ์สำเร็จรูป กำลังการผลิตในแต่ละครั้งและระบบการให้เลขรุ่น วิธีการควบคุมระหว่างการผลิต (in-process control) ที่ระบุวิธีการควบคุมและรายการทดสอบพร้อมเกณฑ์และเอกสารอ้างอิง พร้อมแสดงผลการตรวจสอบจริงอย่างน้อย 3 รุ่น
3. Control of materials	แสดงถึงแหล่งที่มาตั้งต้นของสายพันธุ์ที่นำมาผลิต (source of origin) วิธีการขยายพันธุ์ วิธีการเลี้ยง ระยะเวลาการเลี้ยง ส่วนประกอบอาหาร การเก็บเกี่ยว (harvesting) รวมถึงข้อมูลเอกลักษณ์ของโรฟูน ได้แก่ genus, species, micro and macroscopic characteristics
4. Process validation and control of critical steps and intermediates	แสดงผลการศึกษาความถูกต้องของกระบวนการผลิตเพื่อแสดงถึงการควบคุมในแต่ละขั้นตอน และแสดงวิธีการควบคุมในขั้นตอนการผลิตที่เป็นจุดวิกฤต (critical steps) ของกระบวนการผลิตที่จะมีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อคุณภาพของวัคซีน พร้อมแสดงวิธีการตรวจสอบและเกณฑ์การยอมรับ
5. Control of drug substance and drug product	ตารางข้อกำหนดของผลิตภัณฑ์ (specification) ที่ระบุรายการทดสอบ ที่มาของวิธีและเกณฑ์กำหนด พร้อมเอกสารวิธีการตรวจวิเคราะห์อยู่ในรูป SOP (Standard operating procedure) และผลการตรวจสอบความถูกต้องของวิธี
6. Reference standard	แสดงข้อมูลของสารมาตรฐานที่ใช้เป็นค่าอ้างอิงในการตรวจสอบคุณภาพของผลิตภัณฑ์ เช่น Certificate of analysis กรณีมีการใช้ in-house reference standard ให้แสดงการสอบเทียบเพื่อยืนยันค่ากับสารมาตรฐานหลัก
7. Container closure system	ระบุชนิดของวัสดุที่ใช้เป็นบรรจุภัณฑ์ปฐมภูมิ และวิธีการปิดผนึกบรรจุภัณฑ์
8. Stability	แสดงแผนการและผลการศึกษาความคงตัวที่มีรายละเอียดของรุ่นการผลิตที่นำมาศึกษา สภาวะที่ใช้ ระยะเวลาการศึกษา ความถี่ในการนำมาทดสอบ ทั้งแบบเร่ง (accelerate) และแบบระยะยาว (long term – real time) ถ้ามีการเบี่ยงเบนจากแนวทางดังกล่าวให้อธิบายพร้อมแสดงผล

## การทดสอบคุณภาพทางห้องปฏิบัติการ

การขึ้นทะเบียนวัคซีนโรฝุ่นจะต้องมีการตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันคุณภาพของผลิตภัณฑ์ทั้งด้านกายภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพว่าเป็นไปตามข้อกำหนดในเอกสารที่ได้อื่นขอขึ้นทะเบียนตำรับยา ซึ่งในตำรายาสากลของสหภาพยุโรป (European Pharmacopoeia) กำหนดวิธีการทดสอบในหัวข้อต่างๆ ไว้ดังนี้

### 1. การตรวจสอบเอกลักษณ์

วัคซีนโรฝุ่นแต่ละยี่ห้อมีความแตกต่างกันตามแต่ผู้ผลิต ความแตกต่างนี้มาจากแหล่งที่มาของตัวโรฝุ่นที่นำมาผลิต แต่ผู้ผลิตแต่ละรายต้องมีการตรวจเอกลักษณ์เพื่อระบุยืนยันความถูกต้องของสายพันธุ์โรฝุ่นในการผลิตแต่ครั้งว่ามีความเหมือนกับสารมาตรฐานอ้างอิงที่บริษัทได้จัดเตรียมไว้ (in-house reference preparation, IHRP) โดยการใช้วิธีที่เหมาะสมซึ่งแบ่งการทดสอบได้เป็นหลายหัวข้อ ได้แก่

#### 1.1 protein profile

เป็นการตรวจหาองค์ประกอบของชนิดโปรตีนในผลิตภัณฑ์ โดยวิธีที่แนะนำ เช่น isoelectric focusing (IEF), sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) ซึ่งผลการทดสอบของผลิตภัณฑ์จะต้องปรากฏแถบโปรตีนไม่แตกต่างไปจากสารมาตรฐานอ้างอิง (IHRP)

#### 1.2 allergen profile

เป็นการตรวจหาองค์ประกอบของการเป็นสารก่อภูมิแพ้ในผลิตภัณฑ์โดยการทำปฏิกิริยากับแอนติบอดีที่จำเพาะด้วยวิธี immunoblotting เช่น western blot เป็นต้น

#### 1.3 major allergen content

เป็นการตรวจหาโปรตีนที่เป็นองค์ประกอบหลักที่ทำให้เกิดภูมิแพ้ในผู้ป่วยโดยอาศัยวิธีทางชีวเคมี เช่น ELISA เป็นต้น ซึ่งในกรณีของโรฝุ่นชนิด *D.pteronyssinus* คือ Der p1 และ Der p2 และโรฝุ่น *D.farinae* คือ Der f1 และ Der f2

#### 1.4 total allergen activity

เป็นการตรวจหาความแรงของผลิตภัณฑ์ในหลอดทดลองโดยอาศัยแอนติบอดีที่มีความจำเพาะ ซึ่งได้มาจากเลือดของผู้ป่วยไม่น้อยกว่า 5 คน เพื่อให้มีครอบคลุมเพียงพอ (serum pooled) โดยวิธีที่เหมาะสม เช่น radioallergosorbent test (RAST), multiple allergosorbent test (MAST), fluorescent allogosorbent test (FAST), IgE inhibition test โดยวิธี ELISA, และการใช้เครื่องตรวจอัตโนมัติ เช่น ImmunoCAP เป็นต้น

### 2. การตรวจลักษณะทางกายภาพ เป็นการตรวจ

ด้วยตาเปล่าเพื่อดูสภาพที่ควรเป็นปกติของผลิตภัณฑ์ ซึ่งต้องเป็นไปตามข้อกำหนดเฉพาะของบริษัท เช่น สี ความเป็นผง เป็นต้น

### 3. การตรวจสอบปริมาณน้ำ ในกรณีที่เป็นวัคซีน

ผงแห้ง โดยใช้วิธีที่เหมาะสม ได้แก่ Karl Fisher titration, coulometric หรือ loss on drying

### 4. การตรวจสอบปริมาณโปรตีน เป็นการตรวจ

พื้นฐานที่แสดงถึงความสม่ำเสมอในการผลิต เพราะมีความสัมพันธ์โดยตรงกับความแรงของผลิตภัณฑ์ โดยปกติวัคซีนโรฝุ่นจะมีปริมาณโปรตีนน้อยมาก ดังนั้นวิธีที่เลือกใช้ควรมีช่วงในการทดสอบที่เหมาะสม ได้แก่ biuret, Bradford หรือ micro Kjeldahl

5. การตรวจสอบความบริสุทธิ์ เนื่องจากส่วนที่เป็นสารออกฤทธิ์หลักคือ ตัวไรฝุ่น แต่ในการผลิตอาจมีสิ่งปนเปื้อน เช่น อาหาร วัสดุเลี้ยงปะปนออกมาได้ ดังนั้นจึงต้องมีการทดสอบเพื่อหาความบริสุทธิ์ของผลิตภัณฑ์ ซึ่งนิยมใช้การตรวจภายใต้กล้องจุลทรรศน์เพื่อดูชนิดของไรฝุ่น โดยใช้การแยกทาง morphology ว่าเป็นสายพันธ์ที่ตรงกับชนิดผลิตภัณฑ์หรือไม่ และมีสัดส่วนเป็นเท่าใดในผลิตภัณฑ์

นอกจากนี้ผู้ผลิตอาจมีการตรวจอื่นๆ ที่ไม่ระบุไว้ในตำรายาสากล เพื่อให้มั่นใจคุณภาพของผลิตภัณฑ์ เช่น การตรวจหาสารกันเสีย การตรวจหาความปลอดภัย เป็นต้น

### บทสรุป

ประเทศไทยมีการนำเข้ายาที่มีส่วนประกอบของไรฝุ่น ส่วนหนึ่งเพื่อการตรวจวินิจฉัย ส่วนหนึ่งใช้เพื่อการรักษา ปัจจุบันสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาส่งเสริมการลงทุนได้ให้การสนับสนุนผู้ผลิตในประเทศให้มีศักยภาพในการผลิตเพื่อทดแทนการนำเข้า ซึ่งจะทำให้การรักษาผู้ป่วยภูมิแพ้ด้วยวัคซีนไรฝุ่นทำได้กว้างขวางมากยิ่งขึ้น ผู้ผลิต ผู้นำเข้าและผู้สั่งซื้อในระดับโรงพยาบาลควรทำความเข้าใจวิธีการขึ้นทะเบียนตำรับยาและวิธีการควบคุมคุณภาพตามข้อกำหนดตามมาตรฐานสากลเพื่อจะสามารถดำเนินการได้อย่างถูกต้อง รวดเร็ว โดยคำนึงถึงความปลอดภัยของผู้ใช้วัคซีนไรฝุ่นในประเทศเป็นสำคัญ

### บรรณานุกรม

- Kindt T, Goldsby R, Osborne B. Kuby Immunology: Hypersensitivity Reactions. 6<sup>th</sup>ed. New York: W.H. Freeman and Company;2007:372-88.
- Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. Lancet. 1911; 4:1572.
- เปรมจิต ไวยาวัจฉัย. สารก่อภูมิแพ้ (Allergen) ตัวการสำคัญของโรคภูมิแพ้. [ออนไลน์]. เข้าถึงเมื่อ 1 ก.ค. 2559 จาก : <http://www.dustmitethailand.com/files/brainboost/th/02-th.doc>
- บริษัท เจ.ซี.ซี.เพสท์เมเนจเม้นท์ จำกัด. หลักสูตรการอบรมผู้ควบคุมการใช้วัตถุอันตรายเพื่อใช้รับจ้าง: ไรฝุ่น (house dust mite). [ออนไลน์]. เข้าถึงเมื่อ 1 ก.ค. 2559 จาก: <http://www.jcc2u.com/ChemicalControlCourse/CCC-06.htm>
- European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare. Mites for allergen products. European Pharmacopoeia, 9.0<sup>th</sup> ed. NÖrdlingen: Druckerei C. H. Beck;2017: 3077-8.
- สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. คู่มือ/หลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุสำหรับมนุษย์ แบบ Asean harmonization. [ออนไลน์]. เข้าถึงเมื่อ 1 ก.ค. 2559 จาก: [http://drug.fda.moph.go.th/zone\\_asean/files/คู่มือหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนชีววัตถุ.pdf](http://drug.fda.moph.go.th/zone_asean/files/คู่มือหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนชีววัตถุ.pdf)

